CESAR CAPEL DE CLEMENTE JUNIOR

Comparação entre papilotomia endoscópica isolada *versus* associada à dilatação balonada da papila para remoção de cálculos do ducto biliar comum: revisão sistemática e metanálise baseada em ensaios clínicos randomizados

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
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Clemente Junior, Cesar Capel de

Comparação entre papilotomia endoscópica isolada versus associada à dilatação balonada da papila para remoção de cálculos do ducto biliar comum : revisão sistemática e metanálise baseada em ensaios clínicos randomizados / Cesar Capel de Clemente Junior. -- São Paulo, 2021.

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica 2.Coledocolitíase 3.Dilatação balonada da papila 4.Litotripsia/métodos 5.Eventos adversos 6.Revisão 7.Metanálise

USP/FM/DBD-095/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*À minha mãe e à minha esposa,
minhas maiores apoiadoras, motivo
maior de todas as minhas conquistas.
Ao meu irmão (in memoriam), pelo apoio de sempre
que ainda perdura, saudade.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Cristianne Junqueira Rodrigues e Cesar Capel de Clemente, por proporcionarem as bases fundamentais para a minha formação pessoal e profissional.

À minha amada esposa, Carla Maria de Souza Tufolo Capel de Clemente, por seu amor, carinho e companheirismo, em todos os dias de nossa união.

Aos meus tios e tias, Aldo Junqueira Rodrigues Junior, Consuelo Junqueira Rodrigues, Antônio Carlos Junqueira Rodrigues, Aurora Adriana Imparato Junqueira Rodrigues, Marcio Junqueira Rodrigues e Renata Castelhana Junqueira Rodrigues pelo carinho de sempre e participação em todas as etapas de minha formação humana.

Às minhas avós, Antonieta Volpe Rodrigues (*in memoriam*) e Amélia Capel Sanchez (*in memoriam*), por todo carinho e formação da base do caráter familiar.

Ao Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, orientador e mestre, referência em ética, humanidade e comprometimento com o próximo. Por ter incentivado e possibilitado a conclusão dessa dissertação.

Aos Professores Ivan Cecconelo, Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque, Flair Carrilho e José Jukemura, responsáveis pelo grande desenvolvimento do Departamento de Gastroenterologia.

Ao Prof. Dr. Wanderlei Marques Bernardo, por todo o conhecimento estatístico transmitido e apoio na realização deste estudo.

Ao Prof. Dr. Paulo Sakai, pelos ensinamentos e constante estímulo à pesquisa.

Aos integrantes da banca de qualificação, Profa. Dra. Estela Regina Ramos Figueira, Prof. Dr. Franz Robert Apodaca Torrez e Dr. Dalton Marques Chaves, pelo empenho dedicado nos direcionamentos precisos e relevantes empregados no aperfeiçoamento do presente trabalho.

A todos os preceptores, assistentes e funcionários do serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, por todos os conhecimentos transmitidos.

Aos funcionários do serviço de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aos meus amigos de faculdade e residência, por todo o apoio e companheirismo ao longo de todas as etapas da minha formação.

À Maria Helena Vargas e Priscilla Vargas, pela atenção, disponibilidade e pelo zelo na estruturação dessa dissertação.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de
Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código
de Financiamento 001.

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 quadros

Lista de figuras

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	10
3	MÉTODOS.....	12
3.1	Protocolo, Registro e Aprovação em Comitê de Ética	13
3.2	CrITÉRIOS de Elegibilidade	14
3.2.1	CrITÉRIOS de inclusão.....	14
3.2.2	CrITÉRIOS de exclusão.....	14
3.3	Estratégia de Busca	15
3.3.1	Estratégia “Patients, Intervention, Control, Outcomes” (PICO)	15
3.3.2	Bases de dados.....	15
3.3.3	Descritores	16
3.4	Seleção dos Estudos.....	16
3.5	Extração dos Dados	17
3.6	Desfechos.....	17
3.7	Avaliação do Risco de Vieses	18
3.8	Análise Estatística	19
4	RESULTADOS.....	21
4.1	Seleção dos estudos	22
4.2	Características dos estudos	23
4.3	Avaliação do risco de vieses	30
4.4	Síntese dos Resultados.....	35
4.5	Metanálise dos Desfechos.....	35
4.5.1	Taxa geral de remoção de cálculos.....	35
4.5.2	Taxa de remoção de cálculos em subgrupo de pacientes com cálculos maiores que 10 mm	36
4.5.3	Taxa de remoção de cálculos em pacientes com cálculos maiores que 15 mm.....	38
4.5.4	Pancreatite	39
4.5.5	Hemorragia.....	39
4.5.6	Colangite	41
4.5.7	Uso de litotripsia mecânica em geral.....	42
4.5.8	Uso de litotripsia mecânica em pacientes com cálculos maiores que 10 mm.....	44

4.5.9	Uso de litotripsia mecânica em pacientes com cálculos maiores que 15 mm.....	46
4.5.10	Perfuração.....	47
4.5.11	Recorrência de coledocolitíase (até 36 meses).....	48
5	DISCUSSÃO	49
5.1	Caracterização da Casuística Utilizada	50
5.2	Considerações Finais	64
5.3	Limitações	66
6	CONCLUSÕES	69
7	ANEXOS	71
8	REFERÊNCIAS.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIT	-	Análise por intenção de tratamento
CENTRAL	-	Central Register of Controlled Trials
CINAHL	-	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
CPRE	-	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
DE	-	Dilatação endoscópica com balão da papila
EBSCO	-	<i>Elton Bryson Stephens Company</i>
ECNR	-	Estudos não randomizados
ECR	-	Ensaio Clínico Randomizado
EMBASE	-	<i>Excerpta Medica Database</i>
FE	-	Efeito Fixo
HC-FMUSP	-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	-	Intervalo de confiança
LILACS	-	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LM	-	Litotripsia mecânica
MEDLINE	-	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	-	<i>Medical Subject Headings</i>
P-DBP	-	Papilotomia seguida da dilatação ampla da papila com balão
PE	-	Papilotomia endoscópica
PICO	-	<i>Patients, Intervention, Control, Outcomes</i>
PRISMA	-	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i>
PROSPERO	-	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
RD	-	Diferença de risco
RE	-	Efeito Randômico

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios de Jadad para avaliar a qualidade de um estudo clínico controlado	18
Quadro 2 - Classificação Leve dos eventos adversos associados à CPRE	27
Quadro 3 - Classificação Moderada e Grave dos eventos adversos associados à CPRE	28
Quadro 4 - Características técnicas dos ensaios clínicos randomizados	29
Quadro 5 - Análise de vieses conforme Jadad	31
Quadro 6 - Quadro descritivo dos vieses em estudos de terapêutica	33
Quadro 7 - Características das revisões sistemáticas sobre o tema.....	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos	22
Figura 2 - Representação da parede medial da segunda porção duodenal	26
Figura 3 - Fluxograma de abordagem clínica do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HC-FMUSP proposto a partir dessa revisão sistemática	66

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	“Forest plot” da taxa geral de remoção de cálculos entre os grupos	36
Gráfico 2 -	“Forest plot” da taxa de remoção de cálculos maiores que 10 mm entre os grupos com efeito fixo	37
Gráfico 3 -	“Funnel plot” da taxa de remoção de cálculos maiores que 10 mm entre os grupos	37
Gráfico 4 -	“Forest plot” da taxa de remoção de cálculos maiores que 10 mm entre os grupos com efeito randômico	38
Gráfico 5 -	“Forest plot” da taxa de remoção de cálculos maiores que 15 mm entre os grupos	38
Gráfico 6 -	“Forest plot” da incidência de pancreatite entre os grupos.....	39
Gráfico 7 -	“Forest plot” da incidência de hemorragia entre os grupos.....	40
Gráfico 8 -	“Funnel plot” da incidência de hemorragia entre os grupos identificando “outlier”	40
Gráfico 9 -	“Forest plot” da incidência de hemorragia entre os grupos sem o estudo “outlier”	41
Gráfico 10 -	“Forest plot” da incidência de colangite entre os grupos.....	41
Gráfico 11 -	“Forest plot” do uso de litotripsia mecânica entre os grupos com efeito fixo.....	42
Gráfico 12 -	“Funnel plot” do uso de litotripsia mecânica entre os grupos.....	43
Gráfico 13 -	“Forest plot” do uso de litotripsia mecânica entre os grupos com efeito randômico.....	43
Gráfico 14 -	“Forest plot” do uso de litotripsia mecânica entre os grupos para cálculos maiores que 10 mm com efeito fixo	44
Gráfico 15 -	“Funnel plot” do uso de litotripsia mecânica entre os grupos para cálculos maiores que 10 mm	45

Gráfico 16 - “Forest plot” do uso de litotripsia mecânica entre os grupos para cálculos maiores que 10 mm com efeito randômico	45
Gráfico 17 - “Forest plot” do uso de litotripsia mecânica entre os grupos para cálculos maiores que 15 mm com efeito fixo	46
Gráfico 18 - “Funnel plot” do uso de litotripsia mecânica entre os grupos para cálculos maiores que 15 mm	47
Gráfico 19 - “Forest plot” do uso de litotripsia mecânica entre os grupos para cálculos maiores que 15 mm com efeito randômico	47
Gráfico 20 - “Forest plot” da incidência de perfuração entre os grupos.....	48
Gráfico 21 - “Forest plot” da recorrência de coledocolitíase até 36 meses entre os grupos	48
Gráfico 22 - “Forest plot” comparando o uso de LM entre os grupos P-DBP vs. PE para cálculos maiores que 15 mm.....	58

RESUMO

Clemente Junior CC. *Comparação entre papilotomia endoscópica isolada versus associada à dilatação balonada da papila para remoção de cálculos do ducto biliar comum: revisão sistemática e metanálise baseada em ensaios clínicos randomizados [dissertação].* São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: coledocolitíase apresenta incidência estimada entre 5 a 10 % nos pacientes com colecistolitíase. A abordagem endoscópica tornou-se a via terapêutica de escolha nesses casos. Porém cerca de 10% dos casos não alcançam eficácia plena pelos métodos convencionais, além disso, não é um procedimento isento de eventos adversos. **Objetivo:** comparar, a partir de revisão sistemática da literatura e subsequente metanálise de ensaios clínicos randomizados, a taxa de remoção de cálculos biliares e as incidências de sangramento, pancreatite, colangite, perfuração, necessidade de litotripsia mecânica e recorrência de coledocolitíase entre as modalidades: papilotomia isolada (PE) versus papilotomia associada à dilatação balonada da papila (P-DBP) na coledocolitíase. **Métodos:** realizou-se uma revisão sistemática a partir das bases de dados MedLine/PUBMED, Scopus, Biblioteca Cochrane, LILACS, banco de dados EMBASE e pesquisa manual através das referências dos artigos recuperados até fevereiro de 2020. A pesquisa de literatura foi restrita a ensaios clínicos randomizados. Os dados de eficácia e incidências de eventos adversos foram extraídos para a subsequente metanálise. A avaliação do efeito de tratamento e da heterogeneidade entre os estudos foi realizada através do método proposto por Higgins et al. (I²), com efeitos fixo e randômico, usando o software Review Manager 5.3. A diferença entre os desfechos foi calculada pela diferença de risco com efeito fixo para as variáveis dicotômicas. **Resultados:** doze ensaios clínicos randomizados com 2115 pacientes foram incluídos. P-DBP foi superior quanto às taxas de remoção completa de cálculos tanto na análise geral ($p=0,005$) quanto na análise de subgrupo com cálculos maiores que 10 mm ($p=0,03$). PE foi associada a maior taxa de sangramento pós-CPRE ($p=0,05$) e a maiores necessidades de litotripsia mecânica em geral ($p=0,0005$) e em subgrupos com cálculos maiores que 10 mm ($p=0,005$) e 15 mm ($p=0,03$). As incidências de pancreatite ($p=0,51$), colangite ($p=0,97$) e perfuração ($p=0,23$) foram estatisticamente similares entre os grupos. **Conclusões:** obteve-se que a papilotomia associada à dilatação ampla da papila apresentou maior taxa de remoção completa dos cálculos da

via biliar comum tanto na análise geral quanto em subgrupo com cálculos maiores que 10 mm, além de apresentar menores taxas de sangramento pós-CPRE e menor necessidade de litotripsia mecânica em comparação à papilotomia isolada. As incidências de pancreatite, perfuração, colangite e recorrência de coledocolitíase foram similares entre os grupos.

Descritores: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; Coledocolitíase; Dilatação balonada da papila; Litotripsia/métodos; Eventos adversos; Revisão; Metanálise

ABSTRACT

Clemente Junior, CC. *Comparison between endoscopic sphincterotomy vs endoscopic sphincterotomy associated with balloon dilation for removal of common bile duct stones: systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trial* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

Background: choledocholithiasis has an estimated incidence of between 5 and 10% in patients with cholecystolithiasis. The endoscopic approach has become the therapeutic pathway of choice in these cases. However, about 10% of the cases do not reach full efficacy by conventional methods, moreover, it is not an adverse event-free procedure. **Aim:** to compare gallstones removal rate and incidence of bleeding, pancreatitis, cholangitis, perforation, use of mechanical lithotripsy and choledocholithiasis recurrence between isolated sphincterotomy (EST) versus sphincterotomy plus large balloon dilation of the papilla (ESBD) in choledocholithiasis through the meta-analysis of randomized clinical trials (RCT). **Methods:** a systematic review was conducted from the databases MedLine via PUBMED, Cochrane Library, Scopus, LILACS, EMBASE database and manual search through references of articles retrieved until February 2020. Literature research was restricted to randomized clinical trials. Efficacy data and incidences of adverse events were extracted for the subsequent meta-analysis. Treatment effect and heterogeneity of the studies were analyzed by the method proposed by Higgins et al., called I^2 , with fixed (FE) and random effects (RE), using Review Manager software version 5.3. The difference between the outcomes was calculated by the risk difference with fixed effect for the dichotomous variables. **Results:** twelve RCTs with 2,115 patients were included. ESBD obtained higher rates for the complete removal of gallstones in general ($p=0.005$) and in subgroup analysis of stones greater than 10 mm ($p=0.03$). EST was associated with more post-ERCP bleeding ($p=0.05$) and more need of mechanical lithotripsy in general ($p=0.0005$) and in subgroup analysis of stones greater than 10 mm ($p=0.005$) and 15 mm ($p=0.03$). Incidence of pancreatitis ($p=0.51$), cholangitis ($p=0.97$) and perforation ($p=0.23$) was similar between the groups. **Conclusion:** ESBD presented better results regarding the primary outcome: complete removal of the common bile duct stones in general and in subgroup analysis with gallstones greater than 10 mm, in addition to presenting itself with lower rates of post-ERCP bleeding and less need for mechanical lithotripsy when compared to EST in the

approach to remove gallstones. Incidence of pancreatitis, cholangitis, perforation and gallstones recurrence was similar between the groups.

