DIOGO TURIANI HOURNEAUX DE MOURA

Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica *versus* ultrassom endoscópico no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna: revisão sistemática e metanálise

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

Programa em Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. José Jukemura

SÃO PAULO
2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Moura, Diogo Turiani Hourneaux de
Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica *versus* ultrassom endoscópico no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna : revisão sistemática e metanálise / Diogo Turiani Hourneaux de Moura. -- São Paulo, 2016.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: José Jukemura .

Descritores: 1.Ecoendoscopia 2.Pancreatocolangiografia retrógrada endoscópica 3.Colestase 4.Neoplasias 5.Revisão sistemática/diagnóstico 6.Sensibilidade e especificidade 7.Metanálise

USP/FM/DBD-021/16

If we knew what it was we were doing,
it would not be called research.

(Se soubéssemos o que estávamos fazendo, não seria chamado pesquisa.)

Albert Einstein

Ao meu pai, meu melhor amigo, exemplo maior de médico e ser humano.

À minha mãe, base de nossa família, por seus cuidados, amor irrestrito e sempre presente.

Ao meu irmão, pela parceria e amizade desmedida.

AGRADECIMENTOS

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

Ao Prof. Dr. José Jukemura, orientador e amigo, por todo conhecimento dividido nessa jornada, minha eterna gratidão. Um privilégio tê-lo como orientador.

Ao Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux De Moura, além de diretor do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, é meu pai, meu maior mentor e incentivador. Você é o responsável pelo sucesso da minha formação ética e profissional.

Ao Prof. Dr. Paulo Sakai, pelo incentivo constante à pesquisa e a incessante busca pelo conhecimento.

Ao Dr. Wanderlei Marques Bernardo, por transmitir todo seu conhecimento médico e estatístico na realização deste e de outros trabalhos.

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

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

À Bruna Fúria Buzetti, por todo companheirismo, apoio e carinho nessa jornada.

Nas pessoas de Alexandre Camargo Turqueto, Marcelo Antunes, Pedro Augusto Tavares, Gustavo Yoiti Shinzato, Renato P. B. Amorim e Romano Ramalho Vasconcelos agradeço a todos os amigos pela amizade e confiança.

Aos Drs. Carlos Eduardo Lima, Carlos Muraro e toda equipe do Hospital Irmãos Penteado e Hospital Municipal e Maternidade Mário Covas, por toda base de meu conhecimento cirúrgico, meus sinceros agradecimentos e gratidão.

Aos Drs. André Kondo, Eduardo Turiani Hourneaux De Moura, Ernesto Quaresma, Fábio Bustamante, Felipe I. Baracat, Gustavo L. Rodela, Joel Fernandes Oliveira, José Gonçalves Bravo, Leonardo Zorron Pu, Sílvia Lima e Vinicius Leite, pelo apoio e ajuda constantes.

À equipe do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: Profª. Drª. Adriana Safatle-Ribeiro, Dr. Carlos K. Furuya Júnior, Dr. Cristiano Sakai, Dr. Dalton Marques Chaves, Dr. Edson Ide, Drª. Elisa Baba, Drª. Eunice K. Chiba, Prof. Dr. Éverson L. A. Artifon, Dr. Gustavo O. Luz, Drª. Jeane Martins Mello, Dr. Kendi Yamazaki, Dr. Kengo Toma, Dr. Luiz Mestieri, Dr. Marcelo Magno, Dr. Marcos Eduardo Lera, Dr. Nelson T. Miyajima, Dr. Renato Baracat, Dr. Robson K. Ishida, Dr. Rogério Kuga, Dr. Sebastião D'Antonio, Dr. Sérgio Matuguma, Dr. Sérgio S. Ueda, Drª. Sonia N. Fylyk, Dr. Spencer Cheng e Dr. Toshiro Tomishigue.

Aos funcionários da enfermagem, da secretaria e da recepção do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

À Vilma Libério, secretaria da Pós-graduação do programa Ciências em Gastroenterologia, pela disponibilidade, paciência e orientações.

À Renato Potenza Rodrigues, pela cuidadosa revisão ortográfica dessa revisão sistemática e matanálise.

À Maria Helena Vargas, todo meu agradecimento, pela prontidão, incentivo e pelo cuidado na estruturação dessa dissertação.

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.*
Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas
Lista de figuras
Lista de tabelas
Lista de gráficos
Resumo
Abstract

1 INTRODUÇÃO 1

2 OBJETIVO 8

3 MÉTODOS 10
3.1 Protocolo e Registro 11
3.2 Critérios de Elegibilidade 11
3.2.1 Critérios de inclusão 17
3.2.2 Critérios de exclusão 17
3.3 Fontes de Informação 17
3.4 Estratégia de Busca 18
3.5 Seleção de Estudos 20
3.6 Processo de Coleta de Dados 20
3.7 Itens de Dados 20
3.8 Risco de Vieses em Estudos Individuais 21
3.9 Análises Estatísticas 22
3.10 Síntese de Resultados 23
3.11 Risco de Vieses nos Estudos 23
3.12 Análise Adicional 24

4 RESULTADOS 26
4.1 Seleção de estudos 27
4.2 Características dos Estudos 29
4.3 Risco de Vieses em Estudos Individuais 32
4.4 Resultado Individual dos Estudos 35
4.5 Síntese de Resultados 38
4.6 Risco de Vieses Entre os Estudos 53
4.7 Análise Adicional 53

5 DISCUSSÃO 56

6 LIMITAÇÕES 65

7 CONCLUSÃO 67

8 ANEXOS 69

9 REFERÊNCIAS 74

APÊNDICES 94

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BIREME	- Biblioteca Regional de Medicina
BVS	- Biblioteca Virtual em Saúde
CA	- Câncer
CENTRAL	- *Cochrane Central Register of Controlled Trials*
CI	- Intervalo de confiança
CINAHL	- *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*
CPRE/ERCP	- Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
CRNM	- Colangiorressonância magnética
DP	- Desvio padrão
EBSCO	- *Elton Bryson Stephens Company*
ECO/ECO-EDA	- Ecoendoscopia/Ultrassom endoscópico
ECO-PAAF	- Punção aspirativa ecoguiada com agulha fina
EMBASE	- Excerpta Medica dataBASE
IC	- Intervalo de confiança
IDUS	- Ultrassom endoscópico intraductal
INCA	- Instituto Nacional de Câncer
LILACS	- Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
MEDLINE	- *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
OCT	- Tomografia de coerência óptica
PET-scan	- Cintilografia por emissão de pósitrons
PRISMA	- *Preferred Reporting Itens for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
PROSPERO	- *International Prospective Register of Systematic Reviews*
QUADAS	- *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*
RevMan	- *Review Manager*
ROC	- *Receiver operating characteristic*

RVN	- Razão verossimilhança negativa
RVP	- Razão verossimilhança positiva
SCOPUS	- Base de dados da Elsevier
TC	- Tomografia computadorizada
US	- Ultrassonografia
VPN	- Valor preditivo negativo
VPP	- Valor preditivo positivo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagem fluoroscópica demonstrando estenose em terço médio da via biliar principal 12

Figura 2 - Imagem artística do escovado citológico de lesão acometendo via biliar durante o exame de CPRE 13

Figura 3 - Escova citológica utilizada na CPRE 14

Figura 4 - Imagem fluoroscópica da pinça de biópsia na via biliar principal durante a CPRE 14

Figura 5 - Imagem artística da punção aspirativa com agulha fina por ecoendoscopia de lesão pancreática 15

Figura 6 - Agulha de punção aspirativa utilizada no exame de ecoendoscopia 15

Figura 7 - Imagem artística do tamanho das agulhas utilizadas na ecoendoscopia com punção aspirativa 16

Figura 8 - Imagem ecográfica da punção aspirativa por agulha fina de lesão suspeita durante o exame de ecoendoscopia 16

Figura 9 - Tabela original QUADAS-2 22

Figura 10 - Estratégia de busca 28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos.....30

Tabela 2 - QUADAS-2: perguntas e respostas sobre os estudos incluídos.....33

Tabela 3 - Desempenho da CPRE comparada a ECO-PAAF no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna 39

Tabela 4 - Média e variância das variáveis diagnósticas dos três estudos comparativos 41

Tabela 5 - Metanálise dos três estudos comparativos.....42

Tabela 6 - Probabilidade pós-teste dos três estudos comparativos 43

Tabela 7 - Desempenho da CPRE no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna 44

Tabela 8 - Desempenho da ECO-PAAF no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna 46

Tabela 9 - Média e variância das variáveis diagnósticas.....50

Tabela 10 - Metanálise dos estudos diagnósticos.....51

Tabela 11 - Probabilidade pós-teste dos estudos diagnósticos 52

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Forest Plot - especificidade da CPRE no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna 39

Gráfico 2 - Forest Plot - sensibilidade da CPRE no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna 40

Gráfico 3 - Forest Plot - especificidade da ECO-PAAF no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna 40

Gráfico 4 - Forest Plot - sensibilidade da ECO-PAAF no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna 41

Gráfico 5 - Desempenho da CPRE no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna 45

Gráfico 6 - Desempenho da ECO-PAAF no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna 47

Gráfico 7 - Forest Plot - CPRE no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna 49

Gráfico 8 - Forest Plot - ECO-PAAF no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna 49

Gráfico 9 - ROC plot: CPRE 54

Gráfico 10 - ROC plot: ECO-PAAF 54

Gráfico 11 - ROC plot: ECO-PAAF e CPRE 55

RESUMO

Moura DTH. *Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica versus ultrassom endoscópico no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna: revisão sistemática e metanálise* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2016.

Introdução: O diagnóstico histológico das estenoses biliares é fundamental na definição da terapêutica a ser empregada, devido à heterogeneidade dos resultados dos estudos comparando o uso do escovado citológico e da biópsia transpapilar na colangiopancreatografia retrógada endoscópica (CPRE) com a punção aspirativa ecoguiada com agulha fina (ECO-PAAF) no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna, e o fato de não existirem revisões sistemáticas e metanálises comparando esses métodos, este estudo propõe comparar esses dois métodos no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna, através de revisão sistemática e metanálise da literatura. **Métodos**: Utilizando as bases de dados eletrônicas Medline, Embase, Cochrane, LILACS, CINAHL, e Scopus foram pesquisados estudos datados anteriormente a novembro de 2014. De um total de 1009 estudos publicados, foram selecionados três estudos prospectivos comparando ECO-PAAF e CPRE no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna e cinco estudos transversais comparando ECO-PAAF com o mesmo padrão-ouro dos outros três estudos comparativos. Todos os pacientes foram submetidos ao mesmo padrão-ouro. Foram calculadas as variáveis do estudo (prevalência, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e acurácia) e realizada a metanálise utilizando os *softwares* Rev Man 5 e Meta-DiSc 1.4. **Resultados**: Um total de 294 pacientes foi incluído na análise. A probabilidade pré-teste para estenose biliar maligna foi de 76,66%. As sensibilidades médias da CPRE e da ECO-PAAF para o diagnóstico histológico da estenose biliar maligna foram de 49% e 76,5%, respectivamente;

especificidades foram de 96,33% e 100%, respectivamente. As probabilidades pós-teste também foram determinadas: valores preditivos positivos de 98,33% e 100%, respectivamente, e valores preditivos negativos de 34% e 58,87%. As acurácias foram 60,66% e 82,25%, respectivamente. **Conclusão**: A ECO-PAAF é superior a CPRE com escovado citológico e/ou biópsia transpapilar no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna. No entanto, um teste de ECO-PAAF ou CPRE com amostra histológica negativa não pode excluir a estenose biliar maligna, pois ambos os testes apresentam baixo valor preditivo negativo.

Descritores: Ecoendoscopia. Pancreatocolangiografia retrógrada endoscópica. Colestase. Neoplasias. Revisão sistemática. Sensibilidade e especificidade. Metanálise.

ABSTRACT

Moura DTH. *ERCP versus EUS for tissue diagnosis of malignant biliary stricture: systematic review and meta-analysis* [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2016.

Background and Aims: Due the heterogeneity of the results of studies comparing the use of ERCP-based brush cytology and forceps biopsy and EUS-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of malignant biliary stricture, and the fact that there are no systematic reviews and meta-analysis comparing these methods, in this review, we will compare ERCP against EUS-FNA for tissue diagnosis of malignant biliary stricture. **Design**: A systematic review of comparative studies (prospective or retrospective) was conducted analyzing EUS and ERCP for tissue diagnosis of malignant biliary stricture. **Methods**: The databases Medline, EMBASE, Cochrane, LILACS, CINAHL, and Scopus were searched for studies dated previous to November 2014. We identified three prospective studies comparing EUS-FNA and ERCP for the diagnosis of malignant biliary stricture and five cross sectional studies comparing EUS-FNA with the same gold standard of the other three studies. All patients were submitted to the same gold standard method. We calculated study variables (prevalence, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and accuracy) and performed a meta-analysis using the Rev Man 5 and Meta-DiSc 1.4 softwares. **Results**: A total of 294 patients were included in the analysis. The pretest probability for malignant biliary stricture was 76.66%. The mean sensitivities of ERCP and EUS-FNA for tissue diagnosis of malignant biliary stricture were 49% and 76.5%, respectively; specificities were 96.33% and 100%, respectively. The post-test probabilities, positive predictive value (98.33% and 100%, respectively) and negative predictive value (34% and 58.87%, respectively) were determined. The accuracies were 60.66% and 82.25%, respectively. **Conclusion**: EUS-

FNA is superior to ERCP with brush cytology and forceps biopsy for diagnosing malignant biliary strictures. However, a negative EUS-FNA or ERCP test may not exclude malignant biliary stricture because both have low negative post-test probabilities.

Descriptors: Endosonography. Cholangiopancreatography. Endoscopic retrograde. Cholestasis. Neoplasms. Review, systematic. Sensitivity and specificity. Meta-analysis.

1 INTRODUÇÃO

As estenoses biliares malignas são sempre desafiadoras, tanto em seu diagnóstico, como nas condutas terapêuticas aplicáveis (Gerges *et al*., 2011).

As neoplasias malignas primárias ou metastáticas encontram-se divididas em três regiões: intra-hepática, peri-hilar (proximal) ou extra-hepática (distal) e podem causar estenose biliar (Tsukada *et al.*, 2008; Weber *et al*., 2008; ASGE *et al*., 2013).