Descriptors: Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde; Choledocholithiasis; Large balloon dilation; Lithotripsy/methods; Adverse events; Review; Meta-Analysis

1 INTRODUÇÃO

A coledocolitíase é a presença de cálculo(s) no ducto biliar comum. Sua apresentação mais frequente é secundária à migração de cálculos da vesícula biliar, mas pode ter instalação primária quando os cálculos são originados no próprio trato biliar, geralmente no contexto da estase biliar, como em pacientes com fibrose cística e em idosos com vias biliares dilatadas, podendo estar associado à presença de divertículos periampulares (Franzini, 2016). Sua incidência é estimada em até 10% dos pacientes com colecistolitíase no momento da colecistectomia (Petelin, 2003).

No Brasil, os escassos dados epidemiológicos disponíveis sobre o tema apontam incidências de colelitíase variando entre 9,3% e 11,23% (Coelho *et al.*, 1999; Sallum *et al.*, 2015). Dos quais se pondera que até 9,8% poderiam apresentar cálculos na via biliar comum (coledocolitíase) (Gil *et al.*, 2007).

Os sinais e sintomas da coledocolitíase incluem alterações clínico-laboratoriais como elevação dos níveis séricos de bilirrubinas e das enzimas hepáticas e canaliculares, além de dor abdominal, icterícia, colúria e acolia fecal no contexto da colestase. Essa condição pode apresentar como complicações desde distúrbios de coagulação devido à alteração no ciclo enterohepático das bilirrubinas com consequente déficit na absorção da

vitamina lipossolúvel K até à temida colangite em um espectro de apresentações que inicia na clássica tríade de Charcot (febre, icterícia e dor abdominal) até a severa pêntade de Reynolds (elementos da tríade mais hipotensão arterial e estado mental alterado), ou seja, o choque séptico (Wada *et al.*, 2007).

Historicamente, até o início da década de 1970, esses pacientes eram tratados de forma cirúrgica via laparotomia com considerável morbimortalidade associada. Quando a possibilidade de abordagem endoscópica minimamente invasiva da via biliar surgiu, nessa mesma década, rapidamente a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) se tornou uma das técnicas mais importantes para o tratamento da coledocolitíase. O primeiro relato de cateterização não cirúrgica da ampola de Vater ocorreu em 1968 (MacCune *et al.*, 1968), mas o início da CPRE como ferramenta terapêutica só foi possível após a instituição e reprodutibilidade da papilotomia endoscópica, conforme constam os primeiros registros, na Alemanha (Classen e Demling, 1974) e no Japão (Kawai *et al.*, 1974). Esse método seria introduzido no Brasil em 1976 pelo professor Glaciomar Machado, sendo ele também o responsável pelas primeiras imagens pancreatocolangiográficas retrógradas via endoscopia peroral do país em 1972 (Machado *et al.*, 1974). Nos anos que se seguiram eram poucas as opções de treinamentos avançados em endoscopia digestiva terapêutica no país, o que obrigava os profissionais interessados na especialização a procurar por escolas no exterior, especialmente nos Estados Unidos, Japão e países europeus. Mas a especialidade se

mobilizou desde então, tornando, ao longo das décadas, cada vez mais disponível esse procedimento em território nacional através da qualificação de Centros de Ensino e Treinamento credenciados pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED).

A prática clínica dos anos que se seguiram evidenciou as vantagens da papilotomia endoscópica na condução terapêutica desses casos, em especial daqueles pacientes em pancreatite severa com colangite (Melo, 2003).

A elegância da resolução endoluminal deve ter causado uma verdadeira euforia naquela época, sem mesmo apresentar cicatrizes evidentes, entre tantas outras vantagens.

Mesmo com a evolução para abordagem cirúrgica laparoscópica no tratamento da colelitíase no final dos anos 1980, a estratégia preferencial pelos cirurgiões na resolução da coledocolitíase se manteve pelo método auxiliar endoscópico. Desde então continua crescente a importância da CPRE nesse perfil de pacientes, corroborando com a filosofia da abordagem minimamente invasiva (Barwood *et al.*, 2002).

É bem verdade que a abordagem cirúrgica laparoscópica da coledocolitíase no ato da colecistectomia pode ser a única opção em serviços sem a disponibilidade de CPRE, sendo que, quando conduzida por cirurgiões de maior experiência, apresenta eficácia entre 80% e 90% nos casos mais favoráveis (cálculos menores que 10 mm e em pequena quantidade, situados no colédoco distal, ou seja, a jusante da inserção do ducto cístico na via biliar), podendo ser optado pela abordagem transcística

após a colangiografia intraoperatória (Petelin, 2002). Porém, eventualmente pode surgir a dúvida do esvaziamento completo ou mesmo a certeza do clareamento incompleto dos cálculos da via biliar comum.

No contexto de cálculos maiores ou impactados a montante da implantação do ducto cístico, o desafio técnico cirúrgico se faz maior, exigindo como última opção a exploração via coledocotomia, preterida por apresentar morbidade de até 16% (Thompson e Trander, 2002).

A epidemiologia observada na coledocolitíase exigiu o aprimoramento técnico cirúrgico na condução dos pacientes. Em paralelo, as técnicas endoscópicas terapêuticas foram pressionadas nesse mesmo sentido.

Em 1983, a adoção da dilatação endoscópica da papila maior e da via biliar distal por meio de balões hidrostáticos sob pressurização controlada agregou ao arsenal do endoscopista uma excelente ferramenta na abordagem de casos complexos e revolucionou a eficácia do método para esse grupo de pacientes (Staritz *et al.*, 1983).

Papilotomia endoscópica e dilatação da papila com balão hidrostático tornaram-se então tratamentos básicos para coledocolitíase. Foram observadas taxas de sucesso na remoção dos cálculos entre 85% e 95% em estudos entre 1984 e 1997 (Cotton, 1984; Cairns *et al.*, 1989; Bergman *et al.*, 1997).

Ainda assim, o espectro de apresentações da coledocolitíase pode apresentar desafios técnicos na resolutividade do quadro, a citar, os casos classificados como complexos nas seguintes situações: presença de cálculos maiores que 15 mm (coledocolitíase gigante); em maior número do

que 10 cálculos (coledocolitíase múltipla); quando há uma desproporção entre o tamanho do cálculo e o calibre do ducto biliar distal (Franzini, 2016). Nesse contexto, as taxas de sucesso na remoção são significativamente menores, exigindo complementação de técnicas, além da papilotomia e varredura com balão extrator e/ou cesta de Dormia, mesmo assim podendo alcançar mais de 25% de insucesso na resolução completa em uma única sessão (Marçal *et al.*, 2005; Borges *et al.*, 2018).

No aspecto da morbimortalidade associada aos métodos endoscópicos, houve aprimoramento quando comparado às técnicas cirúrgicas, ainda assim verifica-se a presença de eventos adversos em cerca de 10% dos casos, sendo os mais comuns: hemorragia (0,3-9,6%), colangite (0,5-3%), pancreatite (3,5-9,7%) e perfuração (0,08-0,6%) (Loperfido *et al.*, 1998; Freeman *et al.*, 1996; Andriulli *et al.*, 2007; Kochar *et al.*, 2015; de Clemente *et al.*, 2018).

Nas últimas décadas as fabricantes de instrumentos cirúrgicos endoscópicos em conjunto com centros especializados na atuação terapêutica das patologias biliopancreáticas vêm desenvolvendo acessórios conforme a necessidade e especificidade exigem.

Atualmente, mesmo os pacientes com alteração anatômica por abordagens cirúrgicas prévias como gastrectomias totais ou parciais e as variadas formas de reconstrução do trânsito (Y de Roux, Billroth II) podem ser abordados pela via endoscópica, apesar de exigirem maior destreza técnica e eventualmente abordagens cirúrgicas combinadas, bem como aparelhos e acessórios especiais.

Um dos marcos históricos da terapêutica endoscópica em coledocolitíase foi a publicação em 2003 da experiência de Ersoz *et al.* (2003). Tendo como objetivo minimizar a incidência de pancreatite aguda pós-dilatação balonada isolada da papila duodenal, registrou a primeira tentativa de combinar a papilotomia seguida da dilatação ampla da papila por balão (P-DBP), denominada esfincteroplastia, para extrair cálculos do ducto biliar comum. Foi bem-sucedido na remoção completa dos cálculos em pacientes selecionados, com taxa de 89% nos que apresentavam desproporção entre as dimensões do ducto biliar distal e o(s) cálculo(s) e de 95% nos casos com cálculos gigantes (> 15 mm), sendo que suas taxas de eventos adversos foram significativamente menores do que em ensaios anteriores que priorizavam uma técnica à outra, sem associá-las. O impacto dessa publicação foi decisivo na retomada do uso dos balões dilatadores à época, uma vez que seu uso isolado estava associado a maiores taxas de pancreatite pós CPRE conforme publicação de 1988, baseada em avaliação retrospectiva e relatos de caso (Kozarek, 1988).

Nos anos que se seguiram até mais recentemente, foi notável a mudança de foco nas comparações refletida na literatura científica, antes comprometidas em confrontar os desfechos entre papilotomia endoscópica isolada da papila (PE) *versus* dilatação endoscópica isolada da papila (DE) (Bergman *et al.*, 2001; Disario *et al.*, 2004; Lin *et al.*, 2004), observou-se a migração natural do interesse em comparar PE vs. P-DBP (Heo *et al.*, 2007; Hong *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2009a; Kim *et al.*, 2009b; Jun *et al.*, 2013; Teoh *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2014; Guo *et al.*, 2015; Hisa, 2015; Mu *et al.*, 2015; Chu

et al., 2017; Karsenti *et al.*, 2017). Alguns estudos seguiram a revelar os efeitos promissores da papilotomia associada à dilatação balonada da papila na coledocolitíase (Kim *et al.*, 2009a; Kim *et al.*, 2009b; Jun *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2014; Mu *et al.*, 2015; Guo *et al.*, 2015).

As revisões sistemáticas da literatura publicadas sobre o tema, obviamente, também evoluíram nesse sentido. No entanto, seus resultados foram, em parte, conflitantes entre si, evidenciando inconsistências que não permitem concluir, mesmo que retrospectivamente, uma conduta ideal frente a um caso clínico desafiador (Feng *et al.*, 2012; Liu *et al.*, 2012; Liu *et al.*, 2013; Yang e Hu, 2013; Jin *et al.*, 2014; Xu *et al.*, 2015; Park *et al.*, 2018).

Partindo do pressuposto de que a prática clínica deva reproduzir técnicas ancoradas pelos melhores níveis de evidência, não há um estudo inequívoco que demonstre qual tática é mais segura e mais eficaz ao mesmo tempo nos casos difíceis de coledocolitíase, apesar de o endoscopista experiente perceber as vantagens técnicas ao associar a dilatação à papilotomia nesses casos.

A investigação detalhada das metodologias aplicadas na elaboração das metanálises publicadas até então evidenciou alguns pontos que podem ser aperfeiçoados para responder à mesma importante pergunta: existe uma técnica mais efetiva dentre as preconizadas atualmente na abordagem endoscópica da coledocolitíase?

Conceitualmente, aborda-se a taxa de remoção completa de cálculos como um dado de eficácia associada a determinado método, pois reflete a capacidade de atingir o objetivo proposto primariamente. Já na comparação

das associações a eventos adversos, mede-se a eficiência dos métodos presumindo-se que devam ocorrer da forma menos danosa possível, refletindo os dados de segurança.

A correlação entre os dados de eficácia e eficiência permite compreender a efetividade de cada método e eventualmente eleger algum deles como preferencial sob determinado contexto.

O presente estudo buscou homogeneizar a seleção de ensaios clínicos randomizados controlados na comparação entre os métodos mais difundidos atualmente na abordagem endoscópica da coledocolitíase, além de apresentar a maior amostra envolvida até o presente momento, fortalecendo e atualizando o conhecimento sobre o tema.

2 OBJETIVOS

Primário: comparar a taxa de remoção completa dos cálculos biliares com diferentes agrupamentos quanto ao tamanho (geral, maior que 10 mm e maior que 15 mm);

Secundário: incidências de sangramento, pancreatite, colangite, perfuração, necessidade de litotripsia mecânica e recorrência de coledocolitíase entre as modalidades papilotomia isolada versus papilotomia associada à dilatação balonada da papila na coledocolitíase.

3 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática e metanálise, conduzida com base nas recomendações do “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) (Moher *et al.*, 2010). O “checklist” traduzido para o português deste protocolo se encontra no Anexo A.

3.1 Protocolo, Registro e Aprovação em Comitê de Ética

O presente estudo foi protocolado no “International Prospective Register of Systematic Reviews” (PROSPERO), do “Centre for Reviews and Dissemination” da “University of York” (NHS, 2016). Pode ser acessado em <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>, com o número de registro CRD42016052268.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) (Anexo B).

3.2 Critérios de Elegibilidade

3.2.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão desta revisão sistemática foram:

- Ensaios clínicos randomizados controlados comparando grupo papilotomia endoscópica (PE) *versus* grupo papilotomia endoscópica seguido de dilatação ampla da papila com balão (P-DBP).
- Inclusão de pacientes adultos (≥ 18 anos) com coledocolitíase.
- Estudos que contenham dados completos sobre a casuística envolvida ou fornecimento de dados que possibilitem seu cálculo.
- Artigos em inglês, português ou espanhol.

3.2.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão desta revisão sistemática foram:

- Pacientes menores de 18 anos.
- Impossibilidade na extração de dados estatísticos.
- Estudos que abordassem pacientes na vigência de pancreatite aguda, colangite, colecistite aguda, cálculos intra-hepáticos, doença pancreatobiliar maligna ou desordens de coagulação não corrigíveis.
- Estudos que incluíssem pacientes com antecedente de cirurgia com derivação gastro-jejunal dos tipos Y de Roux ou Billroth II.

3.3 Estratégia de Busca

3.3.1 Estratégia “Patients, Intervention, Control, Outcomes” (PICO)

Estratégia PICO:

(P) Participantes: pacientes com coledocolitíase, maiores de 18 anos.

(I) Intervenção: papilotomia associada à dilatação com balão da papila (P-DBP).

(C) Comparação: papilotomia endoscópica isolada (PE).

(O) “Outcomes” / Desfechos: Taxa de extração completa dos cálculos, sangramento, pancreatite, colangite, perfuração, necessidade de litotripsia mecânica de emergência e recorrência de coledocolitíase.

3.3.2 Bases de dados

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: “Medical Literature Analysis and Retrieval System Online” (MEDLINE), por meio da ferramenta de busca PubMed; Excerpta Medica Database (EMBASE); base de dados da Elsevier (Scopus); Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e “Central Register of Controlled Trials” (CENTRAL/Cochrane). A última pesquisa realizada foi em 2 de fevereiro de 2020.

3.3.3 Descritores

Foram utilizados descritores abrangentes sobre o tema com o objetivo de aumentar a sensibilidade da busca, além disso, quando disponíveis, foram incluídos os descritores indexados na ferramenta de busca do PubMed, representados pelos “Medical Subject Headings (MeSH) Terms”, com o objetivo de ampliar os resultados das buscas.

A estratégia de busca utilizada em cada base de dados foi:

- MEDLINE/PubMed: (Cholangiopancreatograph* AND Endoscopic Retrograde OR ERCP OR Cholangiograph*) AND (Sphincterotomy* AND Endoscopic OR papillotomy* OR Sphincterotomy*).
- Embase, Scopus, LILACS, Cochrane: (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography OR ERCP OR Cholangiography) AND (Endoscopic Sphincterotomy OR papillotomy OR Sphincterotomy).

3.4 Seleção dos Estudos

A avaliação da elegibilidade e seleção dos artigos foi feita de forma independente e padronizada por dois revisores baseados inicialmente no título e resumo. A meta era observar a presença dos critérios de inclusão e exclusão determinados previamente. Em casos duvidosos, o texto completo foi consultado antes da inclusão, quando disponível.

Desacordos entre os revisores foram resolvidos por consenso ou com a assistência de um terceiro autor.

Estudos duplicados entre as diferentes bases de pesquisa foram excluídos após sua identificação através do “software” EndNote, versão X5, desenvolvido pela Clarivate Analytics.

Foi dada preferência pela seleção de trabalhos cujos textos completos estivessem disponíveis. Publicações disponíveis apenas na forma de resumo só foram consideradas após avaliação da possibilidade de extração de todos os dados necessários à análise estatística, mesmo assim tentou-se contato com os respectivos autores.

3.5 Extração dos Dados

Para as variáveis de interesse os dados disponíveis em cada estudo foram extraídos ou calculados, gerando números absolutos para as análises.

Os dados obtidos de cada artigo foram tabulados em planilhas no “software” Microsoft Excel, versão 2010 para Windows.

Dois autores geraram planilhas individualmente, de forma independente, seus arquivos foram confrontados para verificar a igualdade dos resultados e em caso de discordância um terceiro autor era consultado até o consenso.

3.6 Desfechos

O desfecho primário do estudo foi a taxa de remoção completa dos cálculos da via biliar comum, independente do número de sessões de CPRE, associada a cada método de interesse. Os demais resultados como sangramento, pancreatite, colangite, perfuração, necessidade de litotripsia mecânica de emergência e recorrência de coledocolitíase foram considerados desfechos secundários.

Foram realizadas análises de subgrupos com diferentes pontos de corte para o tamanho dos cálculos para os desfechos: taxa de remoção completa dos cálculos da via biliar comum e necessidade de litotripsia mecânica.

3.7 Avaliação do Risco de Vieses

Os estudos foram classificados por qualidade metodológica para a análise de elegibilidade de acordo com o escore JADAD (Jadad *et al.*, 1996) que pontua conforme os seguintes critérios estabelecidos: Randomização (presença e método apropriado); cegamento (presença e método apropriado); perdas de pacientes após a randomização (descrição), sendo atribuído 1 ponto para cada resposta positiva (Quadro 1).

Quadro 1 - Critérios de Jadad para avaliar a qualidade de um estudo clínico controlado

Critério	Avaliação	Pontuação
Randomização	Presença?	0 ou 1
	Adequada?	+ 1
Cegamento	Presença?	0 ou 1
	Adequado?	+ 1
Perdas de pacientes após randomização	Está descrito?	0 ou 1

Fonte: Jadad *et al.* (1996).

A partir das orientações do PRISMA para estudos intervencionistas (Liberati *et al.*, 2009) foi elaborada um quadro descritivo dos vieses em estudos de terapêutica, a fim de padronizar a avaliação de cada trabalho, com os seguintes itens: Questão ou comparação abordada; adequação da randomização; adequação da alocação; presença e descrição das perdas

após randomização; prognóstico homogêneo ou heterogêneo quando havia diferença estatística para alguma característica das populações; descrição dos desfechos avaliados; análise por intenção de tratamento quando ocorriam perdas após a randomização.

Com base nesta avaliação, os estudos foram classificados quanto ao risco de vieses como: Risco baixo - nenhuma resposta conflitante para as perguntas-chave; risco moderado - uma a duas respostas conflitantes para as perguntas-chave; risco alto - mais de duas respostas conflitantes para as perguntas-chave. Quanto à inadequação da aplicabilidade do estudo, aqueles com risco alto de vieses seriam discutidos entre os autores, podendo ser excluídos da metanálise.

3.8 Análise Estatística

Para todos os desfechos foi considerada a diferença de risco absoluto sendo ponderado pela análise por intenção de tratamento e o intervalo de confiança de 95% e o valor de $p \leq 0,05$ como estatisticamente significativo.

O efeito de tratamento e a heterogeneidade dos estudos foi analisada pelo método proposto por Higgins *et al.* (2003), denominado I^2 , com efeitos fixo e randômico, utilizando o “software” Review Manager, versão 5.3. A diferença entre os desfechos foi calculada através da diferença de risco com efeito fixo para as variáveis dicotômicas e como diferença de média para as variáveis contínuas. A análise de sensibilidade foi utilizada para identificar algum estudo com maior probabilidade de viés de publicação (“outlier”) quando a heterogeneidade I^2 estivesse acima de 50%, calculada usando o

teste de qui-quadrado e quantificada pelo método proposto por Higgins *et al.* (2003). A fim de evitar manipulação estatística, quando mais de um ensaio estivesse fora dos limites estimados, considerava-se heterogeneidade verdadeira na amostra, sendo utilizado o efeito randômico para equilibrar os pesos de cada estudo, a partir do efeito médio individual.

Para a síntese dos resultados foram gerados gráficos analíticos usando “funnel plot” e “forest plot”.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos estudos

A busca inicial identificou 4487 artigos após a remoção das duplicatas (MEDLINE/Pubmed: 4332; Embase: 49; Scopus: 1817; Cochrane: 183; LILACS: 82). Após revisar o título e os resumos, 4445 foram excluídos por não relevância; 42 artigos foram totalmente avaliados, 30 foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão estabelecidos. Ao final foram incluídos 12 ensaios clínicos randomizados (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos [adaptado de: Moher *et al.* (2010)]

4.2 Características dos estudos

Os estudos incluídos foram exclusivamente ensaios clínicos randomizados que compararam os dois métodos de interesse da metanálise: papilotomia endoscópica (PE) *versus* papilotomia associada à dilatação balonada ampla da papila (P-DBP). Alguns estudos também comparavam outras terapêuticas (Guo *et al.*, 2015; Chu *et al.*, 2017) além dessas, porém apenas foram considerados os grupos submetidos às duas técnicas citadas. Dentre os critérios de exclusão definidos por cada estudo na seleção dos pacientes há coincidência nos seguintes: coagulopatia irreversível no ato do procedimento; vigência de colangite ou pancreatite aguda; incapacidade de obtenção de consentimento assinado; derivações gastroentéricas (Y de Roux, Billroth II); câncer biliopancreático; presença de cálculos intra-hepáticos; paciente menor de 18 anos. Todos os estudos incluíram pacientes com mais de 18 anos e presença confirmada de coledocolitíase.

Três ensaios apresentaram seus respectivos cálculos de amostragem (Teoh *et al.*, 2013; Chu *et al.*, 2017; Karsenti *et al.*, 2017), sendo que dois apresentaram o mesmo algoritmo, alcançando a meta mínima de 150 pacientes com metade em cada braço de comparação (Teoh *et al.*, 2013; Karsenti *et al.*, 2017). Esses autores, baseados em séries anteriores, assumiram 15% de diferença entre os grupos, PE vs. P-DBP, para o desfecho primário. Finalmente, adotaram nível de significância de 0,05 (Probabilidade do erro tipo I) e poder de 80%.

A alocação podia ocorrer em dois momentos conforme desenho de cada ensaio, sendo através de exames de imagem prévios à CPRE (colangiorressonância, tomografia computadorizada de abdome, ultrassonografia transabdominal, colangiografia transcística intraoperatória e/ou ecoendoscopia digestiva alta) ou no ato da colangiografia retrógrada endoscópica.

Todos os procedimentos foram realizados por profissionais de larga experiência com volumes considerados adequados em seus serviços de referência, conforme declararam os pesquisadores.

As táticas de extração dos cálculos declaradas pelos autores foram as convencionais, através da utilização de balão extrator para a varredura da via biliar e/ou através da apreensão dos cálculos com cesta de Dormia ("basket"). Na impossibilidade do clareamento completo da via biliar ou no eventual aprisionamento intracoledoceano da cesta contendo cálculo era realizada a litotripsia mecânica, como uma técnica de resgate.

O ponto de corte para o tamanho do(s) cálculo(s) foi majoritariamente acima dos 10 mm dentre os estudos, sendo que apenas dois ensaios não definiram um tamanho mínimo para inclusão. Desses dois estudos, com potencial de apresentar cálculos menores que 10 mm por não delimitarem uma meta, efetivamente apenas um deles (Hisa, 2015) ficou abaixo dessa dimensão (média de 8 mm), sendo que o outro (Li *et al.*, 2014) acabou por obter a média de 13,2 mm (desvio padrão $\pm 3,7$) para o grupo P-DBP e 12,7 mm (desvio padrão $\pm 3,5$) para o grupo PE, possibilitando uma análise de subgrupo com pacientes apresentando cálculos maiores que 12 mm em seu estudo.

A mensuração do tamanho do(s) cálculo(s) poderia ocorrer de duas formas conforme os pesquisadores definiram, seja previamente à CPRE através de métodos de imagem disponíveis (colangiorressonância, tomografia computadorizada de abdome, ultrassonografia transabdominal, colangiografia transcística intraoperatória e/ou ecoendoscopia digestiva alta) ou então estimados durante a CPRE pela colangiografia após a cateterização, usando como referência o calibre conhecido do tubo de inserção.

O tipo de corrente de corte utilizado na papilotomia foi a corrente mista, dentre os autores que o declararam.

Sobre a extensão da papilotomia, no grupo PE todos os autores procederam à extensão total, preconizada como até a prega duodenal transversal/horizontal suprapapilar (Figura 2). Enquanto no grupo P-DBP apenas um pesquisador (Karsenti *et al.*, 2017) realizou a papilotomia completa antes da dilatação balonada, diferentemente de todos os outros autores que optaram pela papilotomia parcial entre um terço a dois terços da extensão completa, previamente à dilatação balonada.

Nota: A linha longitudinal destacada representa a extensão da papilotomia em comprimento total.

Figura 2 - Representação da parede medial da segunda porção duodenal [Fonte: Adaptado de Cotton e Williams (1996)]

O diâmetro do balão dilatador foi definido a partir dos calibres máximos do ducto biliar comum (DBC) e dos cálculos, sendo insuflado e acompanhado via fluoroscópica até o desaparecimento completo da cintura de constrição na topografia do complexo papilar.

Os tempos de permanência do balão insuflado após a perda da cintura variaram entre 20 e 60 segundos.

Com exceção de três ensaios disponíveis apenas no formato Resumo, dos quais não foi possível extrair esta informação, todos os autores declararam ter se baseado no consenso de Cotton *et al.* (1991) para as definições dos eventos adversos (EA) mais comuns, sendo que em seu artigo original existe ainda uma classificação nas apresentações leve, moderada e severa para cada EA. Os autores dos ensaios clínicos consideraram a presença do evento adverso desde a apresentação leve (Quadro 2).

Quadro 2 - Classificação Leve dos eventos adversos associados à CPRE

- **Hemorragia:** Evidência clínica (melena, hematêmese, taquicardia etc.), ou seja, não apenas endoscópica. Queda hematócrita menor que 3 g/dL, sem necessidade de transfusão.
- **Perfuração:** Suspeita ou pequeno extravazamento de líquido ou contraste, manejado clinicamente. Necessidade de menos de 3 dias de internação.
- **Pancreatite:** Sinais clínicos compatíveis mais amilase sérica superior a três vezes o valor de referência por mais de 24 horas depois do procedimento, requerendo readmissão ou internação prolongada de até 3 dias.
- **Colangite:** Febre ($>38^{\circ}$ C) até 24-48h após a CPRE.

Fonte: Adaptado de Cotton *et al.* (1991)

Para fins comparativos segue a complementação da classificação de EA proposta por Cotton *et al.* (1991).