Os tumores mais frequentes são: tumores primários da via biliar (colangiocarcinoma), invasão local (câncer [CA] de vesícula biliar, carcinoma hepatocelular e CA de pâncreas); e por metástase linfonodais (mama, cólon, estômago, ovário, linfoma e melanoma) (Gerges *et al.*, 2011; Yoon e Brugge, 2013; Singh e Singh, 2015).

Dos tumores primários do fígado, o carcinoma hepatocelular é o CA primário mais comum, já o colangiocarcinoma é o que mais frequentemente causa obstrução biliar maligna (Alvaro *et al.*, 2010; Levy *et al.*, 2012; Webb e Saunders, 2013). Sendo que aproximadamente 95% dos colangiocarcinomas são adenocarcinomas (Tajiri *et al.*, 2008; Nguyen e Sing 2008).

A localização mais comum do colangiocarcinoma é na confluência dos ductos hepáticos, ocorrendo entre 60% a 70% dos casos. Já cerca de 20% a 30% localizam-se nos ductos extra-hepáticos, e apenas 5% a 10% nos ductos intra-hepáticos (Dillon *et al.*, 1981; Boberg e Schrumpf, 2004; Gerges *et al.*, 2011).

A neoplasia de cabeça de pâncreas contribui com 40% a 60% das neoplasias do confluente duodeno-bilio-pancreático (Artifon *et al.*, 2010; Saifuku *et al.*, 2010; Johnson *et al.*, 2014).

A incidência do colangiocarcinoma varia de acordo com a geografia, as taxas mais elevadas são encontradas no Sudeste Asiático (Rerknimitr *et al.*, 2013). Nos Estados Unidos, cerca de 3.500 novos casos são diagnosticados anualmente; sendo que a incidência do tumor de Klatskin é de 1,2 casos por 100 mil habitantes (DeWitt *et al.*, 2006; Parodi *et al.*, 2012).

Os dados sobre a incidência de neoplasias do confluente duodeno-bilio-pancreático no Brasil são escassos. Dados do INCA demonstram incidência do CA fígado e vias biliares intra-hepáticas de 2,98 casos por 100 mil habitantes em São Paulo (2001-2005) (INCA, 2010).

Por razões desconhecidas, nos últimos anos a incidência e a mortalidade do colangiocarcinoma extra-hepático diminuíram, enquanto do colangiocarcinoma intra-hepático aumentaram (Ustundag e Bayraktar, 2008; Nayar *et al.*, 2011).

Quando os sintomas relacionados à estenose biliar se iniciam, normalmente a doença já se encontra em fase avançada. O principal sintoma é a icterícia e suas complicações. Outros são a perda de peso e o desconforto abdominal (Beazley e Blumgart, 1985; Van Beers, 2008; Yoon e Gores, 2003).

O diagnóstico não invasivo pode ser realizado através de marcadores tumorais séricos e exames de imagens, como: ultrassom (US), colangiorressonância magnética (CRMN), cintilografia por emissão de pósitrons (PET-scan) e tomografia computadorizada (TC); ou métodos

endoscópicos, tais como: colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), ultrassom endoscópico (ECO-EDA), colangioscopia, endomicroscopia confocal, tomografia de coerência óptica (OCT) e ultrassom intraductal (IDUS) (Crone-Munebrock *et al.*, 1990a; Pasanen *et al.*, 1993; Fritscher-Ravens *et al.*, 2004; Sakai et al., 2007; Charbel e Al-Kawas, 2011; Victor *et al.*, 2012; Nakazawa *et al.*, 2012; Khan *et al.*, 2013; Gabbert *et al.*, 2013). Entretanto, alguns dos métodos descritos acima não apresentam a possibilidade de amostra histológica.

Entre os métodos utilizados na endoscopia, o IDUS é realizado através de um *probe* adjunto a CPRE conectado a uma processadora de ultrassom, com cortes radiais. Domagk *et al*. (2004) correlacionaram os achados de CPRE/CRMN e IDUS com o diagnóstico histológico pós-cirúrgico de lesões biliares suspeitas, e demonstraram sensibilidade do IDUS de 100%, além disso, o IDUS associado a CPRE apresentou maior acurácia que a CRMN (Farrell *et al*., 2002; Domagk *et al*., 2002; Tamada *et al*., 2002; Meister *et al*., 2013; Navaneethan *et al*., 2015).

A endomicroscopia confocal é um método inovador, indicado apenas em casos de estenose biliar já detectada por TC, CRMN ou CPRE, e somente na suspeita de malignidade (De Palma *et al*., 2009). Meining *et al*. (2011) demonstraram bons resultados no diagnóstico de estenose biliar com valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) de: 98%, 67%, 71% e 97%, respectivamente.

A OCT apresenta imagem similar à do ultrassom, mas com luz infravermelha, proporcionando melhor qualidade de imagem através da reconstrução de imagens biplanas sequenciais (Vakoc *et al*., 2012).

Arvanitakis *et al*. (2009) demonstraram que a OCT apresenta sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia de: 79%, 69%, 75%, 73% e 74%, respectivamente, no diagnóstico da estenose biliar maligna.

O diagnóstico histológico, baseado no material de escovado citológico e/ou aspirado e/ou biópsias obtidas nos diferentes métodos endoscópicos, é fundamental na definição da terapêutica a ser empregada, seja curativa ou paliativa (Tompkins *et al.*, 1990; Eloubeidi *et al*., 2004; Mohamadnejad *et al*., 2011; Alper *et al*., 2013), como, por exemplo, na suspeita de CA de pâncreas irressecável, em que é necessário a confirmação histopatológica para indicar a radioterapia e/ou quimioterapia paliativa (Rösch *et al*., 2004; Kim, 2013).

Os métodos atualmente utilizados na definição do diagnóstico histológico são: escovado citológico por CPRE, biópsia transpapilar na CPRE, punção aspirativa com agulha fina por ecoendoscopia por acesso transgástrico ou acesso transduodenal e a colangioscopia com biópsia (Gregg e McDonald, 1979; Karki *et al*., 2013). Outro método passível para obter a amostra histológica é a biópsia percutânea guiada por US ou por TC, no entanto, esse método tem sido considerado inapropriado pelo risco de disseminação de células tumorais (Moreira *et al*., 1985; Werth *et al*., 1991; Rösch *et al*., 2004).

A colangioscopia é um método que aborda a via biliar de forma direta e permite identificar lesões e obter fragmentos para análise histopatológica. Estudos demonstram taxas de sensibilidade que variam de 82% a 97% (Fukuda *et al*., 2005; Chen *et al*., 2007; Kawakami *et al*., 2009; Chen *et al*., 2011; Ramchandani *et al*., 2011; Draganov *et al*., 2011).

Na literatura, os resultados obtidos utilizando o escovado citológico e a biópsia transpapilar na CPRE e os resultados obtidos pela punção aspirativa com agulha fina são muito heterogêneos (Brugge, 2005; Ascunce *et al*., 2010; Singh *et al*., 2014; Kamisawa *et al*., 2015).

A sensibilidade do escovado citológico nas estenoses biliares malignas em geral varia entre 33% e 58%, entretanto, especificamente para o colangiocarcinoma, os resultados são melhores com a sensibilidade variando entre 63% e 80% (Tio *et al*., 1993; Acalovschi, 2004; DeWitt *et al*., 2006).

O diagnóstico das estenoses biliares malignas por meio da biópsia transpapilar levam a uma variação dos resultados de sensibilidade entre 43% e 81% (Yoo, 2005; Ohshima *et al*., 2011).

Na punção aspirativa com agulha fina por ecoendoscopia, os resultados também são heterogêneos, com sensibilidades que variam entre 43% e 86% nas estenoses biliares malignas. Especificamente nas estenoses malignas proximais, as taxas variam entre 25% e 83% (Wu *et al*., 2011). Por outro lado, na neoplasia maligna de pâncreas, a sensibilidade da ECO-PAAF varia entre 85% e 100% (DeWitt *et al*., 2006; Novis *et al*., 2010).

A associação entre escovado citológico e biópsia transpapilar aumenta a sensibilidade em comparação a um método isolado. No entanto, essa associação eleva o custo e o tempo do procedimento (Ohshima *et al*., 2011).

A literatura é carente de uma avaliação quantitativa formal que compare os desempenhos da CPRE e da Ecoendoscopia/Ultrassom endoscópico (ECO-EDA) no diagnóstico histológico da suspeita de estenose biliar maligna.

A revisão sistemática é uma forma de investigação científica planejada para responder a uma pergunta específica, utilizando a melhor

evidência existente. Ao contrário, em uma revisão narrativa, a seleção e a interpretação dos artigos podem ficar sujeitas à subjetividade dos autores. Nesse tipo de revisão, não há critérios explícitos e sistemáticos para a busca e a análise crítica das evidências, diferentemente da revisão sistemática, em que é empregada uma metodologia com o objetivo de minimizar os vieses que possam alterar resultados (Moher *et al*., 2010).

A revisão sistemática tem o melhor nível de evidências, que são fontes de informação importantes para embasar a tomada de decisões em saúde (Moher *et al*., 2010).

A metanálise é um procedimento estatístico que combina os resultados de cada estudo para obter uma estimativa global do efeito avaliado, permitindo a avaliação crítica das evidências e a discussão sobre a heterogeneidade que pode existir entre os resultados (Moses *et al*., 1993).

A realização da metanálise exige, no mínimo, dois estudos que respondam a uma mesma pergunta, utilizem pelo menos um desfecho em comum e tenham desenhos de um estudo semelhante (Whiting *et al*., 2004).

A variabilidade de resultados das técnicas diagnósticas empregadas para elucidar a estenose biliar maligna justifica a necessidade de revisão sistemática e metanálise sobre o tema.

2 OBJETIVO

Comparar os resultados do diagnóstico histológico da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica com o auxílio do escovado citológico e/ou biópsia transpapilar aos resultados da ecoendoscopia com punção aspirativa por agulha fina na estenose biliar maligna, por intermédio de revisão sistemática e metanálise da literatura.

3 MÉTODOS

Foram incluídos estudos transversais, contendo séries consecutivas e não consecutivas, elegíveis para a realização dessa revisão sistemática e metanálise do diagnóstico histológico da estenose biliar maligna.

3.1 Protocolo e Registro

Esta revisão sistemática e a metanálise da literatura foram registradas no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO[1]) do Centro de Revisões e Disseminação (Centre for Reviews and Dissemination) da Universidade de York (Inglaterra) sob o número CRD42014015411; e foram conduzidas de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

3.2 Critérios de Elegibilidade

a) Tipos de estudos: Estudos transversais incluindo séries consecutivas e não consecutivas foram pesquisados e selecionados.

b) Tipos de participantes: Foram escolhidos estudos com pacientes que apresentavam estenose biliar maligna sem diagnóstico histológico e com características populacionais semelhantes, como, por exemplo: idade, sexo,

[1] PROSPERO. Disponível em: <http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>. Acesso em: 20 jan. 2014.

testes de função hepática anormais, e evidências de obstrução biliar (Figura 1).

c) Tipos de intervenção: Foram selecionados estudos que utilizaram CPRE com amostra histológica através do escovado citológico e/ou biópsia transpapilar e/ou ECO-PAAF como métodos diagnósticos (Figuras de 2 a 8).

d) Tipos de medidas de resultado: Foram empregadas as medidas de prevalência, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa e acurácia.

Figura 1 - Imagem fluoroscópica demonstrando estenose em terço médio da via biliar principal

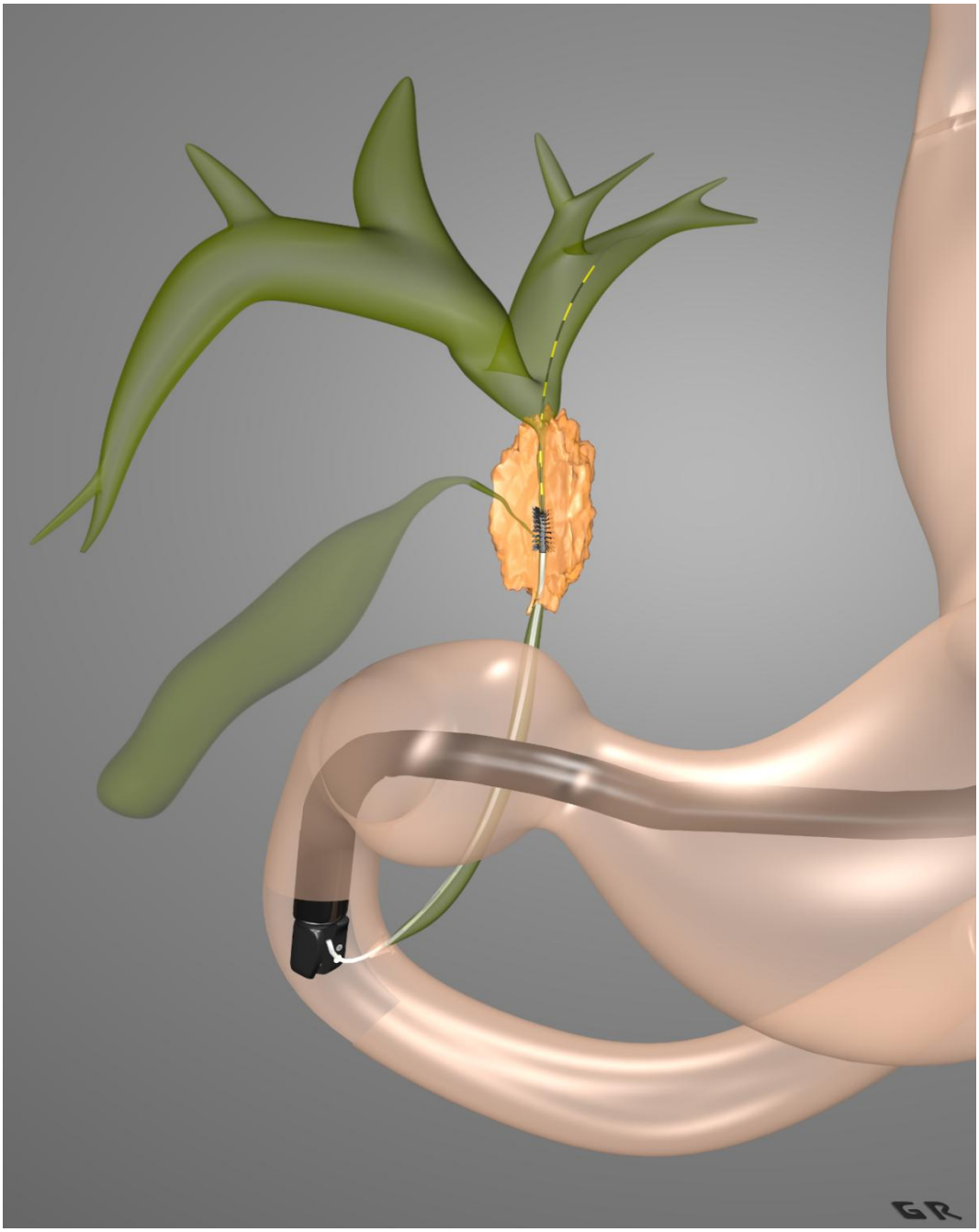


Figura 2 - Imagem artística do escovado citológico de lesão acometendo via biliar durante o exame de CPRE