Quadro 3 - Classificação Moderada e Grave dos eventos adversos associados à CPRE

	MODERADA	GRAVE
Hemorragia	Transfusão (4 unidades ou menos), sem intervenção angiográfica/cirúrgica	Transfusão maior que 5 unidades ou necessidade de intervenção cirúrgica/angiográfica
Perfuração	Qualquer perfuração tratada clinicamente por 4-10 dias	Internação por mais de 10 dias ou intervenção cirúrgica/percutânea
Pancreatite	Internação entre 4-10 dias	Internação por mais de 10 dias ou complicação hemorrágica, necrose, pseudocisto ou intervenção cirúrgica/percutânea
Colangite	Febre ou sepse exigindo mais de 3 dias de internação ou intervenção endoscópica/percutânea	Choque séptico ou intervenção cirúrgica

Fonte: Adaptado de Cotton *et al.* (1991)

O consenso ainda classifica outro evento adverso mais raro: a impactação da cesta de Dormia (Basket) na via biliar, porém para esse desfecho existem apenas relatos de casos na literatura, sem a disponibilidade de amostras robustas, seja pela baixa incidência (menor que 0,5%) e/ou pela falta de compilação desses casos, sendo assim os ensaios clínicos selecionados para a presente metanálise não obtiveram casuística representativa para as devidas análises.

Outro evento adverso raro, porém, mais tardio, é a estenose papilar pós papilotomia, podendo levar à colestase. Os ensaios clínicos selecionados não observaram esse desfecho, talvez pelo curto prazo de seguimento.

Os dados técnicos relativos às características de cada estudo se encontram no Quadro 4.

Quadro 4 - Características técnicas dos ensaios clínicos randomizados

Estudo	Critério de Inclusão (tamanho do cálculo em mm)	Tipo de corrente de corte	Extensão da papilotomia (grupo P-DBP)	Diâmetro do balão (mm)	Tempo de manutenção do balão insuflado (segundos)	Classificação dos Eventos adversos	Amostra (N)	P-DBP (N)	PE (N)
Karsenti <i>et al.</i> (2017) França	> 13	ND	Total	12-20	ND	Cotton <i>et al.</i> (1991)	150	77	73
Chu <i>et al.</i> (2017) China	> 10	Blend	Parcial	12-20	60	Cotton <i>et al.</i> (1991)	65	33	32
Mu <i>et al.</i> (2015) China	> 10	CCE	Parcial	ND	30-60	Cotton <i>et al.</i> (1991)	291	147	144
Guo <i>et al.</i> (2015) China	≥ 10	Blend	Parcial	10-15	ND	Cotton <i>et al.</i> (1991)	170	85	85
Hisa (2015)* Japão	≤ 12	Endo Cut®	Parcial	8-12	ND	ND	100	50	50
Teoh <i>et al.</i> (2013) China	≥ 13	Blend	Parcial	≤ 15	30	Cotton <i>et al.</i> (1991)	151	73	78
Jun Bo <i>et al.</i> (2013) China	> 15	Endo Cut®	Parcial	12-20	30	Cotton <i>et al.</i> (1991)	132	63	69
Li <i>et al.</i> (2014) China	< 30	ND	Parcial	15-18	60	Cotton <i>et al.</i> (1991)	462	232	230
Kim <i>et al.</i> (2009a) Coreia do Sul	≥ 15	ND	Parcial	15-18	ND	Cotton <i>et al.</i> (1991)	55	27	28
Kim <i>et al.</i> (2009b)* Coreia do Sul	> 10	ND	Parcial	12-20	20-30	ND	204	104	100
Hong <i>et al.</i> (2009)* Coreia do Sul	> 15	ND	ND	15 ou 20	ND	ND	135	70	65
Heo <i>et al.</i> (2007) Coreia do Sul	> 10	Blend	Parcial	12-20	60	Cotton <i>et al.</i> (1991)	200	100	100

CCE = Corrente controlada eletronicamente; ND = Dado não disponível; Ensaios disponíveis apenas no formato Abstract (*)

4.3 Avaliação do risco de vieses

A análise de vieses para cada estudo, realizada pelo método JADAD, encontra-se descrita no Quadro 5. Pela natureza intervencionista do desenho de estudo não foi possível o cegamento, sendo assim, assumiu-se como pontuação máxima os 3 pontos, sendo 2 pontos possíveis na avaliação da randomização e 1 ponto possível na avaliação das perdas. Considerou-se então quanto ao risco de vieses: 3 pontos – baixo risco; 2 pontos - moderado risco; 0 ou 1 ponto – alto risco.

Observou-se baixo risco em todos os ensaios analisados, exceto pela incapacidade de avaliação completa de risco dentre os três “Abstracts” em que não foi possível extrair a forma de alocação e as informações sobre eventuais perdas. Não foi identificado risco elevado em nenhum estudo incluído nesta metanálise.

Quadro 5 - Análise de vieses conforme Jadad

Autores e ano	Randomização	Adequação da Randomização	Cegamento	Adequação do Cegamento	Descrição das Perdas	Total
Karsenti <i>et al.</i> (2017)	1	1	0	0	1	3
Chu <i>et al.</i> (2016)	1	1	0	0	1	3
Mu <i>et al.</i> (2015)	1	1	0	0	1	3
Guo <i>et al.</i> (2015)	1	1	0	0	1	3
Hisa (2015)	1	-	0	0	-	?
Teoh <i>et al.</i> (2013)	1	1	0	0	1	3
Jun Bo <i>et al.</i> (2013)	1	1	0	0	1	3
Li <i>et al.</i> (2013)	1	1	0	0	1	3
Kim HG <i>et al.</i> (2009)	1	1	0	0	1	3
Kim TH <i>et al.</i> (2009)	1	-	0	0	-	?
Hong <i>et al.</i> (2009)	1	-	0	0	-	?
Heo <i>et al.</i> (2007)	1	1	0	0	1	3

A avaliação individual a partir do quadro descritivo dos vieses em estudos de terapêutica evidenciou quatro estudos com risco baixo e cinco estudos com risco moderado (Quadro 6). Não foi possível classificar de forma precisa os três “Abstracts” nesse modelo, o que gerou discussão entre os autores. Definiu-se pela inclusão deles, uma vez que foi possível extrair todos os dados necessários para a metanálise, com a condição de se tentar contato com os respectivos pesquisadores para obtenção dos textos completos.

Quanto à questão envolvida, o critério de inclusão foi a presença dos grupos PE e P-DBP na comparação, portanto foram considerados apenas os

grupos de interesse dentre os estudos que apresentavam, além dessas, outras técnicas diversas, a citar, dilatação balonada isolada da papila (DE) e dilatação balonada seguida da papilotomia (DBP-P).

Quadro 6 - Quadro descritivo dos vieses em estudos de terapêutica

Estudos	Questão	Randomi- zação	Alocação	Perdas	Prognóstico	Desfechos	AIT	Risco
Heo <i>et al.</i> (2007)	P-DBP vs. PE	Sim	Sim	Não	Homogêneo	Taxa de extração de cálculos, hemorragia, pancreatite, perfuração, uso de LM e colangite.	Sim	Baixo
Kim TH <i>et al.</i> (2009)	P-DBP vs. PE	Sim	ND	ND	ND	Taxa de extração de cálculos, hemorragia, pancreatite, perfuração, uso de LM e colangite.	ND	(?)
Kim HG <i>et al.</i> (2009)	P-DBP vs. PE	Sim	Sim	Não	Homogêneo	Taxa de extração de cálculos, hemorragia, pancreatite, perfuração, uso de LM e colangite.	Sim	Baixo
Hong <i>et al.</i> (2009)	P-DBP vs. PE	Sim	ND	ND	ND	Taxa de extração de cálculos, hemorragia, pancreatite, perfuração, uso de LM e colangite.	ND	(?)
Teoh <i>et al.</i> (2013)	P-DBP vs. PE	Sim	Sim	Não	Homogêneo	Taxa de extração de cálculos, hemorragia, pancreatite, perfuração, uso de LM e colangite.	Sim	Baixo
Li <i>et al.</i> (2013)	P-DBP vs. PE	Sim	Sim	Sim	Homogêneo	Taxa de extração de cálculos, hemorragia, pancreatite, perfuração, uso de LM, colangite e recorrência de coledocolitíase.	AIT modificada	Moderado
Jun Bo <i>et al.</i> (2003)	P-DBP vs. PE	Sim	Sim	Sim	Homogêneo	Taxa de extração de cálculos, hemorragia, pancreatite, perfuração, uso de LM, colangite e recorrência de coledocolitíase.	Sim	Moderado

continua

conclusão

Estudos	Questão	Randomi- zação	Alocação	Perdas	Prognóstico	Desfechos	AIT	Risco
Guo <i>et al.</i> (2015)	P-DBP vs. PE (vs. DE)	Sim	Sim	Não	Heterogêneo (divertículo periamampular)	Taxa de extração de cálculos, hemorragia, pancreatite, perfuração, uso de LM e colangite.	Sim	Moderado
Hisa (2015)	P-DBP vs. PE	Sim	ND	ND	ND	Taxa de extração de cálculos, hemorragia, pancreatite, perfuração, uso de LM e colangite.	ND	(?)
Mu <i>et al.</i> (2015)	P-DBP vs. PE	Sim	Sim	Não	Homogêneo	Taxa de extração de cálculos, hemorragia, pancreatite, uso de LM e recorrência de coledocolitíase.	Sim	Baixo
Chu <i>et al.</i> (2016)	P-DBP vs. PE (vs. DBP-P vs. DE)	Sim	Sim	Sim	Homogêneo	Taxa de extração de cálculos, hemorragia, pancreatite, perfuração, uso de LM, colangite e recorrência de coledocolitíase.	Não	Moderado
Karsenti <i>et al.</i> (2017)	P-DBP vs. PE	Sim	Sim	Não	Heterogêneo (idade)	Taxa de extração de cálculos, hemorragia, pancreatite, perfuração, uso de LM, colangite e recorrência de coledocolitíase.	Sim	Moderado

ND = Não disponível; P-DBP = Papilotomia seguida da dilatação ampla da papila com balão; PE = Papilotomia endoscópica; DE = Dilatação endoscópica com balão da papila; DBP-P = Dilatação ampla da papila com balão seguida da papilotomia.

4.4 Síntese dos Resultados

Ao total, 2115 pacientes foram incluídos nessa revisão sistemática, dos quais 1061 pacientes pertenciam ao grupo P-DBP e 1054 pacientes foram alocados no grupo PE. A partir dos dados disponíveis foi possível ainda realizar algumas análises de subgrupos que reuniram pacientes com cálculos maiores que 10 mm (792 pacientes no grupo P-DBP vs. 787 pacientes no grupo PE) e maiores que 15 mm (244 pacientes no grupo P-DBP vs. 240 pacientes no grupo PE).

4.5 Metanálise dos Desfechos

Procedeu-se à metanálise dos desfechos de interesse conforme os dados apresentados por cada trabalho: taxa de remoção de cálculos, pancreatite, sangramento, colangite, perfuração, uso de litotripsia mecânica e recorrência de coledocolitíase.

4.5.1 Taxa geral de remoção de cálculos

Todos os estudos (Heo *et al.*, 2007; Hong *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2009a; Kim *et al.*, 2009b; Jun *et al.*, 2013; Teoh *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2014; Guo *et al.*, 2015; Hisa, 2015; Mu *et al.*, 2015; Chu *et al.*, 2017; Karsenti *et al.*, 2017) avaliaram a taxa de remoção de cálculos. A metanálise destes estudos envolveu 2115 pacientes e demonstrou maior taxa de remoção para o grupo P-DBP [FE RD 0,03, IC (0,01, 0,05), $I^2 = 49\%$, $p = 0,005$] (Gráfico 1).

Gráfico 1 - “Forest plot” da taxa geral de remoção de cálculos entre os grupos

4.5.2 Taxa de remoção de cálculos em subgrupo de pacientes com cálculos maiores que 10 mm

Onze estudos (Heo *et al.*, 2007; Hong *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2009a; Kim *et al.*, 2009b; Jun *et al.*, 2013; Teoh *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2014; Guo *et al.*, 2015; Mu *et al.*, 2015; Chu *et al.*, 2017; Karsenti *et al.*, 2017) apresentaram dados relevantes a essa análise. Essa metanálise envolveu 1729 pacientes e também demonstrou maior taxa de remoção para o grupo P-DBP ($p = 0,0008$), porém com elevada heterogeneidade da amostra ($I^2 = 61\%$) (Gráfico 2). Realizada a análise de sensibilidade com “funnel plot” (Gráfico 3) que identificou mais de um trabalho de fora do funil, assumindo-se heterogeneidade verdadeira para a amostra, de forma que se manteve a diferença estatística a favor do grupo P-DBP ao definir pelo efeito randômico na metanálise [RE RD 0,04, IC (0,00, 0,07), $I^2 = 61\%$, $p = 0,03$] (Gráfico 4).

Gráfico 2 - “Forest plot” da taxa de remoção de cálculos maiores que 10 mm entre os grupos com efeito fixo

Gráfico 3 - “Funnel plot” da taxa de remoção de cálculos maiores que 10 mm entre os grupos

Gráfico 4 - “Forest plot” da taxa de remoção de cálculos maiores que 10 mm entre os grupos com efeito randômico

4.5.3 Taxa de remoção de cálculos em pacientes com cálculos maiores que 15 mm

Seis estudos (Heo *et al.*, 2007; Hong *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2009a; Jun *et al.*, 2013; Teoh *et al.*, 2013; Guo *et al.*, 2015) apresentaram dados relevantes a essa análise, totalizando 484 pacientes, não sendo observada diferença entre os grupos [FE RD 0,02, IC (-0,02, 0,07), I² = 11%; p = 0,31] (Gráfico 5).

Gráfico 5 - “Forest plot” da taxa de remoção de cálculos maiores que 15 mm entre os grupos

4.5.4 Pancreatite

Todos os estudos (Heo *et al.*, 2007; Hong *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2009a; Kim *et al.*, 2009b; Jun *et al.*, 2013; Teoh *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2014; Guo *et al.*, 2015; Hisa, 2015; Mu *et al.*, 2015; Chu *et al.*, 2017; Karsenti *et al.*, 2017) avaliaram a presença de pancreatite pós-CPRE. A metanálise destes estudos envolveu 2093 pacientes e não evidenciou diferença estatística entre os grupos [FE RD -0,01, IC (-0,03, 0,01), $I^2 = 0$, $p = 0,51$] (Gráfico 6).