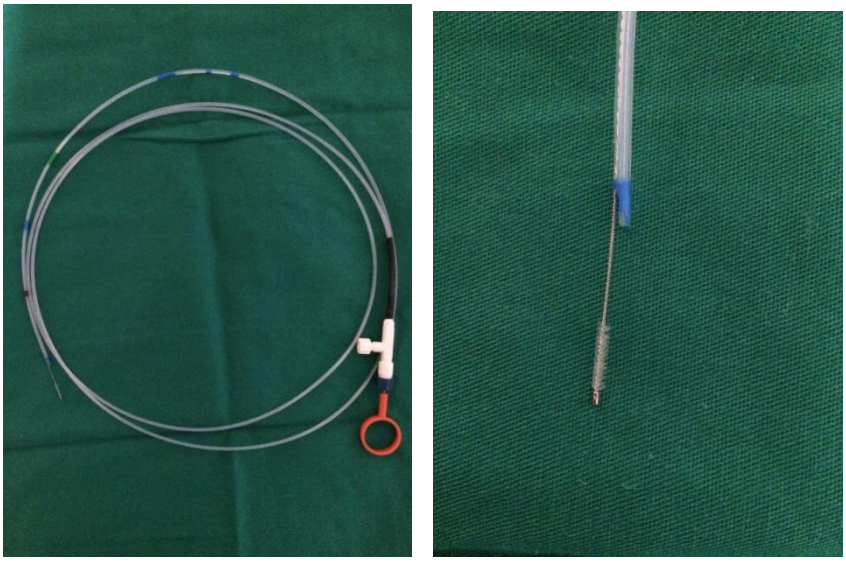


Figura 3 - Escova citológica utilizada na CPRE

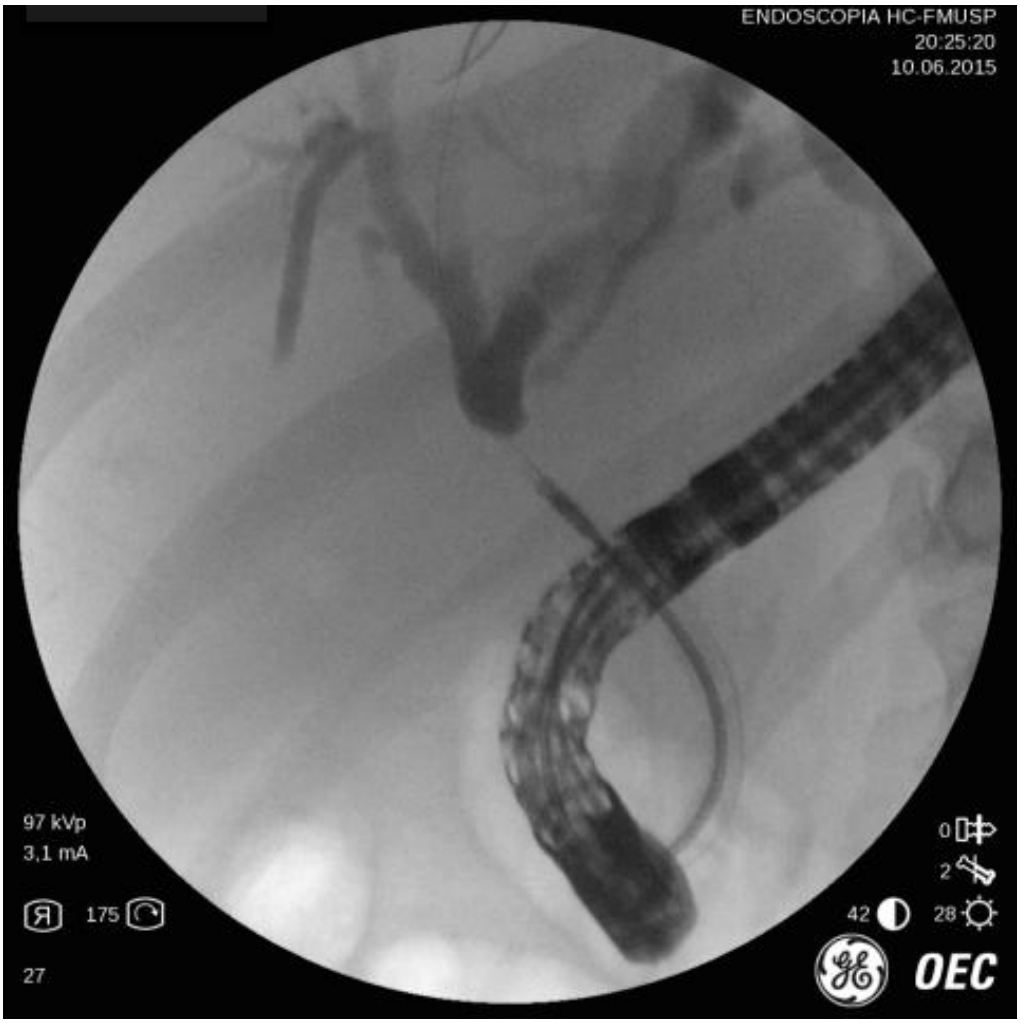


Figura 4 - Imagem fluoroscópica da pinça de biópsia na via biliar principal durante a CPRE

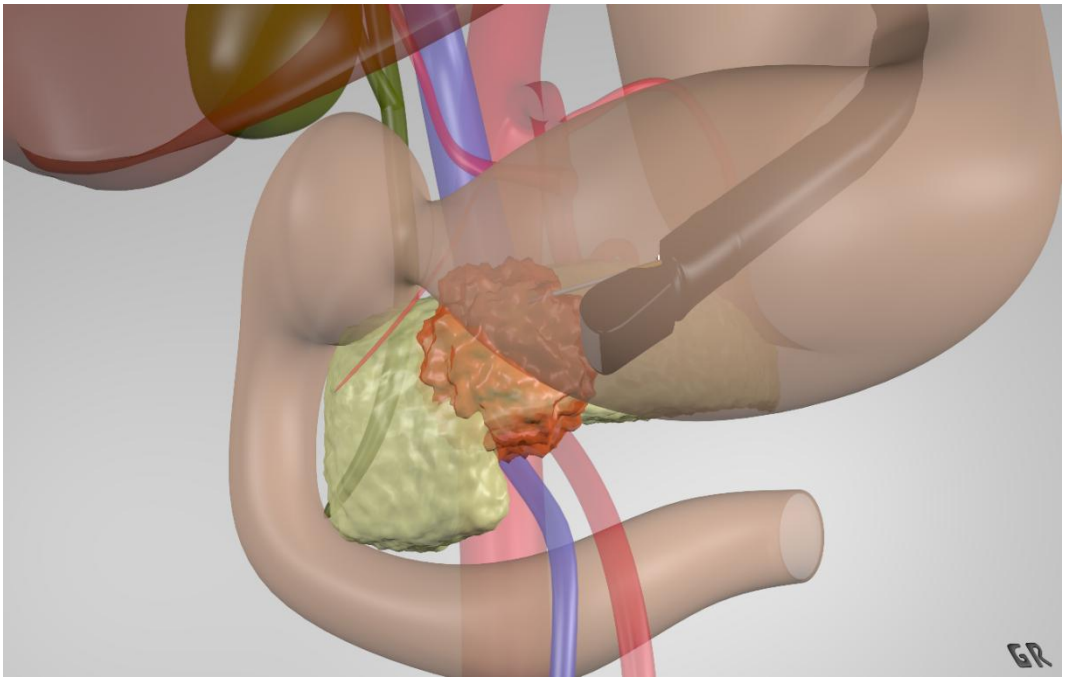


Figura 5 - Imagem artística da punção aspirativa com agulha fina por ecoendoscopia de lesão pancreática

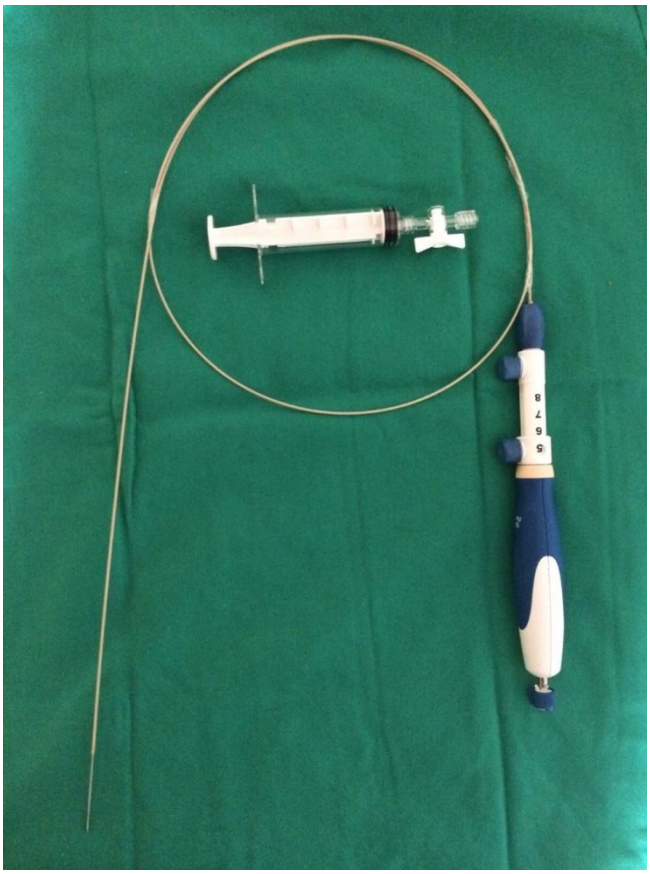


Figura 6 - Agulha de punção aspirativa utilizada no exame de ecoendoscopia

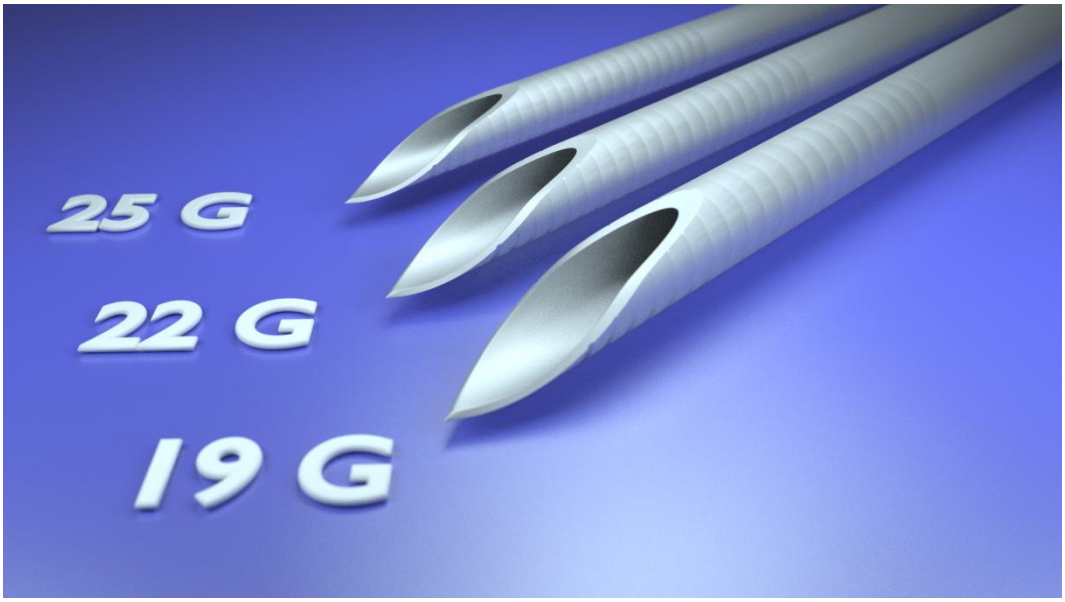


Figura 7 - Imagem artística do tamanho das agulhas utilizadas na ecoendoscopia com punção aspirativa

Figura 8 - Imagem ecográfica da punção aspirativa por agulha fina de lesão suspeita durante o exame de ecoendoscopia

3.2.1 Critérios de inclusão

A seleção incluiu os estudos que envolviam pacientes com as seguintes características:

- Maiores de 18 anos.
- Icterícia ou elevação das enzimas hepáticas.
- Suspeita de obstrução biliar maligna.
- Exame de imagem demonstrando massa ou obstrução biliar.
- Suspeita de neoplasia maligna biliar baseada na história clínica do paciente.

3.2.2 Critérios de exclusão

Ficaram fora da amostra os estudos que envolviam pacientes com a seguinte característica:

- Neoplasia maligna biliopancreática com diagnóstico histológico confirmado.

3.3 Fontes de Informação

Os estudos foram identificados pela pesquisa de bases de dados eletrônicas e por meio das referências de artigos. Não houve restrições em relação ao idioma. A pesquisa inicial foi realizada no Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Também foram realizadas buscas nas bases de dados Excerpta Medica dataBASE (EMBASE[2]),

[2] EMBASE. Disponível em: <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>. Acesso em: 20 jan. 2014.

Cochrane e LILACS [via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)], Base de dados da Elsevier (Scopus), e Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) [via Elton Bryson Stephens Company (EBSCO[3])]. A última pesquisa foi realizada em 10 de novembro de 2014.

3.4 Estratégia de Busca

A pesquisa detalhada seguiu os preceitos do Preferred Reporting Itens for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

A busca foi realizada através do método "P. I. C. O.", onde:

- P: População
- I: Intervenção
- C: Comparação
- O: "*Outcomes*"/ Desfechos

A pesquisa detalhada é descrita nos tópicos a seguir.