Gráfico 6 - “Forest plot” da incidência de pancreatite entre os grupos

4.5.5 Hemorragia

Todos os estudos (Heo *et al.*, 2007; Hong *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2009a; Kim *et al.*, 2009b; Jun *et al.*, 2013; Teoh *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2014; Guo *et al.*, 2015; Hisa, 2015; Mu *et al.*, 2015; Chu *et al.*, 2017; Karsenti *et al.*, 2017) avaliaram a presença de hemorragia pós-CPRE. A metanálise destes estudos apresentou diferença estatística entre os grupos, sendo a P-DBP um fator protetor ($p = 0,003$), porém com elevada heterogeneidade ($I^2 = 52\%$) (Gráfico 7), sendo necessária a análise de sensibilidade com “funnel

plot” (Gráfico 8) que identificou um trabalho “outlier” (Um *et al.*, 2015). Após sua remoção a heterogeneidade se tornou $I^2 = 33\%$, totalizando 1802 pacientes na amostra, de forma que se manteve a diferença estatística com o grupo P-DBP apresentando menor incidência de hemorragia pós-CPRE [FE RD -0,02, IC (-0,03, -0,00), $I^2 = 33\%$, $p = 0,05$] (Gráfico 9).

Gráfico 7 - “Forest plot” da incidência de hemorragia entre os grupos

Gráfico 8 - “Funnel plot” da incidência de hemorragia entre os grupos identificando “outlier”

Gráfico 9 - “Forest plot” da incidência de hemorragia entre os grupos sem o estudo “outlier”

4.5.6 Colangite

Onze estudos (Heo *et al.*, 2007; Hong *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2009a; Kim *et al.*, 2009b; Jun *et al.*, 2013; Teoh *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2014; Guo *et al.*, 2015; Hisa, 2015; Chu *et al.*, 2017; Karsenti *et al.*, 2017) apresentaram dados relevantes a essa análise, totalizando 1802 pacientes, não sendo observada diferença entre os grupos [FE RD 0,00, IC (-0,01, 0.01), I² = 0%, p = 0,97] (Gráfico 10).

Gráfico 10 - “Forest plot” da incidência de colangite entre os grupos

4.5.7 Uso de litotripsia mecânica em geral

Todos os estudos (Heo *et al.*, 2007; Hong *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2009a; Kim *et al.*, 2009b; Jun *et al.*, 2013; Teoh *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2014; Guo *et al.*, 2015; Hisa, 2015; Mu *et al.*, 2015; Chu *et al.*, 2017; Karsenti *et al.*, 2017) avaliaram a necessidade de uso da litotripsia mecânica (LM). A metanálise destes estudos envolveu 2115 pacientes e apresentou diferença estatística entre os grupos, sendo maior o uso de LM no grupo PE ($p < 0,00001$), porém com elevada heterogeneidade ($I^2 = 91\%$) (Gráfico 11), sendo realizada a análise de sensibilidade via “funnel plot” que detectou heterogeneidade verdadeira (Gráfico 12). Foi então utilizado o efeito randômico nessa avaliação, mantendo-se a diferença estatística observada [RE RD -0,17, IC (-0,26, -0,07), $I^2 = 91\%$, $p = 0,0005$] (Gráfico 13).

Gráfico 11 - “Forest plot” do uso de litotripsia mecânica entre os grupos com efeito fixo

Gráfico 12 - “Funnel plot” do uso de litotripsia mecânica entre os grupos

Gráfico 13 - “Forest plot” do uso de litotripsia mecânica entre os grupos com efeito randômico

4.5.8 Uso de litotripsia mecânica em pacientes com cálculos maiores que 10 mm

Dez estudos (Heo *et al.*, 2007; Hong *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2009a; Kim *et al.*, 2009b; Jun *et al.*, 2013; Teoh *et al.*, 2013; Guo *et al.*, 2015; Mu *et al.*, 2015; Chu *et al.*, 2017; Karsenti *et al.*, 2017) apresentaram dados relevantes a essa análise, totalizando 1553 pacientes. Essa metanálise apresentou diferença estatística entre os grupos, sendo maior o uso de LM também no grupo PE ($p < 0,00001$), porém com elevada heterogeneidade ($I^2 = 92\%$) (Gráfico 14), sendo realizada a análise de sensibilidade via “funnel plot” que detectou heterogeneidade verdadeira (Gráfico 15). Foi então utilizado o efeito randômico nessa avaliação, mantendo-se a diferença estatística observada [RE RD -0,16, IC (-0,27, -0,05), $I^2 = 92\%$, $p = 0,005$] (Gráfico 16).

Gráfico 14 - “Forest plot” do uso de litotripsia mecânica entre os grupos para cálculos maiores que 10 mm com efeito fixo

Gráfico 15 - “Funnel plot” do uso de litotripsia mecânica entre os grupos para cálculos maiores que 10 mm

Gráfico 16 - “Forest plot” do uso de litotripsia mecânica entre os grupos para cálculos maiores que 10 mm com efeito randômico

4.5.9 Uso de litotripsia mecânica em pacientes com cálculos maiores que 15 mm

Seis estudos (Heo *et al.*, 2007; Hong *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2009a; Jun *et al.*, 2013; Teoh *et al.*, 2013; Guo *et al.*, 2015) apresentaram dados relevantes a essa análise, totalizando 432 pacientes. Essa metanálise apresentou diferença estatística entre os grupos, sendo maior o uso de LM também no grupo PE ($p < 0.0001$), porém com elevada heterogeneidade ($I^2 = 82\%$) (Gráfico 17), sendo realizada a análise de sensibilidade que detectou heterogeneidade verdadeira (Gráfico 18). Foi então utilizado o efeito randômico nessa avaliação, mantendo-se a diferença estatística observada [RE RD -0,2, IC (-0.38, -0,02), $I^2 = 82\%$, $p = 0,03$] (Gráfico 19).

Gráfico 17 - “Forest plot” do uso de litotripsia mecânica entre os grupos para cálculos maiores que 15 mm com efeito fixo

Gráfico 18 - “Funnel plot” do uso de litotripsia mecânica entre os grupos para cálculos maiores que 15 mm

Gráfico 19 - “Forest plot” do uso de litotripsia mecânica entre os grupos para cálculos maiores que 15 mm com efeito randômico

4.5.10 Perfuração

Onze estudos (Heo *et al.*, 2007; Hong *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2009a; Kim *et al.*, 2009b; Jun *et al.*, 2013; Teoh *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2014; Guo *et al.*, 2015; Hisa, 2015; Chu *et al.*, 2017; Karsenti *et al.*, 2017) apresentaram dados relevantes a essa análise, totalizando 1802 pacientes, não sendo observada diferença entre os grupos [FE RD -0,01, IC (-0,01, 0,00), $I^2 = 0$, $p = 0,23$] (Gráfico 20).

Gráfico 20 - “Forest plot” da incidência de perfuração entre os grupos

4.5.11 Recorrência de coledocolitíase (até 36 meses)

Cinco estudos (Jun *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2014; Mu *et al.*, 2015; Chu *et al.*, 2017; Karsenti *et al.*, 2017) apresentaram dados relevantes a essa análise, totalizando 1099 pacientes, não sendo observada diferença entre os grupos [RE RD -0,01, IC (-0,04, 0,02), $I^2 = 56\%$, $p = 0,35$] (Gráfico 21).

Gráfico 21 - “Forest plot” da recorrência de coledocolitíase até 36 meses entre os grupos

5 DISCUSSÃO

5.1 Caracterização da Casuística Utilizada

Obteve-se a maior amostra já descrita na literatura que compara diretamente os métodos papilotomia endoscópica (PE) *versus* papilotomia associada à dilatação balonada ampla da papila (P-DBP) na coledocolitíase através de dados extraídos de ensaios clínicos randomizados publicados até fevereiro de 2020.

Através da metanálise foram observadas maiores taxas de remoção completa dos cálculos no grupo P-DBP em comparação à PE. Em 2013, Liu *et al.* (2013) relataram a mesma conclusão a partir da metanálise de estudos retrospectivos. Park *et al.* (2018), em 2017, observaram essa melhor eficácia do método P-DBP, porém, ocorrendo apenas na comparação com a dilatação isolada da papila (DE), um método em desuso, reservado apenas para casos selecionados com coagulopatia irreversível conforme recomenda o consenso de 2017 sobre eventos adversos em CPRE da “American Society for Gastrointestinal Endoscopy” (ASGE, 2017).

Em publicação mais recente, de 2019, Dong *et al.* (2019) também encontraram esse resultado. Porém, dentre seus estudos incluídos nessa metanálise estava o ensaio clínico de Stefanidis *et al.* (2011) que compara métodos diferentes de extração de cálculos, sendo o grupo PE obrigatoriamente submetido a litotripsia mecânica (PE-LM) programada, evidenciando um possível viés de seleção.

No entanto, entre as metanálises anteriores sobre o tema, o mais comum foi não identificar diferença quanto à eficácia na comparação desses métodos (Feng *et al.*, 2012; Liu *et al.*, 2012; Yang e Hu, 2013; Jin *et al.*, 2014; Xu *et al.*, 2015; de Clemente, *et al.*, 2018).

Quanto aos eventos adversos associados à CPRE, dos 12 ensaios clínicos selecionados na presente revisão sistemática, cinco tenderam a ter mais hemorragia pós-CPRE no grupo PE (Heo *et al.*, 2007; Hong *et al.*, 2009; Li *et al.*, 2014; Mu *et al.*, 2015; Chu *et al.*, 2017), mas apenas dois (Li *et al.*, 2014; Mu *et al.*, 2015) apresentaram diferença estatística individualmente, cujos autores aventam como hipóteses para essa diferença tanto o efeito compressivo hemostático do balão no sítio da papilotomia (grupo P-DBP) quanto o maior tempo de procedimento por vezes observado nos pacientes submetidos a PE, podendo refletir em uma maior manipulação na região da papila.

Pela metanálise desse desfecho, o grupo PE apresentou mais hemorragia pós-CPRE do que o grupo P-DBP. Isso corrobora com algumas evidências anteriores (Feng *et al.*, 2012; Liu *et al.*, 2013; ASGE, 2017; de Clemente *et al.*, 2018), apesar de identificarmos diferenças metodológicas entre esses autores. Feng *et al.* (2012) incluíram ensaios com grupos submetidos a dilatação isolada da papila (DE), além do ensaio de Stefanidis *et al.* (2011) supracitado, ou seja, compararam métodos diversos do proposto atualmente. Já na revisão sistemática de Liu *et al.* (2013), dentre os 355 pacientes incluídos na metanálise desse desfecho, 155 pacientes vieram de um ensaio clínico composto exclusivamente por pacientes com papila duodenal maior peridivicular (Liu *et al.*, 2008), cursando com importante heterogeneidade na amostra.

Outros autores obtiveram respostas diversas, ora associando hemorragia pós-CPRE ao grupo submetido à dilatação exclusiva (Liu *et al.*, 2012) (DE), ora sem encontrar diferenças entre os métodos (Yang e Hu, 2013; Jin *et al.*, 2014; Xu *et al.*, 2015) ou até mesmo associando-a ao grupo P-DBP como no trabalho de Park *et al.* (2018), porém, na comparação com o grupo DE, fato esse que chamou a atenção de seus autores pela falta de correspondência na literatura, sendo que ao final eles declarariam inconsistência significativa de seus resultados nas variáveis hemorragia e perfuração, atribuindo à baixa incidência desses desfechos entre os ensaios por eles selecionados.

Deve-se levar em consideração a presença de um possível viés na análise destes desfechos: taxa de remoção dos cálculos e hemorragia, também identificada por Park *et al.* (2018), com relação à diferença na extensão da papilotomia entre os ensaios selecionados, uma variável isolada importante relacionada ao risco de sangramento, avaliada em um estudo retrospectivo de Park *et al.*, de 2013.

Todos os estudos incluídos na presente revisão procederam à técnica de papilotomia parcial (entre um a dois terços do comprimento total) (Figura 2) no grupo P-DBP, exceto pelo ensaio clínico multicêntrico conduzido por Karsenti *et al.* (2017) que submeteu todos os pacientes à papilotomia completa. Essa peculiaridade não incidiu maior hemorragia em seu estudo, porém, levanta-se a hipótese de que a incisão em comprimento total pode ter sido uma variável independente capaz de agregar maior eficácia ao método, uma vez que foi observada discrepância de seus resultados em

comparação aos encontrados nos demais ensaios durante a avaliação do desfecho primário (taxa geral de remoção de cálculos), sendo evidente o distúrbio estatístico causado na heterogeneidade calculada após sua inclusão, elevando de $I^2 = 0$ a $I^2 = 49\%$. Porém, sem afetar a legitimidade da comparação.

Seu experimento evidenciou uma clara vantagem na taxa de remoção de cálculos a favor do grupo P-DBP, além de uma menor necessidade de LM nesse mesmo grupo, sem diferença entre os grupos com relação às taxas de eventos adversos em um universo de 150 pacientes. Finalmente, a partir de estudos, Maydeo *et al.* (2007) e Oh *et al.* (2012), que mostram segurança na papilotomia total antes da dilatação, o autor advoga contra o uso da papilotomia parcial, por não se verificar mudança nas frequências de eventos adversos, ofuscando a associação entre hemorragia e extensão completa da papilotomia encontrada no estudo retrospectivo supramencionado Park *et al.* (2013).

Outro detalhe técnico importante, ainda relacionado à papilotomia, é o tipo de corrente de corte utilizado. Uma recente metanálise publicada por Funari *et al.* (2020) evidenciou que o uso de corrente de corte puro apresentou maior risco de sangramento comparado ao uso de corrente mista (“Blended” ou controlada eletronicamente por microprocessador, por exemplo, ENDO CUT® - ERBE), mesmo que leve, sem repercussão clínica.

Dentre os 12 ensaios selecionados, sete declararam o uso de corrente mista e cinco não definiram sua opção no texto publicado. Portanto, apesar de parcial, parece haver uma predileção pelas correntes mistas

durante a papilotomia, de encontro aos atuais consensos de 2017 da ASGE (2017) e de 2019 da “*European Society of Gastrointestinal Endoscopy*” (ESGE) (Dumonceau *et al.*, 2020) sobre eventos adversos relacionados à CPRE.