<u>Estratégia de busca utilizada na base de dados MEDLINE:</u>

(Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinomas OR Cholangiocellular Carcinoma OR Bile Duct Neoplasm OR Neoplasm, Bile Duct OR Neoplasms, Bile Duct OR Bile Duct Cancer OR Bile Duct Cancers OR Cancer, Bile Duct OR Cancers, Bile Duct OR Cancer of the Bile Duct OR Cancer of Bile Duct OR Klatskin OR Klatskin tumor OR Klatskin tumors) AND (Endosonography OR Endosonographies OR Endoscopy, Echo OR Echo Endoscopies OR Endoscopies, Echo OR Ultrasonic Endoscopy OR Echo-Endoscopy OR Echo

[3] EBSCO. Disponível em: <https://www.ebsco.com/>. Acesso em: 20 jan. 2014.

Endoscopy OR Echo-Endoscopies OR Endoscopy, Ultrasonic OR Endoscopies, Ultrasonic OR Ultrasonic Endoscopies OR Ultrasonography, Endoscopic OR Endoscopic Ultrasonography OR Endoscopic Ultrasonographies OR Ultrasonographies, Endoscopic).

Estratégia de busca utilizada na base de dados EMBASE:

"Bile Duct Neoplasm AND ERCP AND Endoscopic ultrasound."

Estratégia de busca utilizada na base de dados Cochrane:

"Bile Duct Neoplasm AND ERCP AND Endoscopic ultrasound."

Estratégia de busca utilizada na base de dados LILACS:

"Bile Duct Neoplasm AND ERCP AND Endoscopic ultrasound."

Estratégia de busca utilizada na base de dados Scopus:

"Bile Duct Neoplasm AND ERCP AND Endoscopic ultrasound."

Estratégia de busca utilizada na base de dados CINAHL:

"Bile Duct Neoplasm AND ERCP AND Endoscopic ultrasound."

"Busca cinzenta" na literatura:

As referências bibliográficas de diversos artigos relacionados ao tema da revisão sistemática também foram alvo de buscas.

Além das buscas supracitadas, quando necessário foram realizadas abordagens por correio eletrônico (e-mail) de alguns autores.

3.5 Seleção de Estudos

A avaliação de elegibilidade e a seleção dos artigos foram realizadas de forma independente e padronizada por dois revisores. As divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso.

Para resumir o processo de seleção dos estudos, foi adaptado o Diagrama de Fluxo PRISMA.

3.6 Processo de Coleta de Dados

O método de extração de dados de cada estudo incluído consistiu na coleta de dados anotados em fichas de informação depois da leitura do artigo (Apêndice B). O *checklist* utilizado foi baseado no Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) e os dados foram analisados utilizando as tabelas do aplicativo Catmaker[4]. Cada autor extraiu os dados dos estudos incluídos e o outro verificou os dados extraídos. Desacordos foram resolvidos por consenso entre os autores.

3.7 Itens de Dados

Características da população (doentes incluídos na análise com suspeita de estenoses malignas biliares e indicações clínicas para o exame), desenho do estudo e métodos de teste padrão-ouro foram analisados. Os resultados ECO-PAAF contra padrão-ouro, e CPRE contra padrão-ouro foram obtidos a partir dos artigos publicados.

[4] Catmaker. Disponível em: <http://www.cebm.net/catmaker-ebm-calculators/>. Acesso em: 20 jan. 2014.

As populações dos estudos foram inicialmente classificadas de acordo com a lesão suspeita no trato biliar, e, em seguida, pacientes com diagnóstico de lesões malignas foram considerados verdadeiros positivos, enquanto os pacientes com diagnóstico de lesões benignas foram considerados verdadeiros negativos.

3.8 Risco de Vieses em Estudos Individuais

Para avaliar o risco de viés e a aplicabilidade da precisão do método diagnóstico primário, foi utilizada a tabela QUADAS-2 (Figura 9). A tabela consiste em quatro domínios: a seleção dos pacientes, teste principal, padrão-ouro e fluxo/tempo; cada um avalia em termos de risco de vieses. Os três primeiros também avaliam em termos de aplicabilidade. Algumas questões são incluídas para ajudar no julgamento sobre o risco de viés (Tabela 2). As quatro questões principais do QUADAS-2 são: a) Será que o estudo evita a exclusão inapropriada? b) Será que a condução ou a interpretação do teste introduziram viés? c) Será que o padrão-ouro, o seu comportamento ou a sua interpretação introduziram viés? d) Será que o fluxo de pacientes pode ter introduzido viés? Todas estas questões foram respondidas para avaliar o risco de vieses nos estudos.

Risk of Bias and Applicability Judgments in QUADAS-2				
Domain	**Patient Selection**	**Index Test**	**Reference Standard**	**Flow and Timing**
Description	Describe methods of patient selection Describe included patients (previous testing, presentation, intended use of index test, and setting)	Describe the index test and how it was conducted and interpreted	Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted	Describe any patients who did not receive the index tests or reference standard or who were excluded from the 2 × 2 table (refer to flow diagram) Describe the interval and any interventions between index tests and the reference standard
Signaling questions (yes, no, or unclear)	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Was a case–control design avoided? Did the study avoid inappropriate exclusions?	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? If a threshold was used, was it prespecified?	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Was there an appropriate interval between index tests and reference standard? Did all patients receive a reference standard? Did all patients receive the same reference standard? Were all patients included in the analysis?
Risk of bias (high, low, or unclear)	Could the selection of patients have introduced bias?	Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?	Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?	Could the patient flow have introduced bias?
Concerns about applicability (high, low, or unclear)	Are there concerns that the included patients do not match the review question?	Are there concerns that the index test, its conduct, or its interpretation differ from the review question?	Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?	

Figura 9 - Tabela original QUADAS-2

Disponível no artigo: QUADAS-2: *A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (Whiting *et al*., 2011).

3.9 Análises Estatísticas

As análises de sensibilidade, especificidade, a probabilidade pré-teste, os valores preditivos positivos e negativos, razão de verossimilhança positiva e negativa e a acurácia da ECO-PAAF e da CPRE (escovado citológico e/ou biópsia transpapilar) na detecção do diagnóstico histológico da estenose biliar maligna foram as medidas de resultados dessa revisão.

Realizaram-se análises dos resultados dos três estudos comparativos separadamente, além da análise global dos resultados dos oito estudos incluídos nesta revisão sistemática e metanálise. Esses valores foram calculados a partir dos dados fornecidos nos artigos originais.

3.10 Síntese de Resultados

Os dados inseridos (verdadeiros positivos, falsos positivos, verdadeiros negativos e falsos negativos) foram convertidos em valores percentuais e gráficos através do *software* RevMan.

Os principais resultados foram analisados utilizando o *software* Review Manager (RevMan) 5.3, obtido no site da Cochrane Informatics & Knowledge Management Department[5]. As médias e os desvios-padrão foram obtidos através do Microsoft Excel[6] *Software* para Windows versão 2013. A metanálise foi realizada através do *software* Meta-DiSc 1.4[7] e a probabilidade pós-teste através do *software* Medcalc[8]

3.11 Risco de Vieses nos Estudos

O viés de publicação é a influência sobre o que é susceptível de ser publicado a partir do que está disponível na literatura para ser publicado. Um viés problemático e muito discutido é a tendência dos pesquisadores e editores em se concentrar em resultados positivos de ensaios e ações como a exclusão de resultados inconclusivos, o que leva a um viés, aumentando o número de resultados positivos.

A atenção ao viés de seleção, desempenho, detecção e confusão, por exemplo, desencadeia uma análise segmentada e focada.

---

[5] Cochrane informatics & Knowledge Management Department. *Review Manager (RevMan)*. Disponível em: <htpp://tech.cochrane.org/revman>. Acesso em: 20 jan. 2014.

[6] Microsoft Excel. Disponível: <https://products.office.com/pt-br/excel?legRedir=true&CorrelationId=735faf7b-ed40-4ca1-93e6-65be0dfa2a94>. Acesso em: 20 jan. 2014.

[7] Meta-Disc. Disponível em: <http://meta-disc.software.informer.com>. Acesso em: 20 jan. 2014.

[8] Medcalc, Disponível em: <http://www.medcalc.org>. Acesso em: 20 jan. 2014.

3.12 Análise Adicional

Em estudos primários, os possíveis valores de corte para positividade de um teste e seus respectivos valores de sensibilidade e especificidade podem ser graficamente representados por uma curva Receiver Operating Characteristic (ROC), que apresenta a sensibilidade no eixo vertical e 1 - especificidade no eixo horizontal. Por meio dessa curva ROC, os estudos derivam uma medida de acurácia do teste, baseado no cálculo da área sob a curva ROC, e definem um valor de corte para a positividade do teste, baseado em algum critério (triagem, diagnóstico ou prognóstico).

Se os estudos da revisão sistemática apresentarem valores diferentes para positividade do mesmo teste, podemos utilizar esses diferentes pontos de corte e correspondentes pares de sensibilidade e especificidade para estimar uma nova curva ROC. Esse método de cálculo de metanálise é chamado de curva ROC sumária ou SROC.

A SROC é um modelo de regressão linear, proposto por Moses *et al.* (1993) e Littenberg e Moses (1993).

Inicialmente, cada estudo contribui com um ponto de corte na curva, que corresponde a um valor único de sensibilidade-especificidade. Essa disposição gráfica é chamada de ROC plot. O tamanho do ponto reflete a precisão das estimativas.

A SROC é produzida para calcular a sensibilidade esperada ao longo de um intervalo de valores escolhidos para especificidade. O intervalo de especificidades escolhido, em que a curva será desenhada, é geralmente

restrito ao intervalo observado nos dados dos estudos incluídos, a fim de evitar extrapolações.

Como limitação, a curva SROC não permite determinar intervalos de confiança (IC) e valores de *p* das estimativas de desempenho do teste.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção de estudos

Após pesquisas nas bases de dados eletrônicas, foram selecionados 904 estudos pela base de dados Medline e 105 estudos por outras bases eletrônicas, totalizando 1.009 estudos. Estes foram avaliados para elegibilidade após a leitura dos títulos e resumos. Desses estudos, 951 foram excluídos, pois não eram relacionados aos objetivos desta revisão sistemática. Dos 58 estudos restantes, 50 foram excluídos por motivos diversos (Anexo B). Um total de oito estudos foram incluídos para análise qualitativa e quantitativa. Este processo de seleção está sumarizado na Figura 10.

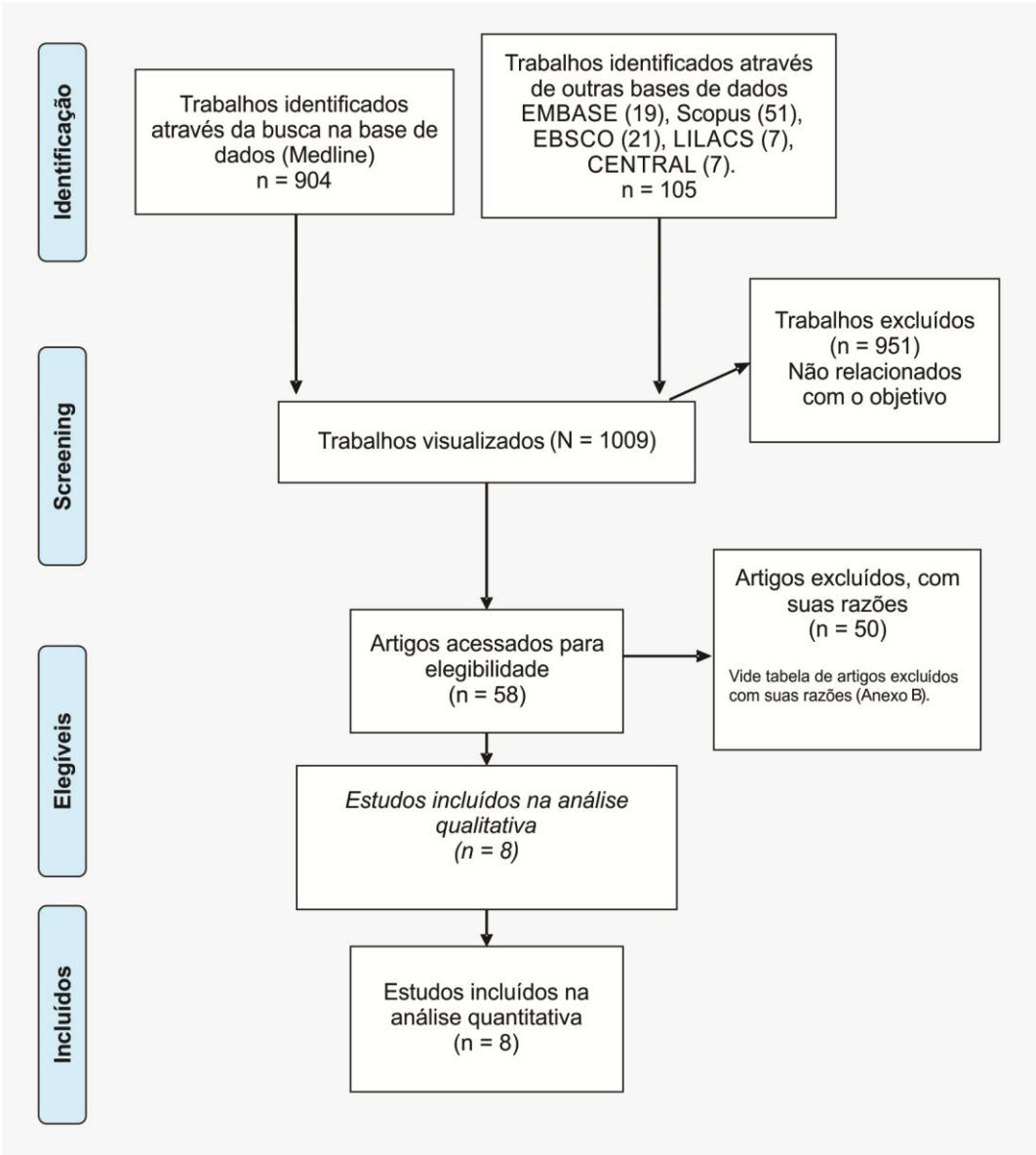


Figura 10 - Estratégia de busca [Fonte: *Adaptado de:* Moher *et al.* (2010)]

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

MEDLINE: Dos 904 artigos encontrados, 847 foram excluídos primariamente através do título e/ou resumo, levando a um restante de 57 estudos. Desses 57 estudos, sete foram selecionados para análise qualitativa e quantitativa.

EBSCO: Dos 21 artigos encontrados na busca, três estavam relacionados ao tema de interesse. Desses três estudos, dois já haviam sido visualizados no MEDLINE e, portanto, excluídos por duplicação, sendo um estudo selecionado para análise qualitativa e quantitativa.

Biblioteca Regional de Medicina (BIREME)[9]: Na busca foram encontrados 14 artigos, sete na base LILACS e sete na base Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), porém nenhum dos artigos era relacionado ao tema da revisão sistemática.

SCOPUS: Na busca foram encontrados 51 trabalhos, porém nenhum deles era relacionado com o tema de interesse desta revisão sistemática.

EMBASE: Após a busca foram encontrados 19 trabalhos, porém nenhum desses trabalhos era relacionado ao tema desta revisão sistemática.

4.2 Características dos Estudos

As características mais importantes dos estudos selecionados estão resumidas na Tabela 1. Estes dados foram extraídos através de uma leitura cuidadosa dos artigos incluídos. A análise do desenho de estudo, conduta e padrão-ouro destes estudos selecionados foram semelhantes. O principal objetivo destes estudos foi avaliar o desempenho da ECO-PAAF e da CPRE com amostra tecidual no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna.

[9] BIREME. Disponível em: <http://www.bireme.br/php/index.php>.

Tabela 1 - Características dos estudos

Estudo	Desenho do estudo	Localização	Número de Pacientes Incluídos na análise	Idade média (min-máx)	Critérios de inclusão	Tamanho da lesão	Intervenção	Padrão-ouro	Diagnóstico final
Weilert *et al.* (2014)	Prospectivo	Biliar	51	67 (42-88)	Icterícia ou elevação das enzimas hepáticas ou obstrução ou massa em exame de imagem	NA	ECO-PAAF (agulha 22-25 gauge) + CPRE (escovado citológico e biópsia transpapilar)	Cirurgia Achados de malignidade no ECO-PAAF ou CPRE (diagnóstico histológico) Seguimento	Maligno: 48 CA pâncreas: 34 CA vesícula biliar: 1 CCA: 13 Benigno: 3
Nayar *et al.* (2011)	Retrospectivo	Proximal	32	66 (47-87)	Testes hepáticos anormais e evidência de obstrução hilar em exame de imagem, sugerindo malignidade	3.18 cm (1-7 cm)	ECO-PAAF (agulha 22 gauge)	Cirurgia Resultados da ECO-PAAF Seguimento	Maligno: 24 CCA: 21 Linfoma: 1 CA vesícula biliar: 1 CA hepatocelular: 1 Benigno: 8
Ohshima *et al.* (2011)	Retrospectivo	Biliar	22	71.5 (53-79)	Suspeita de obstrução biliar maligna após CPRE (escovado citológico + biópsia transpapilar) com resultado negativo	23.5 mm (07-74 mm)	ECO-PAAF (agulha 19-22-25 gauge)	Cirurgia Histológico Seguimento	Maligno: 16 CCA: 13 CA células escamosas: 2 CA indiferenciado: 1 Benigno: 6
Novis *et al.* (2010)	Prospectivo	Distal	46	56	Obstrução biliar distal	NA	ECO-PAAF (agulha 22 gauge) + CPRE (escovado citológico)	Cirurgia Histológico Seguimento	Maligno: 37 CA pâncreas: 26 Biliar: 11 Distal: 8/Hilar: 3 Benigno: 9
DeWitt *et al.* (2006)	Retrospectivo	Proximal	24	68 (37-87)	CPRE (escovado citológico e/ou biópsia transpapilar) com resultado negativo ou insuficiente	19 mm (5-53 mm)	ECO-PAAF (agulha 22 gauge)	Cirurgia Histológico Seguimento	Maligno: 17 CCA: 15 Linfoma: 2 Benigno: 7

Continua

Conclusão

Estudo	Desenho do estudo	Localização	Número de Pacientes Incluídos na análise	Idade média (min-máx)	Critérios de inclusão	Tamanho da lesão	Intervenção	Padrão-ouro	Diagnóstico final
Rösch *et al.* (2004)	Prospectivo	Biliar	50	62,1	Estenose biliar indeterminada ou massa na cabeça do pâncreas	NA	ECO-PAAF (agulha 22 gauge) + CPRE (escovado citológico padrão, escovado citológico com escova espiral e biópsia transpapilar)	Cirurgia Histológico Seguimento	Maligno: 28 CA pâncreas: 16 Biliar: 12 (Distal: 8/Proximal: 4) Benigno: 22
Eloubeidi *et al.* (2004)	Prospectivo	Biliar	25	67	Suspeita de colangiocarcinoma baseado na história clínica, estudos de imagem e seguimento.	19 mm (11-35) x 16 mm (10-22)	ECO-PAAF (agulha 22 gauge)	Cirurgia Seguimento	Maligno: 18 Klatskin: 8 Benigno: 7
Fritscher-Ravens *et al.* (2004)	Prospectivo	Proximal	44	59 (37-74)	Suspeita clínica baseada em exames de imagens; CPRE (escovado e/ou biópsia transpapilar) com resultado negativo ou insuficiente; e pacientes aptos para ressecção hepática	Não houve significância estatística no tamanho das lesões	ECO-PAAF (agulha 22 gauge)	Cirurgia Autopsia Seguimento	Maligno: 31 CCA: 26 Benigno: 12 Material inadequado: 1

Legenda: min-máx: (mínimo-máximo), NA: não disponível, CCA: colangiocarcinoma, CA: carcinoma

4.3 Risco de Vieses em Estudos Individuais

O risco de vieses foi avaliado através do preenchimento da tabela QUADAS-2. Na avaliação feita após o preenchimento rigoroso da tabela, notou-se que todos os estudos impõem baixo risco de vieses.

Abaixo pode-se observar a tabela QUADAS-2 preenchida com as respostas sobre o risco de viés de cada estudo selecionado nesta análise (Tabela 2).

Tabela 2 - QUADAS-2: perguntas e respostas sobre os estudos incluídos

QUADAS-2	Weilert *et al.* (2014)	Novis *et al.* (2010)	Rösch *et al.* (2004)	Nayar *et al.* (2011)	Ohshima *et al.* (2011)	DeWitt *et al.* (2006)	Eloubeidi *et al.* (2004)	Fritscher-Ravens *et al.* (2004)
Foi uma amostra consecutiva ou aleatória dos pacientes inscritos?	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM
Foi evitado um desenho de estudo caso controle?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Será que o estudo evitou exclusões inadequadas?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Poderia a seleção dos pacientes ter introduzido viés?	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
Há preocupação de que os pacientes incluídos não correspondem à questão da revisão?	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
Os resultados dos testes foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do padrão-ouro?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Se foi utilizado um limiar, ele foi pré-especificado?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Poderia a condução ou a interpretação do teste introduzirem viés?	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
Há preocupações de que o teste, o seu comportamento ou a sua interpretação difiram da pergunta?	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
O padrão-ouro é susceptível de classificar corretamente a condição alvo?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Os resultados do teste foram interpretados sem o conhecimento do padrão-ouro?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Poderia o padrão-ouro, o seu comportamento ou a sua interpretação ter introduzido viés?	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO

Continua

Conclusão

QUADAS-2	Weilert *et al.* (2014)	Novis *et al.* (2010)	Rösch *et al.* (2004)	Nayar *et al.* (2011)	Ohshima *et al.* (2011)	DeWitt *et al.* (2006)	Eloubeidi *et al.* (2004)	Fritscher-Ravens *et al.* (2004)
Existem preocupações de que a condição alvo, definida pelo padrão-ouro, não corresponda à questão da revisão?	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
Houve um intervalo adequado entre o teste e o padrão-ouro?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Será que todos os pacientes receberam o padrão-ouro?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Será que todos os pacientes receberam o mesmo padrão-ouro?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Todos os pacientes foram incluídos na análise?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Poderia o fluxo de pacientes ter introduzido viés?	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO

Em relação aos quatro domínios principais da tabela QUADAS-2 (seleção dos pacientes, teste principal, padrão-ouro e fluxo/tempo), pode-se avaliar que:

Os estudos seguiram o mesmo critério de exclusão, evitando exclusões inapropriadas, mas foram observadas diferenças no tamanho das lesões suspeitas e na localização das mesmas.

Em relação ao tamanho das lesões, as lesões maiores podem ter facilitado o diagnóstico tecidual.

Já quando se avalia a localização da lesão, esta pode ser considerada o maior viés desta análise, uma vez que Weilert *et al*. (2014); Ohshima et al. (2011); Rösch *et al*. (2004) e Eloubeidi *et al*. (2004) não descrevem o local da lesão suspeita, já Nayar *et al*. (2011); DeWitt *et al*.

(2006) e Fritscher-Ravens *et al*. (2004) demonstraram seus resultados em lesões proximais, enquanto Novis *et al*. (2010) apresentaram seus resultados em lesões distais.

Em relação ao teste principal, o risco de viés é baixo em todos os estudos incluídos nesta análise.

O padrão-ouro utilizado pelos estudos não introduz viés, e todos os estudos utilizaram o mesmo padrão-ouro: histopatologia (cirurgia ou o teste do estudo) e acompanhamento.

Todos os estudos demonstram baixo risco de viés em relação ao fluxo dos pacientes.

4.4 Resultado Individual dos Estudos

Nayar *et al.* (2011): Estudo retrospectivo, que avaliou o uso da ECO-PAAF no diagnóstico histológico das estenoses biliares peri-hilares. Foram incluídos 32 pacientes, com média de idade de 66 anos. Os critérios de inclusão foram: testes hepáticos anormais e evidência de obstrução peri-hilar em exame de imagem, sugerindo lesão maligna. O tamanho médio das lesões foi de 3,18 cm. A punção foi realizada com agulha de 19 gauge. Dos 32 pacientes, 24 apresentaram doença maligna, sendo 21 colangiocarcinomas, um CA de vesícula biliar, um CA hepatocelular, um linfoma e oito doenças benignas.

Ohshima *et al.* (2011): Estudo retrospectivo, que avaliou o uso da ECO-PAAF no diagnóstico histológico das estenoses biliares. Foram incluídos 22 pacientes, com média de idade de 71,5 anos. Os critérios de inclusão foram:

suspeita de obstrução biliar maligna após resultados histopatológicos negativos na CPRE utilizando escovado citológico e/ou biópsia transpapilar. O tamanho médio das lesões foi de 2,35 cm. A punção foi realizada com agulha de 19, 22 e 25 gauge. Dos 22 pacientes, 16 apresentaram doença maligna, sendo 13 colangiocarcinomas, dois CA de células escamosas, um CA indiferenciado e seis doenças benignas.

Weilert *et al.* (2014): Estudo prospectivo, que avaliou o uso da ECO-PAAF no diagnóstico histológico das estenoses biliares. Foram considerados 51 pacientes, com média de idade de 67 anos. Os critérios de inclusão foram: icterícia ou elevação das enzimas hepáticas ou obstrução/massa em exame de imagem. A punção foi realizada com agulha de 22 e 25 gauge. Durante a CPRE foram realizados escovado citológico e biópsia transpapilar. Dos 51 pacientes, 48 apresentaram doença maligna, sendo 34 CA de pâncreas, 13 colangiocarcinomas, um CA de vesícula biliar e três doenças benignas.

Novis *et al.* (2010): Estudo prospectivo, que avaliou o uso da ECO-PAAF no diagnóstico histológico das estenoses biliares distais. Foram selecionados 46 pacientes, com média de idade de 56 anos. O critério de inclusão foi a presença de obstrução biliar distal. A punção foi realizada com agulha de 22 gauge. Durante a CPRE foi realizado escovado citológico. Dos 46 pacientes, 37 apresentaram doença maligna, sendo 26 CA de pâncreas, 11 colangiocarcinomas, e nove doenças benignas.

DeWitt *et al.* (2006): Estudo retrospectivo, que avaliou o uso da ECO-PAAF no diagnóstico histológico das estenoses biliares peri-hilares. Foram incluídos 24 pacientes, com média de idade de 68 anos. Os critérios de seleção foram: resultados negativos ou insuficientes durante diagnóstico

histológico na CPRE utilizando escovado citológico ou biópsia transpapilar. O tamanho médio das lesões foi de 1,9 cm. A punção foi realizada com agulha de 22 gauge. Dos 24 pacientes, 17 apresentaram doença maligna, sendo 15 colangiocarcinomas, dois linfomas e sete doenças benignas.

Rösch *et al.* (2004): Estudo prospectivo, que avaliou o uso da ECO-PAAF no diagnóstico histológico das estenoses biliares. Foram considerados 50 pacientes, com média de idade de 62,1 anos. Os critérios de inclusão foram: estenose biliar indeterminada ou massa na cabeça do pâncreas. A punção foi realizada com agulha de 22 gauge e as amostras histológicas por CPRE foram obtidas por meio de: escovado citológico padrão, escovado citológico com escova aspiral e biópsia transpapilar. Dos 50 pacientes, 28 apresentaram doença maligna, sendo 16 CA de pâncreas e 12 colangiocarcinomas, e 22 doenças benignas.

Eloubeidi *et al.* (2004): Estudo prospectivo, que avaliou o uso da ECO-PAAF no diagnóstico histológico das estenoses biliares. Vinte e cinco pacientes, com média de idade de 67 anos, entraram no estudo. Os critérios de inclusão foram: suspeita de colangiocarcinoma baseado na história clínica, estudos de imagem e seguimento do paciente. A média do tamanho das lesões foi de 1,9 cm. A punção foi realizada com agulha de 22 gauge. Dos 25 pacientes, 18 apresentaram doença maligna, sendo oito colangiocarcinomas proximais (tumor de Klatskin) e sete doenças benignas.

Fritscher-Ravens *et al.* (2004): Estudo prospectivo, que avaliou o uso da ECO-PAAF no diagnóstico histológico das estenoses biliares proximais. Foram selecionados 44 pacientes, com média de idade de 59 anos. Os critérios de inclusão foram: suspeita clínica baseada em exames

de imagens, CPRE com material histológico negativo ou inconclusivo e aptidão do paciente para ressecção cirúrgica. A punção foi realizada com agulha de 22 gauge. Dos 44 pacientes, 31 apresentaram doença maligna, sendo 26 colangiocarcinomas e 12 doenças benignas. Um paciente não obteve amostra tecidual adequada.