Dentre os ensaios incluídos na presente metanálise, o tempo de manutenção do balão insuflado variou pouco, entre 20 e 60 segundos, considerou-se como um teórico empate técnico, sem risco de enviesar a análise. No entanto, essa variável tem potencial de influenciar de forma independente os desfechos conforme verificou um ensaio clínico randomizado publicado em 2010 por Liao *et al.*, ao comparar os tempos de dilatação balonada da papila de 1 minuto *versus* 5 minutos, obteve maior taxa de pancreatite pós-CPRE e menor sucesso na remoção dos cálculos maiores de 10 mm no grupo submetido a apenas 1 minuto de dilatação. A importância desse estudo se aplica a casos selecionados em que seja contraindicada a papilotomia, uma vez que para os resultados citados os autores não associaram a papilotomia às dilatações em nenhum dos grupos.

Quanto à pancreatite pós-CPRE, a presente metanálise não apresentou diferenças entre os métodos P-DBP vs. PE. Historicamente, atribuía-se maior incidência de pancreatite pós-CPRE aos pacientes submetidos à DE. A evidência robusta mais atual que evidencia essa relação foi a revisão sistemática de Liu *et al.*, publicada em 2012, que comparou PE vs. DE, apresentando maior incidência de pancreatite exatamente no grupo DE. Nenhuma outra revisão sobre o tema, anterior ou posterior, obteve essa relação estatisticamente significativa.

Outra variável relacionada à dilatação é a escolha do tamanho do balão. Todos os pesquisadores envolvidos na metanálise se basearam nos calibres máximos do ducto biliar comum e dos cálculos, insuflando cuidadosamente até o desaparecimento da cintura de constrição identificada à fluoroscopia. Esse é o limiar que o endoscopista tem para trabalhar, ou seja, deve equilibrar a decisão entre a possibilidade (calibre do ducto biliar) e a necessidade (calibre do maior cálculo), refletindo a preocupação com os limites de segurança impostos pela anatomia individual.

Na experiência clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), para a abordagem dos cálculos complexos realiza-se a papilotomia total antes da dilatação e seleciona-se o calibre do balão conforme os parâmetros expostos acima, sem apresentar taxas de eventos adversos superiores aos encontrados na literatura. Importante ressaltar que durante os procedimentos o balão é mantido insuflado entre dois a três minutos para evitar sangramentos e reinsuflado pelo mesmo período em caso de hemorragia.

A publicação mais recente envolvendo a análise retrospectiva de 194 pacientes submetidos à CPRE em um serviço terciário brasileiro evidenciou 75,4% de sucesso na remoção completa dos cálculos da via biliar em uma única sessão de CPRE, vale ressaltar que a amostra de pacientes com coledocolitíase continha cálculos biliares medindo mais que 10 mm em sua maioria (55,7%), considerados de dificuldade intermediária para a remoção. Suas taxas de eventos adversos foram compatíveis com as descritas na literatura, a citar: Pancreatite aguda (6,5%), colangite (3%), hemorragia (1,5%) e perfuração 0,5% (Borges *et al.*, 2018).

Através da revisão sistemática, evidenciou-se que a perfuração foi um evento raro, afetando apenas cinco pacientes do universo amostral, sendo todos do grupo PE, sem apresentar diferença estatística em relação ao grupo P-DBP. Esses cinco pacientes foram conduzidos satisfatoriamente de forma conservadora não operatória. Isso demonstra como as técnicas e acessórios evoluíram, trazendo maior segurança ao procedimento.

Quanto à necessidade do uso da litotripsia mecânica (LM) como ferramenta de resgate para a extração de cálculos nos casos não passíveis de resolução após varredura com balão extrator e/ou cesta de Dormia ("basket"), a presente revisão demonstrou que LM foi menos necessária no grupo P-DBP em todas as análises (geral; cálculos maiores que 10 mm; cálculos maiores que 15 mm), consolidando o histórico da literatura que majoritariamente alcançou o mesmo resultado (Feng *et al.*, 2012; Liu *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2013; Jin *et al.*, 2014; Xu *et al.*, 2015; de Clemente *et al.*, 2018; Dong *et al.*, 2019), perante apenas duas revisões que declararam o contrário (Liu *et al.*, 2012; Park *et al.*, 2018).

A litotripsia mecânica é uma ferramenta terapêutica que não deve ser considerada apenas como uma simples estratégia técnica na abordagem endoscópica da coledocolitíase. Sua utilização parece não implicar em melhoria na eficácia quando se compara às técnicas mais usuais (balão extrator e cesta de Dormia), conforme evidenciou o ensaio prospectivo de Stefanidis *et al.*⁵¹ ao atingir a taxa de 91,1% na remoção completa dos cálculos no grupo PE-LM, abordando cálculos considerados difíceis (> 12 mm). Esse resultado é equivalente aos achados atuais da literatura para ensaios cujos desenhos não previam a complementação obrigatória com LM

no grupo PE, sendo inferior aos encontrados em cinco ensaios (Heo *et al.*, 2007; Hong *et al.*, 2009; Jun *et al.*, 2013; Mu *et al.*, 2015; Chu *et al.*, 2017) e superior aos achados de outros seis (Kim *et al.*, 2009a; Kim *et al.*, 2009b; Teoh *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2014; Guo *et al.*, 2015; Karsenti *et al.*, 2017).

Em contrapartida, com relação aos eventos adversos associados ao método, não se pode deduzir a mesma equivalência de resultados. O ensaio em questão (Stefandis *et al.*, 2011) apresentou maior incidência de colangite pós-CPRE no grupo PE-LM em comparação ao grupo P-DBP. As razões para isso, discutidas entre seus autores, podem ser: traumatismo à parede do ducto biliar comum e inadequação da papilotomia ou edema associado a ela; um mecanismo adicional pode ser a obstrução do ducto biliar intra-hepático secundária a fragmentos de cálculos.

Uma revisão sistemática (RS) realizada por Xu *et al.*, em 2015 enfatizou que a redução no uso de LM significa menor risco de trauma ao ducto biliar, ademais, após realizar uma análise crítica, os autores perceberam o possível viés de seleção caso incluíssem o ensaio de Stefanidis *et al.*⁵¹ em sua metanálise, optando por não utilizá-lo. Mesmo assim, obtiveram uma maior necessidade de LM no grupo PE na análise de subgrupo com cálculos maiores que 15 mm.

Portanto, essas associações devem fazer parte do algoritmo de decisão do médico de acordo com sua experiência com uma técnica ou outra, pois se ele optar com menos frequência pela dilatação, estará mais suscetível à necessidade de LM e suas implicações, apesar de nenhuma revisão sistemática, incluindo a atual, ter demonstrado diferenças nas incidências de colangite pós-CPRE entre os diversos métodos.

A revisão da literatura evidenciou as taxas decrescentes da necessidade de LM nas casuísticas após a difusão do método P-DBP.

Na prática clínica do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HC-FMUSP a litotripsia mecânica não faz parte da estratégia inicial na abordagem da coledocolitíase, a não ser por falha de outras técnicas, como uma forma de resgate.

Outros autores não seguiram o mesmo rigor metodológico na seleção dos ensaios para suas respectivas metanálises (Feng *et al.*, 2012; Yang e Hu, 2013; Park *et al.*, 2018; Dong *et al.*, 2019), incluindo o referido trabalho com grupo PE-LM (Stefanidis *et al.*, 2011) mesmo após a avaliação de elegibilidade destacar sua técnica peculiar, evidente desde o título. Isso pode ter causado distúrbios nas análises com eventual prejuízo à validade de suas conclusões. O Gráfico 22 ilustra essa tese ao apresentar os resultados encontrados na comparação do uso de LM para cálculos maiores que 15 mm, oriundos de uma metanálise publicada em 2013 por Yang e Hu.

Gráfico 22 - “Forest plot” comparando o uso de LM entre os grupos P-DBP vs. PE para cálculos maiores que 15 mm

Notas: Destaque para a inclusão do ensaio de Stefanidis. EST “plus” LBD refere-se ao grupo P-DBP; EST refere-se ao grupo PE.

Fonte: Yang e Hu, 2013.

De maneira óbvia, todos os pacientes do grupo PE extraídos do ensaio de Stefanidis *et al.* (2011) seriam obrigatoriamente submetidos a LM. Portanto, sugere-se cautela na interpretação desse resultado.

A partir da revisão da literatura, decorrente do tema definido pela presente dissertação, observou-se um importante intervalo sem evidências robustas que apontassem para uma abordagem definitiva em coledocolitíase, sustentada nas práticas atuais. Tal percepção foi o alicerce para a elaboração de uma revisão sistemática inicial conduzida por membros do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A metanálise derivada dessa diligência, comparando os desfechos entre P-DBP vs. PE, foi publicada em revista internacional indexada ao MEDLINE em agosto de 2018, por de Clemente *et al.*, com um total de 1824 pacientes incluídos, oriundos exclusivamente de ensaios clínicos randomizados controlados.

Buscou-se, à época, a maior homogeneidade possível na seleção dos trabalhos, com o objetivo de afastar algoritmos que pudessem comprometer o rigor metodológico da obra, dessa forma foram evitados alguns aspectos técnicos classificados como vieses, os quais: seleção de estudos retrospectivos, comparações entre métodos divergentes do foco inicial, análises indiretas e heterogeneidade elevada entre os estudos sem os devidos alinhamentos estatísticos.

A inclusão de ensaios clínicos recentes atualizou a compreensão da abordagem em coledocolitíase, além disso, a maior amostragem envolvida até o momento e a seleção exclusiva de ensaios clínicos randomizados controlados proporcionaram magnitude e precisão superiores.

Seus resultados, já confrontados a outros no corpo da presente dissertação, foram maiores taxas de hemorragia pós-CPRE e maior necessidade de litotripsia mecânica no grupo PE. Não se obteve diferença estatística na taxa de remoção dos cálculos.

Mais recentemente, em dezembro de 2019, pode-se perceber, com muito orgulho, a relevância no meio científico que o trabalho conduzido pelo HC-FMUSP e publicado em agosto de 2018 por de Clemente *et al.*, alcançou, fruto inicial da presente dissertação, fez parte das bases científicas com elevado nível de evidência para a elaboração do mais novo consenso da Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) sobre os eventos adversos relacionados à CPRE (Dumonceau *et al.*, 2020).

No intervalo de confecção da presente dissertação, frequentes procuras nas bases de dados eletrônicas foram realizadas, nenhum novo ensaio clínico randomizado comparando os métodos de interesse da revisão sistemática havia sido detectado até que uma nova metanálise fosse publicada por Dong *et al.*, em agosto de 2019. Suas conclusões, também explicitadas no corpo do presente trabalho, foram equivalentes às apresentadas na publicação de 2018 do HC-FMUSP com relação à segurança entre os métodos (maior incidência de hemorragia e LM no grupo PE), já com relação à eficácia os autores apresentaram diferença estatística a favor de P-DBP.

Dessa última publicação, chamou atenção a presença de um ensaio clínico randomizado publicado em 2015 por Mu *et al.* que passou despercebido nas buscas realizadas até julho de 2017 que originaram a primeira metanálise do HC-FMUSP sobre o tema. Da mesma forma, Park *et al.* (2018) parecem

também não ter identificado esse artigo, apesar de estar indexado à MEDLINE. Uma hipótese plausível é a de que o título não evidencia se tratar de um ensaio clínico randomizado comparando os dois métodos de interesse: “Prognostic Factors and Postoperative Recurrence of Calculus Following Small-Incision Sphincterotomy with Papillary Balloon Dilation for the Treatment of Intractable Choledocholithiasis: A 72-Month Follow-Up Study”.

Mu *et al.* (2015) acompanharam clinicamente os pacientes do estudo por um período de 72 meses (definido como longo prazo) após o clareamento completo da via biliar através da CPRE, a fim de observar a taxa de recorrência de coledocolitíase entre os grupos P-DBP vs. PE. Realizou uma análise interina aos 36 meses (definida como curto prazo) que não apresentou diferença entre os grupos. Por fim, obteve maior recorrência de coledocolitíase no grupo PE tanto em longo prazo quanto na análise geral.

Da presente metanálise, cinco ensaios avaliaram a recorrência de coledocolitíase. Destes, dois avaliaram a presença de coledocolitíase residual após um mês (Chu *et al.*, 2017; Karsenti *et al.*, 2017) da CPRE, um avaliou após 12 meses (Li *et al.*, 2014) e um após 28 meses (Jun *et al.*, 2013). Optou-se por utilizar nessa análise os resultados de Mu *et al.* (2015) referentes à reavaliação no curto prazo, conforme estabelecido em 36 meses após a CPRE, a fim de minimizar o possível efeito de confundimento que o prazo de 72 meses traria. Ao final, não houve diferença entre os grupos. De certo que a heterogeneidade entre os prazos de reavaliação agregou viés de informação a essa comparação, porém sua validade se justifica pela relevância do desfecho, acendendo a discussão para estudos posteriores.

Ao final, a presente metanálise, incluído o ensaio detectado na nova busca pela literatura cinzenta (Mu *et al.*, 2015), demonstrou melhores taxas de extração de cálculos no grupo P-DBP tanto na análise geral quanto no subgrupo de pacientes com cálculos maiores que 10 mm, considerados de difícil resolução por alguns autores, situação na qual sequer há métricas de qualidade propostas até o momento, diferentemente daqueles pacientes com cálculos menores que 10 mm onde se deve alcançar a evacuação completa em mais de 90% dos casos (independente do número de sessões de CPRE), segundo diretriz de 2015 da Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) em conjunto com o Colégio Americano de Gastroenterologia (ACG) (Adler *et al.*, 2015).

A atual metanálise concluiu que P-DBP é mais efetiva do que PE, tanto pela maior eficácia na remoção dos cálculos da via biliar como desfecho primário, quanto pela maior segurança por apresentar menores taxas de hemorragia pós-CPRE, sendo que o grupo PE ainda necessitou mais da litotripsia mecânica de urgência. Estes achados consolidam a pesquisa sobre o tema e devem fazer parte do algoritmo de decisão do profissional que busca atualizar sua prática clínica e exercer a medicina baseada em evidências, servindo de alicerce para as definições de conduta do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HC-FMUSP

O Quadro 6 resume as características de todas as revisões sistemáticas publicadas sobre o tema, além da atual.