Todos os artigos utilizaram o mesmo padrão-ouro: cirurgia, histológico ou seguimento do paciente.

4.5 Síntese de Resultados

Fizeram parte do objeto de avaliação: probabilidade pré-teste, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa e acurácia.

Primeiramente, as análises foram feitas através dos três estudos prospectivos comparativos, seguidas das análises dos oito estudos que incluíram pacientes consecutivos e não consecutivos.

Os resultados foram expressos em tabelas e gráficos.

Os resultados dos três estudos prospectivos comparando a CPRE com amostra histológica e a ECO-PAAF são demonstrados na Tabela 3.

Tabela 3 - Desempenho da CPRE comparada a ECO-PAAF no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna

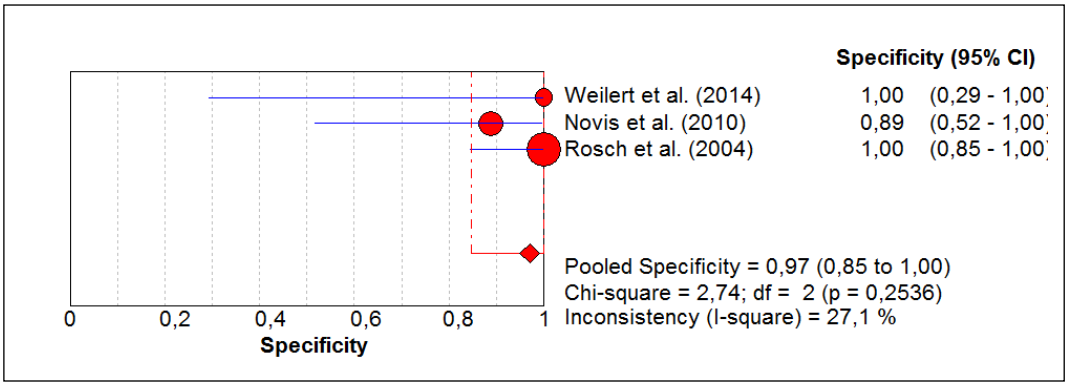
	Intervenção	Probabilidade pré-teste (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)
Weilert *et al.* (2014)	CPRE	94	50	50	100	11	53
	ECO-PAAF		94	100	100	50	94
Novis *et al.* (2010)	CPRE	80	49	89	95	31	59
	ECO-PAAF		68	100	100	31	73
Rösch *et al.* (2004)	CPRE	56	46	100	100	60	70
	ECO-PAAF		46	100	100	60	70

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo

A ECO-PAAF apresenta maior sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e acurácia quando comparada a CPRE com amostra histológica.

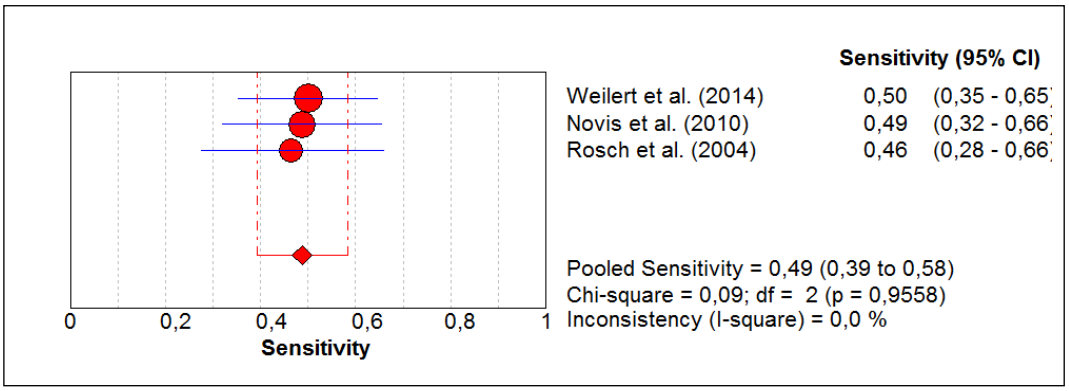
As sensibilidades e especificidades da CPRE e da ECO-PAAF nos três estudos prospectivos comparativos são demonstradas através de Forest Plots (Gráficos de 1 a 4).

Gráfico 1 - Forest Plot - especificidade da CPRE no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna



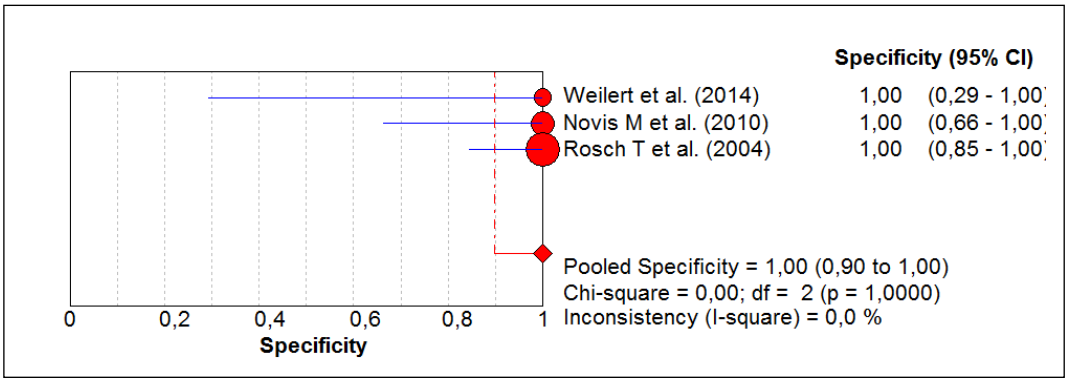
Nota-se que os estudos apresentam uma especificidade média de 97%, com heterogeneidade de 27,1% para CPRE com amostra tecidual.

Gráfico 2 - Forest Plot - sensibilidade da CPRE no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna



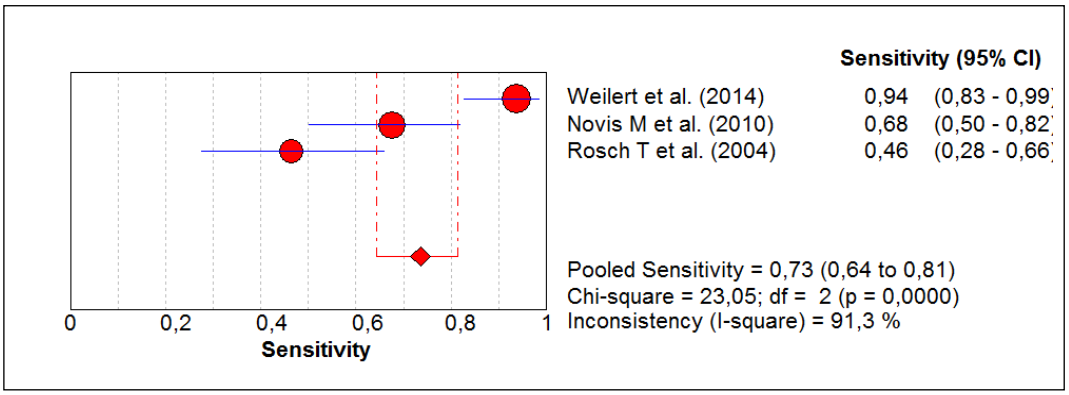
Pode-se observar que a sensibilidade média da CPRE com amostra tecidual é de 49%, com heterogeneidade de 0,0%, demonstrando que não há variação significativa entre os estudos.

Gráfico 3 - Forest Plot - especificidade da ECO-PAAF no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna



Todos os estudos de ECO-PAAF demonstram especificidade de 100%, com heterogeneidade de 0%.

Gráfico 4 - Forest Plot - sensibilidade da ECO-PAAF no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna



Observa-se que a sensibilidade média da ECO-PAAF com amostra tecidual é de 73%, com elevada heterogeneidade, de 91,3%, demonstrando grande variação entre os estudos.

A comparação da média e variância das variáveis diagnósticas dos três estudos comparativos com pacientes consecutivos é demonstrada na Tabela 4.

Tabela 4 - Média e variância das variáveis diagnósticas dos três estudos comparativos

Variável	CPRE	ECO-PAAF
Sensibilidade	Média: 49% DP: 2,64	Média: 69,33% DP: 24, 02
Especificidade	Média: 96, 33% DP: 6,35	Média: 100% DP: 0
Probabilidade pré-teste	Média: 76,66% DP: 19,21	Média: 76,66% DP: 19,21
Valor preditivo positivo	Média: 98,33% DP: 2,22	Média: 100% DP: 0
Valor preditivo negativo	Média: 34% DP: 24,63	Média: 47% DP: 14,73
Acurácia	Média: 60,66% DP: 8,62	Média: 79% DP: 13,07

Pode-se observar que os estudos apresentam probabilidade pré-teste elevada, com média de 76,66%. No diagnóstico da estenose biliar maligna, a

sensibilidade da ECO-PAAF foi superior à da CPRE com amostra tecidual, com média de 69,33% (DP: 24,02) *versus* 49% (DP: 2,64). A especificidade da ECO-PAAF foi ligeiramente superior a CPRE, com média de 100% (DP: 0) *versus* 96,33% (DP: 6,35). O valor preditivo positivo de ambos os testes apresentou excelentes resultados, e a ECO-PAAF mostrou discreta superioridade comparada a CPRE, com uma média de 100% (DP: 0), *versus* 98,33% (DP: 2,22). Os valores preditivos negativos de ambos os testes foram insatisfatórios, com média de 47% (DP: 14,73) da ECO-PAAF *versus* 34% (DP: 24,63) da CPRE com amostra histológica. Por fim, a acurácia da ECO-PAAF foi maior, com média de 79% (DP: 13,07) *versus* 60,66% (DP: 8,62).

A metanálise foi realizada através do *software* Meta-DiSc 1.4, e os resultados da metanálise dos estudos comparativos são demonstrados na Tabela 5.

Tabela 5 - Metanálise dos três estudos comparativos

Intervenção	Sensibilidade	Especificidade	RVP	RVN
ECO-PAAF	73,5%	100%	12,577	0,296
CPRE	48,7%	97,1%	6,183	0,563

RVP = Razão de verossimilhança positiva; RVN = Razão de verossimilhança negativa

A metanálise demonstrou que a ECO-PAAF é um método superior a CPRE com amostra tecidual, com resultados superiores de sensibilidade, especificidade e valor de verossimilhança positiva. A sensibilidade da ECO-PAAF foi 73,5% com IC: (0,64-0,81) e heterogeneidade de 91,43% *versus* 48,7% com IC: (0,39-0,58) e heterogeneidade de 0% da CPRE com amostra tecidual. A especificidade foi de 100% com IC: (0,89-100) e heterogeneidade de 0% para ECO-PAAF e de 97,1% com IC: (0,84-0,99) e heterogeneidade

de 27,1% para CPRE. A razão de verossimilhança positiva da ECO-PAAF foi de 12,577 com IC: (2,664-59,378) e heterogeneidade de 0% *versus* 6,183 com IC: (1,627-23,494) e heterogeneidade de 0% da CPRE com amostra tecidual. Já o valor de razão de verossimilhança negativa foi inferior na ECO-PAAF com valor de 0,296 com IC: (0,137-0,640) e heterogeneidade de 83% *versus* 0,563 com IC: (0,449-0,705) e heterogeneidade de 0% da CPRE com amostra tecidual; demonstrando que a ECO-PAAF é superior a CPRE com amostra tecidual no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna.

Ainda foram calculadas as probabilidades pós-teste dos métodos nos três estudos prospectivos comparativos, através do *software* Medcalc.

As probabilidades pós-teste foram calculadas de duas formas, uma utilizando a probabilidade pré-teste média dos estudos, de 76,66%, e outra a partir de uma probabilidade pré-teste de 50%.

Os resultados das probabilidades pós-teste dos estudos comparativos são demonstrados na Tabela 6:

Tabela 6 - Probabilidade pós-teste dos três estudos comparativos

Intervenção	Probabilidade pré-teste	Probabilidade pós-teste
ECO-PAAF	76,66%	100%
	50%	100%
CPRE	76,66%	97,4%
	50%	92,4%

Pode-se concluir que ambos os métodos apresentam alta probabilidade pós-teste, com discreta superioridade da ECO-PAAF, tanto utilizando a média da probabilidade pré-teste dos estudos comparativos como utilizando uma probabilidade pré-teste de 50%.

Após a análise dos três estudos prospectivos comparativos, foi realizada a análise utilizando os oito estudos incluídos nesta revisão sistemática e metanálise, com pacientes consecutivos e não consecutivos, que utilizaram os mesmos critérios de inclusão e os mesmos padrões-ouro.

Os resultados de probabilidade pré-teste, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acurácia dos estudos que incluíram a CPRE com amostra histológica são demonstrados na Tabela 7.

Tabela 7 - Desempenho da CPRE no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna

CPRE (escovado citológico e Biópsia transpapilar)	Probabilida de pré-teste (%)	Sensibilidade (%)	Especificida de (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)
Weilert *et al.* (2014)	94	50	100	100	11	53
Novis *et al.* (2010)	80	49	89	95	31	59
Rösch *et al.* (2004)	56	46	100	100	60	70

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo

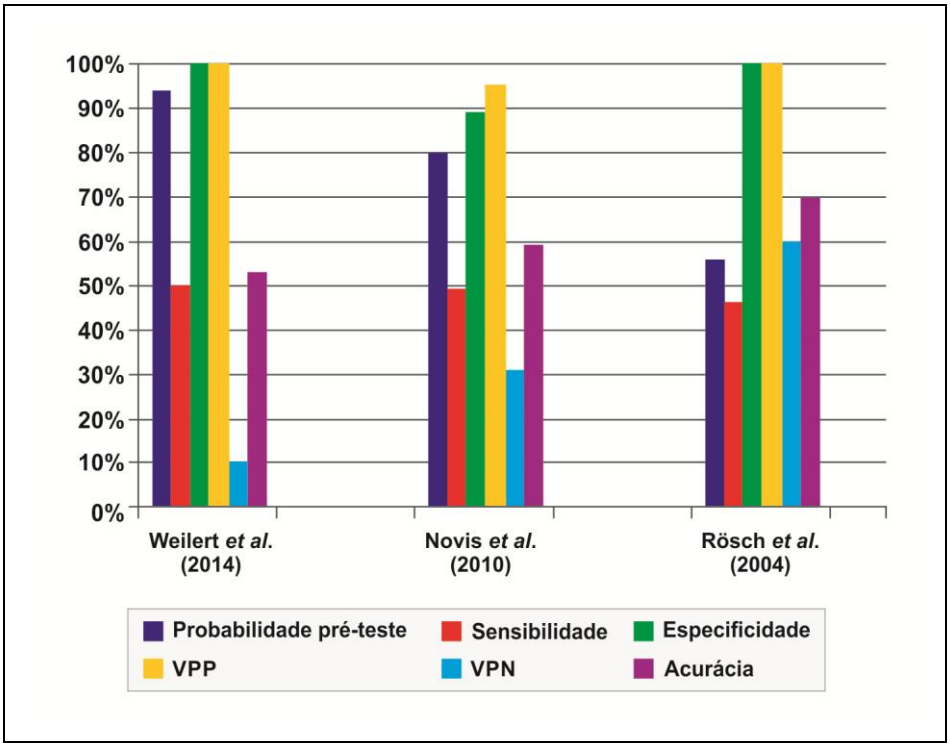
Nota-se que os estudos apresentam alta probabilidade pré-teste.

A sensibilidade varia em torno de 49%, enquanto a média da especificidade é próxima de 100%.

O valor preditivo positivo alto demonstra que em caso de um teste positivo, podemos confiar no método, porém, o baixo valor preditivo negativo demonstra que, em caso de teste negativo, não devemos excluir a doença.

O desempenho da CPRE com amostra histológica no diagnóstico da estenose biliar maligna é demonstrado graficamente no Gráfico 5.

Gráfico 5 - Desempenho da CPRE no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna



VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo

O gráfico demonstra altos valores de especificidade e probabilidade pós-teste do método.

Os resultados de probabilidade pré-teste, sensibilidade, especificidade, prevalência, valores preditivos positivos e negativos e acurácia da ECO-PAAF são demonstrados na Tabela 8.

Tabela 8 - Desempenho da ECO-PAAF no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna

ECO-PAAF	Probabilidade Pré-teste (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)
Nayar *et al.* (2011)	54	52	100	100	54	59
Ohshima *et al.* (2011)	50	100	100	100	100	100
DeWitt *et al.* (2006)	96	77	100	100	29	83
Eloubeidi *et al.* (2004)	84	86	100	100	57	88
Fritscher-Ravens *et al.* (2004)	72	89	100	100	90	91
Weilert *et al.* (2014)	94	94	100	100	50	94
Novis *et al.* (2010)	80	68	100	100	31	73
Rösch *et al.* (2004)	56	46	100	100	60	70

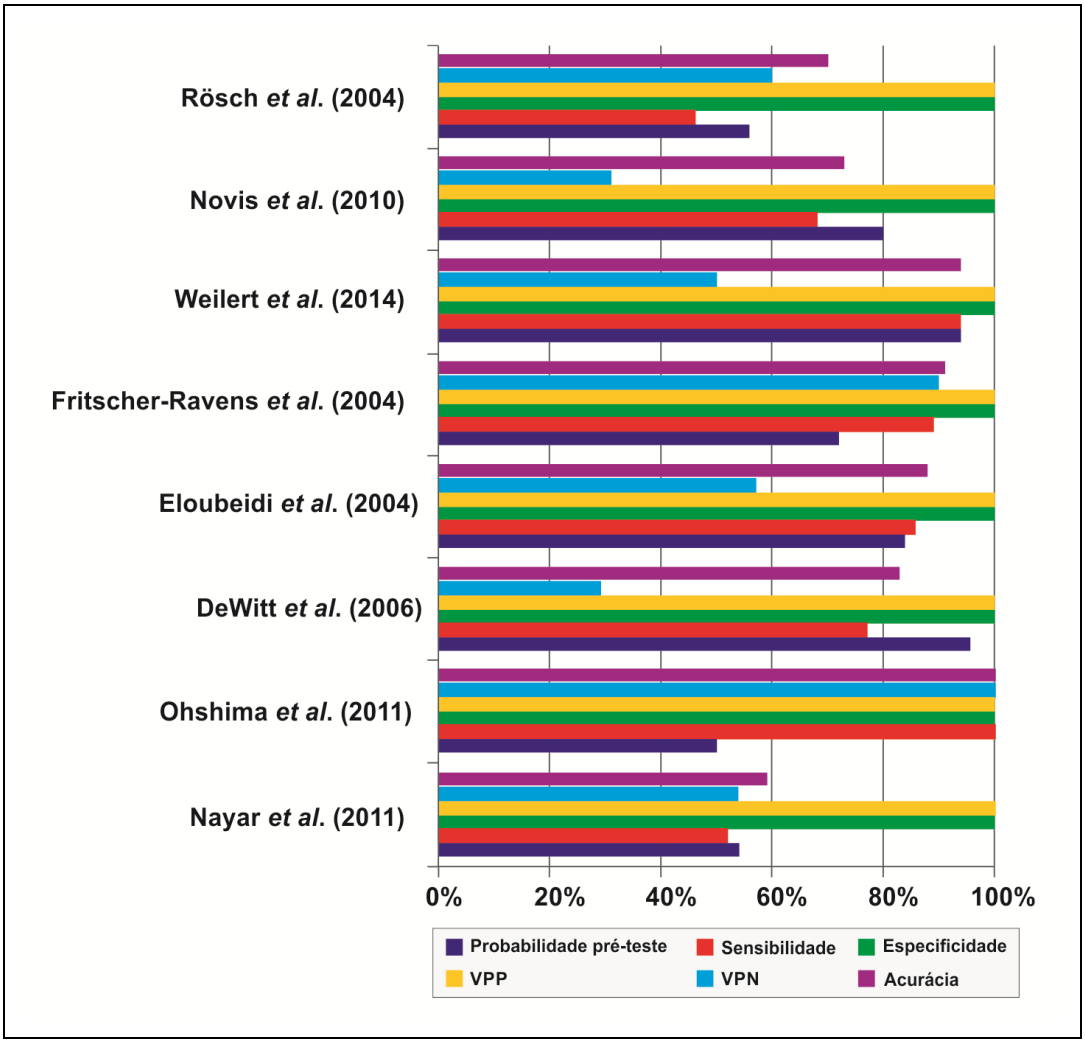
VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo

Todos os estudos demonstraram valores de especificidade de 100%, bem como valores preditivos positivos de 100% para ECO-PAAF. Além disso, a sensibilidade média foi maior que 75%, e a média da acurácia foi maior que 80%.

Tal como acontece na CPRE com amostra histológica, a ECO-PAAF apresenta valores preditivos negativos baixos, com exceção de dois estudos, Ohshima *et al.* (2011) e Fritscher-Ravens *et al.* (2004).

Os dados da ECO-PAAF demonstrados na Tabela 5 estão expressos graficamente no Gráfico 6.

Gráfico 6 - Desempenho da ECO-PAAF no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna



VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo

O Gráfico 6 demonstra probabilidade pré-teste superior a 50% em todos os estudos. Demonstra também especificidade e valor preditivo de 100% em todos os estudos.

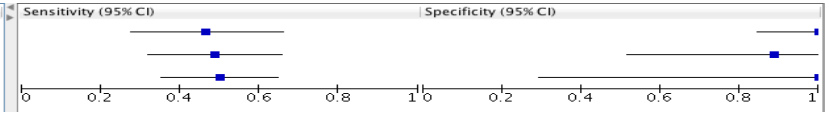
A ECO-PAAF apresenta maior sensibilidade que a CPRE com amostra histológica em todos os estudos, exceto em Rösch *et al.* (2004), onde apresentou o mesmo resultado. Tanto Rösch *et al.* (2004) quanto Nayar *et al.* (2011) não demonstraram boa sensibilidade para o diagnóstico de estenose biliar maligna utilizando a ECO-PAAF.

Ambos os métodos apresentam especificidade e valor preditivo positivo altos, porém, com valor preditivo negativo baixos, de forma que um resultado positivo é realmente confiável, por outro lado, um resultado negativo não exclui de fato a doença.

As sensibilidades e especificidades do CPRE e ECO-PAAF são demonstradas através de Forest Plots nos Gráficos 7 e 8, respectivamente.

Gráfico 7 - Forest Plot - CPRE no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna

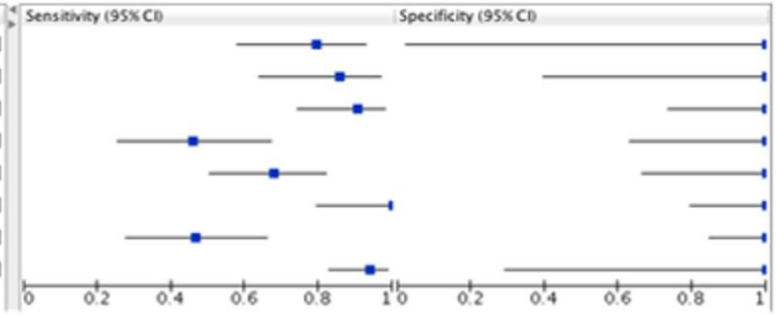
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Rosch T et al. 2004	13	0	15	22	0.46 [0.28, 0.66]	1.00 [0.85, 1.00]
Novis M et al. 2010	18	1	19	8	0.49 [0.32, 0.66]	0.89 [0.52, 1.00]
Weilert et al. 2014	24	0	24	3	0.50 [0.35, 0.65]	1.00 [0.29, 1.00]



TP = Verdadeiro positivo; FP = Falso positivo; FN = Falso negativo; TN = Verdadeiro negativo

Gráfico 8 - Forest Plot - ECO-PAAF no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
De Witt et al. 2006	18	0	5	1	0.79 [0.58, 0.93]	1.00 [0.03, 1.00]
Eloubeidi MA et al. 2004	18	0	3	4	0.86 [0.64, 0.97]	1.00 [0.40, 1.00]
Fritscher-Ravens et al. 2004	28	0	3	12	0.90 [0.74, 0.98]	1.00 [0.74, 1.00]
Nayar MK et al. 2011	11	0	13	8	0.46 [0.26, 0.67]	1.00 [0.63, 1.00]
Novis M et al. 2010	25	0	12	9	0.68 [0.50, 0.82]	1.00 [0.66, 1.00]
Ohshima Y et al. 2011	16	0	0	16	1.00 [0.79, 1.00]	1.00 [0.79, 1.00]
Rosch T et al. 2004	13	0	15	22	0.46 [0.28, 0.66]	1.00 [0.85, 1.00]
Weilert et al. 2014	45	0	3	3	0.94 [0.83, 0.99]	1.00 [0.29, 1.00]



TP = Verdadeiro positivo; FP = Falso positivo; FN = Falso negativo; TN = Verdadeiro negativo

A sensibilidade do ECO-PAAF variou entre 46% e 100%, com uma sensibilidade média de 76,5%, enquanto a sensibilidade da CPRE variou entre 46% e 50%, com uma sensibilidade média de 49%.

A especificidade da ECO-PAAF foi de 100% em todos os estudos, enquanto a especificidade da CPRE com diagnóstico histológico variou de 89% a 100%, com especificidade média de 96%.

A comparação da média e variância das variáveis diagnósticas entre os dois métodos avaliados é demonstrada na Tabela 9.

Tabela 9 - Média e variância das variáveis diagnósticas

Variável diagnóstica		CPRE	ECO-PAAF
Sensibilidade		Média: 49% DP: 2,64	Média: 76,5% DP: 19,66
Especificidade		Média: 96,33% DP: 6,35	Média:100% DP: 0
Probabilidade pré-teste		Média: 76,66% DP: 19,21	Média: 73,25% DP: 18,20
Probabilidade pós-teste	Valor preditivo positivo	Média: 98,33% DP: 2,22	Média:100% DP: 0
	Valor preditivo negativo	Média: 34% DP: 24,63	Média: 58,87% DP: 25,17
Acurácia		Média: 60,66% DP: 8,62	Média: 82,25% DP: 13,83

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; ECO-PAAF: Ecoendoscopia com punção aspirativa por agulha fina; DP: Desvio padrão

Ambos os testes apresentam probabilidade pré-teste com valores elevados, acima de 70%.

No diagnóstico histológico da estenose biliar maligna, a sensibilidade da ECO-PAAF foi superior à da CPRE com amostra tecidual, com média de 76,5% (DP: 19,66) *versus* 49% (DP: 2,64). A especificidade da ECO-PAAF foi

ligeiramente superior a CPRE, com média de 100% (DP: 0) *versus* 96,33% (DP: 6,35). O valor preditivo positivo de ambos os testes apresentou excelentes resultados, e a ECO-PAAF mostrou discreta superioridade comparada a CPRE, com uma média de 100% (DP: 0), *versus* 98,33% (DP: 2,22). Os valores preditivos negativos de ambos os testes foram insatisfatórios, com média de 58,87% (DP: 25,17) da ECO-PAAF *versus* 34% (DP: 24,63) da CPRE com amostra histológica. Por fim, a acurácia da ECO-PAAF foi maior, com média de 82,25% (DP: 13,83) *versus* 60,66% (DP: 8,62).

A metanálise foi realizada através do *software* Meta-DiSc 1.4, e os resultados da metanálise dos oito estudos incluindo pacientes consecutivos e não consecutivos são demonstrados na Tabela 10.

Tabela 10 - Metanálise dos estudos diagnósticos

Intervenção	Sensibilidade	Especificidade	RVP	RVN
ECO-PAAF	76,4%	100%	11,092	0,256
CPRE	48,7%	97,1%	6,183	0,563

RVP = Razão de verossimilhança positiva; RVN = Razão de verossimilhança negativa

A metanálise demonstrou que a ECO-PAAF é um método superior a CPRE com amostra tecidual, com resultados superiores de sensibilidade, especificidade e valor de verossimilhança positiva. A sensibilidade da ECO-PAAF foi 76,4% com IC: (0,70-0,81) e heterogeneidade de 85,4% *versus* 48,7% com IC: (0,39-0,58) e heterogeneidade de 0% da CPRE com amostra tecidual. A especificidade foi de 100% com IC: (0,95-1,00) e heterogeneidade de 0% para ECO-PAAF e de 97,1% com IC: (0,84-0,99) e heterogeneidade de 27,1% para CPRE com amostra tecidual. A razão de verossimilhança positiva da

ECO-PAAF foi de 11,092 com IC: (4,338-28,359) e heterogeneidade de 0% *versus* 6,183 com IC: (1,627-23,494) e heterogeneidade de 0% da CPRE com amostra tecidual. Já o valor de razão de verossimilhança negativa foi inferior na ECO-PAAF com valor de 0,256 com IC: (0,147-0,445) e heterogeneidade de 80% *versus* 0,563 com IC: (0,449-0,705) e heterogeneidade de 0% da CPRE com amostra tecidual; demonstrando que a ECO-PAAF é superior a CPRE com amostra tecidual no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna.