Quadro 7 - Características das revisões sistemáticas sobre o tema

Metanálise	Feng <i>et al.</i> (2012)	Liu <i>et al.</i> (2012)	Liu <i>et al.</i> (2013)	Yang e Hu (2013)	Jin <i>et al.</i> (2014)	Xu <i>et al.</i> (2015)	Park <i>et al.</i> (2017)	Clemente Jr. <i>et al.</i> (2018)	Dong <i>et al.</i> (2019)	Clemente Jr. <i>et al.</i> (2020)
País	China	China	China	China	China	China	Coreia do Sul	Brasil	China	Brasil
Comparação	DE/P-DBP vs PE/PE + LM	DE vs. PE	P-DBP vs. PE	P-DBP vs. PE	DE/P-DBP vs. PE	P-DBP vs. PE	P-DBP vs. PE (vs. DE)	P-DBP vs. PE	P-DBP vs. PE	P-DBP vs. PE
Metodologia	ECR	ECR	ECR + ECNR	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR + ECNR	ECR
Amostra: n pacientes (artigos)	790 (7)	1451 (10)	355 (3) ECR	835 (6)	621 (5)	406 (3)	1253 (7)	1824 (11)	1265 (9) ECR	2115 (12)
Desfechos										
Taxa de remoção de cálculos	sem diferença	sem diferença	Maior no P-DBP (ECNR)	sem diferença	sem diferença	sem diferença	Maior na P-DBP (vs. DE)	sem diferença	Maior na P-DBP	Maior na P-DBP
Pancreatite	sem diferença	Maior na DE	sem diferença	sem diferença	sem diferença	sem diferença	sem diferença	sem diferença	sem diferença	sem diferença
Hemorragia	Maior no PE	Maior no PE	Maior no PE	sem diferença	sem diferença	sem diferença	Maior na P-DBP e PE (vs. DE)	Maior no PE	Maior no PE	Maior no PE
Colangite	sem diferença	sem diferença	sem diferença	sem diferença	sem diferença	sem diferença	sem diferença	sem diferença	sem diferença	sem diferença
Perfuração	sem diferença	sem diferença	sem diferença	sem diferença	sem diferença	sem diferença	sem diferença	sem diferença	sem diferença	sem diferença
Litotripsia Mecânica	Maior no PE	Maior no DE	Maior no PE (ECNR)	Maior no PE	Maior no PE	Maior no PE (> 15 mm)	Maior no DE (vs. P-DBP)	Maior no PE	Maior no PE	Maior no PE
Vieses	Dilatação isolada entre os ensaios, Stefanidis <i>et al.</i> (2011) (PE-LM)	Uso de "abstracts"	ECR n = 355, sendo 155 pacientes com papila peridiverticular, uso de "abstracts"	Incluiu Stefanidis <i>et al.</i> ⁵¹ (PE-LM), uso de "abstracts"	Dilatação isolada, uso de "abstracts"	uso de "abstracts"	Incluiu Stefanidis <i>et al.</i> ⁵¹ (PE-LM) / análise indireta	uso de "abstracts"	Incluiu Stefanidis <i>et al.</i> ⁵¹ (PE-LM) / heterogeneidade elevada não corrigida	uso de "abstracts"

ECR = Ensaios clínicos randomizados; ECNR = Estudos não randomizados; DE = Dilatação endoscópica isolada da papila; P-DBP = Papilotomia seguida da dilatação ampla da papila com balão; PE = Papilotomia endoscópica isolada da papila; LM = Litotripsia mecânica; PE-LM = Papilotomia endoscópica seguida da litotripsia mecânica. Em processo de envio para publicação (*).

5.2 Considerações Finais

A revisão da literatura necessária para a realização deste trabalho demonstrou que é seguro realizar a papilotomia total antes da dilatação ampla da papila por balão. A partir dos resultados obtidos na atual metanálise é possível recomendar a papilotomia completa associada à dilatação por balão na abordagem dos cálculos biliares difíceis, porém faltam dados robustos na literatura.

Para adicionar um maior grau de evidência científica sugere-se um desenho de estudo pertinente a fim de confirmar esta hipótese: um ensaio clínico randomizado controlado, reprodutível, com técnicas e avaliações padronizadas, envolvendo pacientes com cálculos biliares considerados difíceis (>10 mm; múltiplos; com desproporção cálculo-coleodoceana) comparando os desfechos entre a papilotomia total isolada *versus* papilotomia total associada à dilatação balonada da papila. Sugere-se ainda o seguimento em longo prazo para avaliação de desfechos tardios.

A pesquisa futura também deve considerar as mais recentes tecnologias incorporadas ao arsenal de ferramentas disponíveis para o manejo de casos complexos de coledocolitíase, como o uso da colangioscopia com terapias endobiliares diretas (litotripsia a laser ou eletro-hidráulica EHL) sem a necessidade de grandes dilatações biliares e papilotomias, com o intuito de reduzir possíveis eventos adversos, além de agregar melhora na eficácia. A colangioscopia surgiu para ser o novo marco na abordagem minimamente invasiva das vias biliares. Sua crescente disponibilidade ampliará o universo de atuação do endoscopista, trazendo

mais segurança na prática clínica, conforme demonstrou recente ensaio clínico randomizado promovido pelo Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HC-FMUSP (Franzini *et al.*, 2018).

Pode-se ilustrar sua aplicação em coledocolitíase a partir de uma condição pouco abordada que seria facilmente revertida com a terapia endobiliar colangioscópica: a impactação do cesto de Dormia, uma complicação com baixa incidência (0,5%) (Borges *et al.*, 2018), porém muito relevante por gerar situações dramáticas com necessidade de transferência hospitalar e/ou abordagem cirúrgica para a retirada do cesto com o cálculo impactado na via biliar, caso os recursos mais acessíveis até o presente momento não resolvam, seja a dilatação balonada da papila e/ou a litotripsia mecânica.

Finalmente, destaca-se o fluxograma de abordagem clínica do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HC-FMUSP proposto a partir dessa revisão sistemática (Figura 3).

Figura 3 - Fluxograma de abordagem clínica do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HC-FMUSP proposto a partir dessa revisão sistemática

5.3 Limitações

A primeira limitação desta revisão sistemática foi a heterogeneidade entre os estudos quanto aos pontos de corte dos cálculos biliares em seus critérios de inclusão (10 mm, 12 mm, 13 mm ou 15 mm). Porém, foi obtida boa amostragem de pacientes com cálculos considerados difíceis (a partir de 10 mm).

Houve alguma disparidade nos detalhes técnicos dos procedimentos entre os ensaios clínicos, como diferentes tempos de insuflação do balão e principalmente diferentes extensões da papilotomia, sendo que essa parece ser uma variável independente que gera conflito na interpretação dos resultados ao agrupar diferentes técnicas em revisões sistemáticas, desta forma pode-se inferir que não se trata apenas um viés do artigo, mas talvez um ponto a ser discutido e explorado em ensaios futuros.

Houve heterogeneidade da população entre os grupos após a randomização em dois ensaios, sendo um relacionado às idades (Karsenti *et al.*, 2017) e outro relacionado à presença de divertículo periampular (Guo *et al.*, 2015).

Um ensaio (Chu *et al.*, 2017) apresentou perda de um paciente no grupo PE após randomização por arritmia cardíaca durante a CPRE, porém para a análise por intenção de tratamento ele foi contabilizado.

Houve heterogeneidade nos prazos de reavaliação de recorrência de coledocolitíase.

Foram incluídos três ensaios disponíveis apenas pelo resumo (Kim *et al.*, 2009a; Kim *et al.*, 2009b; Hisa, 2015), o que prejudicou a análise de vieses, uma vez que não puderam ser totalmente avaliados nesses trabalhos variáveis como forma de randomização (alocação), critérios de exclusão para os pacientes em apenas um deles e possíveis perdas após randomização. Além disso, não estão disponíveis as definições adotadas para os eventos adversos (hemorragia, pancreatite, colangite, perfuração). Não foi possível extrair a técnica de papilotomia (parcial ou total) de apenas um desses estudos (Hong *et al.*, 2009).

Esses resumos contêm informações suficientemente claras e precisas para compreensão e interpretação adequadas dos dados necessários para a metanálise. Além disso, todos foram publicados na sessão de “Abstracts” da revista “Gastrointestinal Endoscopy (GIE Journal)” após apresentação no congresso “Digestive Disease Week (DDW)” de seus respectivos anos, demonstrando relevância no meio científico.

Ainda referente à lacuna de informações, não se trata de uma exclusividade dos “Abstracts”, alguns artigos disponíveis de forma completa também não apresentaram dados relevantes.

6 CONCLUSÕES

Quanto ao desfecho primário, a papilotomia associada à dilatação balonada da papila apresenta melhores taxas de remoção de cálculos do que a papilotomia endoscópica isolada, tanto na análise geral quanto na análise de pacientes com cálculos maiores que 10 mm.

Quanto aos desfechos secundários, a papilotomia isolada está associada a maior incidência de hemorragia pós-CPRE e maior necessidade de litotripsia mecânica de urgência em todas as análises (geral, cálculos maiores que 10 mm e cálculos maiores que 15 mm). Não houve diferença nas incidências de pancreatite, colangite, perfuração e recorrência de coledocolitíase.

7 ANEXOS

Anexo A - “Checklist” adaptado do “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis” (PRISMA)

Seção/ tópico

1. Título: Identificação como revisão sistemática ou metanálise, ou ambos.
2. Resumo: Resumo estruturado em: contexto, objetivo, tipo de dados, critérios de inclusão no estudo, participantes, intervenções, metodologia, resultados, limitações, implicações dos achados, e número de registro de revisão sistemática.

Introdução

3. Raciocínio: Descrição da razão da revisão em um contexto já conhecido.
4. Objetivo: Prover clara menção sobre os participantes, as comparações, os desfechos avaliados e o desenho de estudo.

Métodos

5. Protocolo e registro: Indicação se existe protocolo em andamento; e se existente, onde o mesmo pode ser acessado. Se registrado, qual é o número.
6. Critérios de inclusão: Especificação das características do estudo considerando as que foram utilizadas para os critérios de elegibilidade.
7. Tipos de informação: Descrição de todas as informações utilizadas na busca bibliográfica e data da última busca.
8. Pesquisa: Apresentação de toda estratégia de busca eletrônica em pelo menos um banco de dados, incluindo todos os filtros utilizados de modo a permitir a reprodução da busca.

9. Seleção de estudos: Estado do processo de seleção dos estudos selecionados (rastreamento, critérios de elegibilidade, revisão sistemática, metanálises).
10. Coleta de dados: Descrição do processo de extração de dados dos relatos, de qualquer processo de obtenção e confirmação dos dados pelo investigador.
11. Itens coletados: Lista de todos os dados coletados, quaisquer estimativas ou simplificações assumidas.
12. Risco individual de vieses: Descrição dos métodos de aferição utilizados para reduzir o risco de vieses em estudos individualizados; e como essa informação pode ser utilizada na unificação dos dados.
13. Resumo das aferições: Descrições de como os dados foram analisados (proporções, médias, medianas, etc.).
14. Síntese dos resultados: Descrição dos métodos para aferir os dados e combinar resultados de estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência para cada metanálise.
15. Risco de vieses através dos estudos: Especificação e aferição de qualquer tipo de viés que poderia atrapalhar a análise cumulativa (viés de publicação, por exemplo).
16. Análises adicionais: Descrições dos métodos adicionais de aferição (sensibilidade, especificidade, regressões etc.).

Resultados

17. Seleção de estudos: Número de estudos rastreados, eleitos, e incluídos na revisão; e razões para exclusão em cada estágio e de preferência com utilização de diagramas de fluxo para representação gráfica.
18. Características dos estudos: Análise individual de cada estudo buscando tipos de dados coletados (tamanho de amostra populacional, desenho de estudo) e referências citadas.
19. Risco de vieses nos estudos: Análise individual de cada estudo buscando tipos de dados coletados (tamanho de amostra populacional, desenho de estudo) e referências citadas. Apresentação dos riscos de vieses para cada estudo, se disponíveis, verificando se houve alguma metodologia para aferição dos mesmos (verificar item 12).
20. Resultados individuais dos estudos: Devem ser considerados para todos os desfechos presentes e avaliados em cada estudo: (a) resumo dos dados do grupo intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, de preferência com demonstração gráfica (Forest plot).
21. Síntese dos resultados: Apresentação dos resultados de cada metanálise apresentada, incluindo intervalos de confiança e análises de consistência.
22. Risco de vieses através dos estudos: Apresentação dos resultados de qualquer risco de vieses através dos estudos (verificar item 15).
23. Análise adicional: Fornecimento de análises adicionais dos estudos, se realizadas (verificar item 16).

Discussão

24. Sumário das evidências: Sumário dos principais achados, incluindo a força de cada evidência para os principais desfechos avaliados, considerando a utilização de grupos chaves.
25. Limitações: Discutir a limitação do estudo e dos desfechos encontrados (risco de vieses de seleção e de publicação, por exemplo).
26. Conclusões: Fornecer a interpretação global dos resultados dentro do contexto avaliado e implicações para pesquisas futuras.
27. Fomento: Descrição de fomentos que propiciaram a realização dos estudos.

Anexo B - Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP **APROVAÇÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 09/11/2016, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 427/16 intitulado: **"COMPARAÇÃO ENTRE PAPILOTOMIA E PAPILOTOMIA MAIS DILATAÇÃO EM COLEDOCOLITÍASE: REVISÃO SISTEMÁTICA."** 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: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

Pesquisador (a) Executante: Cesar Capel de Clemente Junior

CEP-FMUSP, 09 de Novembro de 2016.

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

8 REFERÊNCIAS

Adler DG, Lieb JG II, Cohen J, Pike IM, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Scheiman JM, Shaheen NJ, Sherman S, Wani S. ASGE/ACG Taskforce on Quality in Endoscopy. Quality indicators for ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(1):54-66.

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.

ASGE Standards of Practice Committee, Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, Eloubeidi MA, Fanelli RD, Faulx AL, Gurudu SR, Kothari S, Lightdale JR, Qumseya BJ, Shaukat A, Wang A, Wani SB, Yang J, DeWitt JM. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(1):32-47.

Barwood NT, Valinsky LJ, Hobbs MST, Fletcher DR, Knuimam MW, Ridout SC. Changing methods of imaging the common bile duct in the laparoscopic cholecystectomy era in western Australia. *Ann Surg.* 2002;235(1):41-50.

Bergman JJ, Rauws EA, Fockens P, van Berkel AM, Bossuyt PM, Tijssen JG, Tytgat GN, Huibregtse K. Randomised trial of endoscopic balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones. *Lancet.* 1997;349(9059):1124-9.

Bergman JJ, van Berkel AM, Bruno MJ, Fockens P, Rauws EAJ, Tijssen JGP, Tytgat GNJ, Huibregtse K. A randomized trial of endoscopic balloon dilation and endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones in patients with a prior Billroth II gastrectomy. *Gastrointest Endosc.* 2001;53(1):19-26.

Borges AC, Almeida PC, Furlani SMT, Cury MS, Pleskow DK. Performance de cpre em centro terciário brasileiro: foco em novos fatores de risco, complicações e indicadores de qualidade. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2018;31(1):e1348.

Cairns SR, Dias L, Cotton PB, Salmon PR, Russell RCG. Additional endoscopic procedures instead of urgent surgery for retained common bile duct stones. *Gut.* 1989;30(4):535-40.

Chu X, Zhang H, Qu R, Huang G, Guo C, Wang F, Cheng M. Small endoscopic sphincterotomy combined with endoscopic papillary large-balloon dilation. *Eur Surg.* 2017; 49:9-16.

Classen M, Demling L. Endoskopische sphinkterotomie der papila Vateri um steinextraktion aus dem ductus choledochus. *Dtsch med Wschr.* 1974;99:496-7.

Coelho JC, Bonilha R, Pitaki AS, Cordeiro RM, Salvalaggio PR, Bonin EA, Hahn CG, Soares RV, Milcheski DA. Prevalence of gallstones in a Brazilian population. *Int Surg.* 1999; 84(1):25-8.

Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* 1991;37(3):383-93.

Cotton PB, Williams C. ERCP: diagnostic technique. In: Cotton PB, Williams C, editors. *Practical gastrointestinal endoscopy*. 4th ed. Cambridge: Blackwell Science; 1996. p. 105-138.

Cotton PB. Endoscopic management of bile duct stones (apples and oranges). *Gut.* 1984;25(6):587-97.

de Clemente CCJ, Bernardo WM, Franzini TP, Luz GO, dos Santos MEL, Cohen JM, de Moura DTH, Marinho FRT, Coronel M, Sakai P, de Moura EGH. Comparison between endoscopic sphincterotomy vs endoscopic sphincterotomy associated with balloon dilation for removal of bile duct stones: A systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *World J Gastrointest Endosc.* 2018; 10(8):130-44.

Disario JA, Freeman ML, Bjorkman DJ, Macmathuna P, Petersen BT, Jaffe PE, Morales TG, Hixson LJ, Sherman S, Lehman GA, Jamal MM, Al-Kawas H, Khandelwal M, Moore JP, Derfus GA, Jamidar PA, Ramirez FC, Ryan ME, Woods KL, Carr-Locke DL, Alder SC. Endoscopic balloon dilation compared with sphincterotomy for extraction of bile duct stones. *Gastroenterology.* 2004;127(5):1291-9.

Dong SQ, Singh TP, Zhao Q, Li JJ, Wang HL. Sphincterotomy plus balloon dilation versus sphincterotomy alone for choledocholithiasis: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2019;51(8):763-71.

Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou IS, Tringali A, Vanbiervliet G, Beyna T, Dinis-Ribeiro M, Hritz I, Mariani A, Paspatis G, Radaelli F, Lakhtakia S, Veitch AM, van Hooft JE. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2020;52(2):127-49.

Ersoz G, Tekesin O, Ozutemiz AO, Gunsar F. Biliary sphincterotomy plus dilation with a large balloon for bile duct stones that are difficult to extract. *Gastrointest Endosc*. 2003;57(2):156-9.

Feng Y, Zhu H, Chen X, Xu S, Cheng W, Ni J, Shi R. Comparison of endoscopic papillary large balloon dilation and endoscopic sphincterotomy for retrieval of choledocholithiasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol*. 2012;47(6):655-63.

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.

Franzini TAP. Colangioscopia de operador único versus papilotomia associada à dilatação ampla da papila no tratamento dos cálculos biliares complexos: estudo clínico randomizado [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

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.

Funari MP, Ribeiro IB, de Moura DTH, Bernardo WM, Brunaldi VO, Rezende DT, Resende RH, de Marco MO, Franzini TAP, de Moura EGH. Adverse events after biliary sphincterotomy: Does the electric current mode make a difference? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;44(5):739-752.

Gil SM, Braga JF, Centurion SAR, Gil BZ. Estudo da incidência de coledocolitíase em pacientes com colecistite calculosa aguda e crônica submetidos à colecistectomia videolaparoscópica. *Rev Col Bras Cir*. 2007;34(4): 214-7.

Guo Y, Lei S, Gong W, Gu H, Li M, Liu S, Zhi F. A preliminary comparison of endoscopic sphincterotomy, endoscopic papillary large balloon dilation, and combination of the two in endoscopic choledocholithiasis treatment. *Med Sci Monit*. 2015;21:2607-12.

Heo JH, Kang DH, Jung HJ, Kwon DS, An JK, Kim BS, Suh KD, Lee SY, Lee JH, Kim GH, Kim TO, Heo J, Song GA, Cho M. Endoscopic sphincterotomy plus large-balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile-duct stones. *Gastrointest Endosc.* 2007;66(4):720-6.

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-60.

Hisa T. Can endoscopic papillary balloon dilation with minor sphincterotomy be a standard treatment for the conventional bile duct stone? *Gastrointest Endosc.* 2015;81(5S):AB195,1060.

Hong GY, Park SW, Seo KS, Moon H. Endoscopic sphincterotomy plus large-balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of large common bile duct stones. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(5):AB148, S1343.

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.

Jin PP, Cheng JF, Liu D, Mei M, Xu ZQ, Sun LM. Endoscopic papillary large balloon dilation vs endoscopic sphincterotomy for retrieval of common bile duct stones: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5548-56.

Jun Bo Q, Li Hua X, Tian Min C, Liu Gen G, Yan Mei Y, Hua Sheng L. Small endoscopic sphincterotomy plus large-balloon dilation for removal of large common bile duct stones during ERCP. *Pak J Med Sci.* 2013;29(4):907-12.

Karsenti D, Coron E, Vanbiervliet G, Privat J, Kull E, Bichard P, Perrot B, Quentin V, Duriez A, Cholet F, Subtil C, Duchmann JC, Lefort C, Hudziak H, Koch S, Granval P, Lecleire S, Charachon A, Barange K, Cesbron EM, De Widerspach A, Le Baleur Y, Barthet M, Poincloux L. Complete endoscopic sphincterotomy with vs. without large-balloon dilation for the removal of large bile duct stones: randomized multicenter study. *Endoscopy*. 2017;49(10):968-76.

Kawai K, Akasaka Y, Murakami K et al. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc*. 1974;20:148-51.

Kim HG, Cheon YK, Cho YD, Moon JH, Park DH, Lee TH, Choi HJ, Park SH, Lee JS, Lee MS. Small sphincterotomy combined with endoscopic papillary large balloon dilation versus sphincterotomy. *World J Gastroenterol*. 2009a;15(34):4298-304.

Kim TH, Oh HJ, Im CJ, Choi CS, Kweon JH, Sohn YW. A comparative study of outcomes between endoscope sphincterotomy plus endoscope papillary large balloon dilatation and endoscopic sphincterotomy alone in patients with large extrahepatic bile duct stones. *Gastrointest Endosc*. 2009b;69(5):AB156, S1373.

Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, Khashab M, Kallo AN, Singh KK. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2015; 81(1):143-9.

Kozarek RA. Balloon dilation of the sphincter of Oddi. *Endoscopy* 1988; 20 (suppl): 207-10.

Li G, Pang Q, Zhang X, Dong H, Guo R, Zhai H, Dong Y, Jia X. Dilation-assisted stone extraction: an alternative method for removal of common bile duct stones. *Dig Dis Sci*. 2014;59(4):857-64.

Liao WC, Lee CT, Chang CY, Leung JW, Chen JH, Tsai MC, Lin JT, Wu MS, Wang HP. Randomized trial of 1-minute versus 5-minute endoscopic balloon dilation for extraction of bile duct stones. *Gastrointest Endosc*. 2010;72(6):1154-62.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100.

Lin CK, Lai KH, Chan HH, Tsai WL, Wang EM, Wei MC, Fu MT, Lo CC, Hsu PI, Lo GH. Endoscopic balloon dilatation is a safe method in the management of common bile duct stones. *Dig Liver Dis*. 2004;36(1):68-72.

Liu F, Li F, Zhou Y, Xi M, Zou D, Li Z. Minor endoscopic sphincterotomy plus endoscopic balloon dilation is an effective and safer alternative for endoscopic sphincterotomy during ERCP in patients with peiampullary diverticula and bile duct stones. *Gastrointest Endosc*. 2008;67(5):AB230, T1490.

Liu Y, Su P, Lin S, Xiao K, Chen P, An S, Zhi F, Bai Y. Endoscopic papillary balloon dilatation versus endoscopic sphincterotomy in the treatment for choledocholithiasis: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(3):464-71.

Liu Y, Su P, Lin Y, Lin S, Xiao K, Chen P, An S, Bai Y, Zhi F. Endoscopic sphincterotomy plus balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(6):937-45.

Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, Berardinis F, 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.

Machado G, Scussel PJ, Pessanha EC, Amaral M. Pancreatocolangiografia retrógrada (via endoscopia peroral). *J Bras Med.* 1974; 26:63-83.

Marçal MVL, Thuler FPBM, Ferrari AP. Safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography performed in ambulatory centers. *Arq. Gastroenterol.* 2005; 42(1):4-8.

Maydeo A, Bhandari S. Balloon sphincteroplasty for removing difficult bile duct stones. *Endoscopy.* 2007;39(11):958-61.

McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of vater: a preliminary report. *Ann Surg.* 1968;167(5):752-6.

Melo MC. Estado atual do tratamento da coledocolitíase. *Rev Bras Videocir.* 2003;1(2):71-6.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010;8(5):336-41.

Mu H, Gao J, Kong Q, Jiang K, Wang C, Wang A, Zeng X, Li Y. Prognostic factors and postoperative recurrence of calculus following small-incision sphincterotomy with papillary balloon dilation for the treatment of intractable choledocholithiasis: a 72-month follow-up study. *Dig Dis Sci.* 2015;60(7):2144-9.

NHS - National Institute for Health Research. PROSPERO International prospective register or systematic reviews. 2016. Disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=5226
8. Acesso em: 13 jan. 2020

Oh MJ, Kim TN. Prospective comparative study of endoscopic papillary large balloon dilation and endoscopic sphincterotomy for removal of large bile duct stones in patients above 45 years of age. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(8-9):1071-7.

Park CH, Jung JH, Nam E, Kim EH, Kim MG, Kim JH, Park SW. Comparative efficacy of various endoscopic techniques for the treatment of common bile duct stones: a network meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(1):43-57.

Park SJ, Kim JH, Hwang JC, Kim HG, Lee DH, Jeong S, Cha SW, Cho YD, Kim HJ, Kim JH, Moon JH, Park SH, Itoi T, Isayama H, Kogure H, Lee SJ, Jung KT, Lee HS, Baron TH, Lee DK. Factors predictive of adverse events following endoscopic papillary large balloon dilation: results from a multicenter series. *Dig Dis Sci*. 2013;58(4):1100-9.

Petelin JB. Laparoscopic common bile duct exploration. *Surg Endosc*. 2003;17(11):1705-15.

Petelin JB. Surgical management of common bile duct stones. *Gastroint Endosc*. 2002;56(6):S183-9.

Sallum RAA, Padrão EMH, Szachnowicz S, Seguro FCBC, Bianchi ET, Cecconello I. Prevalence of gallstones in 1,229 patients submitted to surgical laparoscopic treatment of GERD and esophageal achalasia: associated cholecystectomy was a safe procedure. *Arq Bras Cir Dig*. 2015;28(2):113-6.

Staritz M, Ewe K, Meyer zum Büschenfelde KH. Endoscopic papillary dilation (EPD) for the treatment of common bile duct stone and papillary stenosis. *Endoscopy*. 1983;15(Supl. 1):197-8.

Stefanidis G, Viazis N, Pleskow D, Manolakopoulos S, Theocharis L, Christodoulou C, Kotsikoros N, Giannousis J, Sgouros S, Rodias M, Katsikani A, Chuttani R. Large balloon dilation vs. mechanical lithotripsy for the management of large bile duct stones: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(2):278-85.

Teoh AY, Cheung FK, Hu B, Pan YM, Lai LH, Chiu PW, Wong SK, Chan FK, Lau JY. Randomized trial of endoscopic sphincterotomy with balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy alone for removal of bile duct stones. *Gastroenterology*. 2013;144(2):341-5.

Thompson NH, Trander SE. All-comers policy for laparoscopic exploration of the common bile duct. *Br J Surg*. 2002;89(12):1608-12.

Wada K, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Yoshida M, Mayumi T, Strasberg S, Pitt HA, Gadacz TR, Büchler MW, Belghiti J, de Santibanes E, Gouma DJ, Neuhaus H, Dervenis C, Fan ST, Chen MF, Ker CG, Bornman PC, Hilvano SC, Kim SW, Liao KH, Kim MH. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(1):52-8.

Xu L, Kyaw MH, Tse YK, Lau JY. Endoscopic sphincterotomy with large balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for bile duct stones: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:673103.

Yang XM, Hu B. Endoscopic sphincterotomy plus large-balloon dilation vs endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(48):9453-60.