Ainda foram calculadas as probabilidades pós-teste dos oito estudos incluídos, através do *software* Medcalc.

As probabilidades pós-teste foram calculadas de duas formas, uma utilizando a probabilidade pré-teste média dos estudos, de 73, 25% para ECO-PAAF e de 76,66% para CPRE com amostra tecidual; e outra a partir de uma probabilidade pré-teste de 50% para ambos os métodos.

Os resultados das probabilidades pós-teste dos oito estudos, incluindo pacientes consecutivos e não consecutivos, são demonstrados na Tabela 11.

Tabela 11 - Probabilidade pós-teste dos estudos diagnósticos

Intervenção	Probabilidade pré-teste	Probabilidade pós-teste
ECO-PAAF	73,25%	100%
	50%	100%
CPRE	76,66%	97,4%
	50%	92,4%

Pode-se concluir que ambos os métodos apresentam alta probabilidade pós-teste, com discreta superioridade da ECO-PAAF, tanto utilizando a média da probabilidade pré-teste dos estudos incluídos nesta análise como utilizando uma probabilidade pré-teste de 50%.

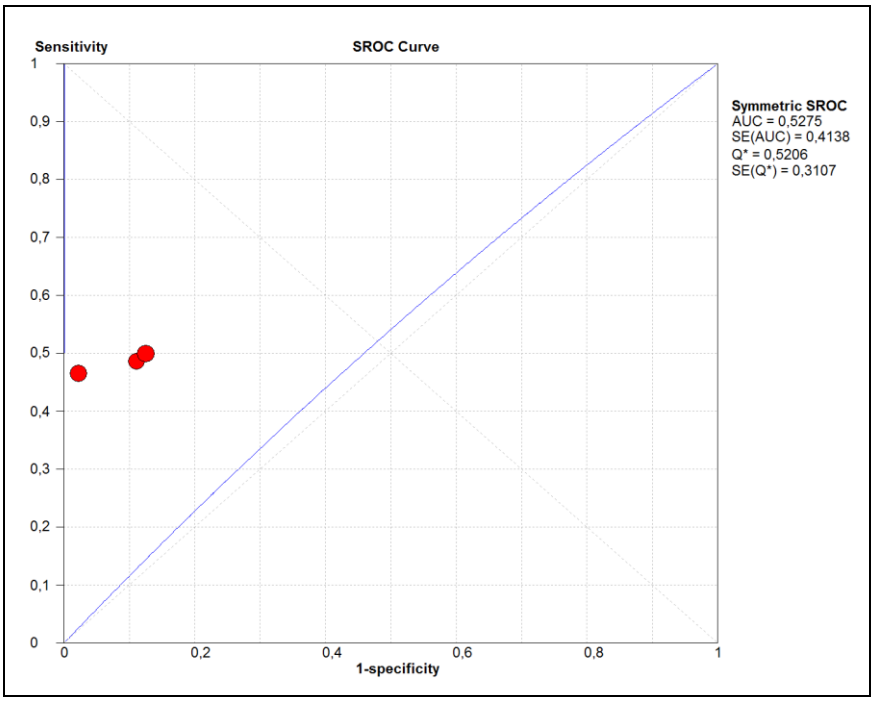
4.6 Risco de Vieses Entre os Estudos

Os riscos de vieses dos estudos incluídos nesta análise foram mínimos, pois os estudos selecionados seguiram os mesmos padrões. A maior diferença entre os estudos está no tamanho e na localização das lesões. A variação no tamanho das lesões, facilitando a chance de obtenção adequada de material para estudo anatomopatológico nas lesões maiores, pode ter introduzido viés.

4.7 Análise Adicional

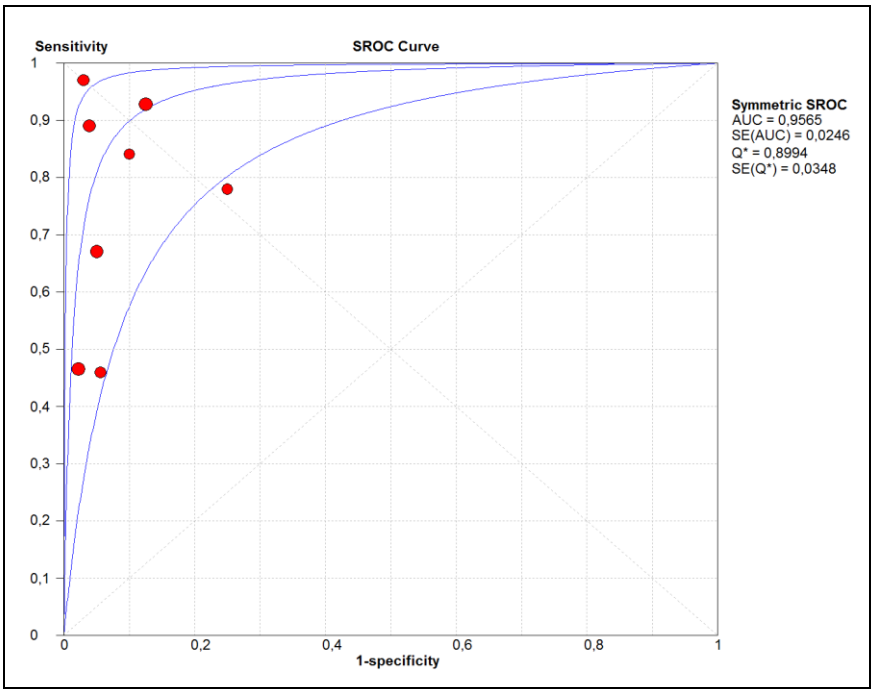
Foi utilizada a curva SROC para demonstrar a comparação entre os dois métodos avaliados: ECO-PAAF *versus* CPRE (escovado citológico e biópsia transpapilar) no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna. Abaixo se observa a disposição gráfica das curvas SROC, chamadas de ROC plot. O Gráfico 9 demonstra a ROC plot em relação a CPRE, o Gráfico 10 demonstra a ROC plot em relação a ECO-PAAF e o Gráfico 11 demonstra ambas as curvas dos dois métodos no mesmo gráfico.

Gráfico 9 - ROC plot: CPRE



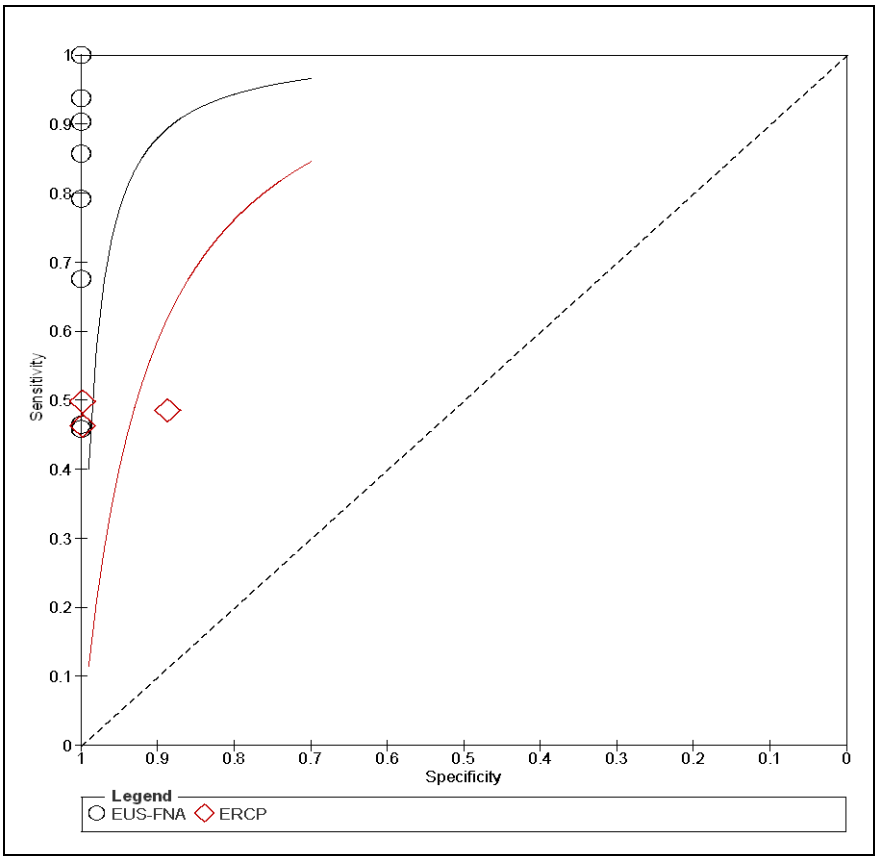
A área abaixo da curva na ROC plot da CPRE com amostra tecidual é de 0,5275.

Gráfico 10 - ROC plot: ECO-PAAF



A área abaixo da curva da ROC plot da ECO-PAAF é de 0,9565.

Gráfico 11 - ROC plot: ECO-PAAF e CPRE



A área abaixo da curva foi calculada através do *software* Meta-DiSc, e demonstrou maior área abaixo da curva da ECO-PAAF, portanto, podemos concluir que a ECO-PAAF é um método diagnóstico melhor do que a CPRE no diagnóstico histopatológico da estenose biliar maligna.

5 DISCUSSÃO

O manejo dos pacientes com estenose biliar é complexo e requer um aporte multiprofissional para a otimização do tratamento. A diferenciação entre estenoses biliares benignas e malignas não é simples, e em caso de malignidade, o sucesso do tratamento requer estadiamento adequado, e para isso é necessário o diagnóstico histopatológico (DeWitt *et al.*, 2006; Novis *et al.*, 2010; Nayar *et al.*, 2011; Topazian, 2012).

O diagnóstico histopatológico é fundamental para aqueles pacientes que serão beneficiados de ressecção cirúrgica, e é necessário para aqueles que serão candidatos à quimioterapia e à radioterapia (Pavey e Gress, 2006). Da mesma maneira, o diagnóstico histopatológico pode evitar cirurgias desnecessárias.

Existem diversas técnicas com o objetivo de obter material para análise histopatológica, tradicionalmente, os pacientes com estenoses biliares indeterminadas são avaliados e tratados pela CPRE e, por esse motivo, o método para obtenção de espécimes mais utilizado é o escovado citológico, pois se trata de um método tecnicamente fácil, rápido e em geral seguro (Byrne *et al.*, 2004). No entanto, sua sensibilidade é baixa, e varia em torno de 30% a 58% em alguns estudos (Howell *et al.*, 1992; Pugliese *et al.*, 1995; Ponchon *et al.*, 1995;Mansfield *et al.*, 1997; Schoefl *et al.*, 1997; Jailwala *et al.*, 2000; de Bellis *et al.*, 2002).

Nos casos de colangiocarcinomas, a sensibilidade do escovado citológico aumenta para 63% a 80%, devido ao fato do colangiocarcinoma ter origem intraductal, diferentemente de outras neoplasias, como a de pâncreas (Venu *et al.*, 1990; Mansfield *et al.*, 1997).

Outro método utilizado durante o exame de CPRE é a biópsia transpapilar com pinça, um método útil, mas que envolve maior dificuldade técnica. Em teoria, a biópsia transpapilar é superior ao escovado citológico, isso porque obtém amostra tecidual e não apenas citológica.

Alguns estudos referem que a biópsia transpapilar é o melhor método individual no diagnóstico de estenoses malignas durante o exame de CPRE (Ponchon *et al.*, 1995; Jailwala *et al.*, 2000; de Bellis *et al.*, 2002). De qualquer modo, a sensibilidade da biópsia transpapilar no diagnóstico histológico durante a CPRE ainda apresenta baixa sensibilidade, variando entre 43% e 81% (Kubota *et al.*, 1993; Pugliese *et al.*, 1995; Sugiyama *et al.*, 1996).

Diversos estudos demonstram que a combinação dos métodos na CPRE aumenta significativamente a sensibilidade para 55% a 74% (Ponchon *et al.*, 1995; Jailwala *et al.*, 2000; de Bellis *et al.*, 2002; Kitajima *et al.*, 2007).

Como técnica na obtenção de espécimes, o recomendado é realizar dois escovados consecutivos e pelo menos três fragmentos de biópsia (de Bellis *et al.*, 2002). Ohshima *et al.* (2011), utilizando essa técnica, demonstraram uma sensibilidade de 79%, porém com uma taxa de 21% de falsos negativos.

Esta revisão sistemática e a metanálise identificaram a baixa sensibilidade dos métodos de obtenção de fragmentos realizados por CPRE (escovado citológico e biópsia transpapilar), demonstrando sensibilidade média de 49% com desvio padrão de 2,64.

Talvez essa sensibilidade baixa dos métodos utilizados para obter espécimes na CPRE se deva à fibrose ou à ulceração do tumor intraductal, ou, provavelmente, à compressão de lesão extraductal (Eloubeidi *et al.*, 2004).

Vale ressaltar que a dificuldade de se conseguir a amostra tecidual deve-se ao fato de o procedimento ser realizado sob fluoroscopia, resultando praticamente em biópsia às cegas. Ainda deve-se levar em conta a dificuldade em abrir a pinça de biópsia em meio à estenose. É possível que, no futuro, utilizando-se do recurso da colangioscopia com biópsia dirigida, haja modificação desse cenário.

A CPRE não é um procedimento isento de complicações, e dentre as complicações estão a pancreatite (aproximadamente 6%), que é a mais prevalente, a hemorragia e a perfuração (Ponchon *et al.*, 1995).

Outro método utilizado na obtenção de espécimes é a ecoendoscopia associada à punção aspirativa por agulha fina. O acesso pode ser transduodenal ou transgástrico, sendo que no transduodenal deve-se ter um cuidado adicional na punção, evitando vasos largos como a veia porta e a artéria hepática (Leung *et al.*, 1989; Khashab et al., 2012).

Trata-se de um método mais novo e que apresenta algumas vantagens em relação à CPRE com amostra histológica. Uma dessas vantagens é o fato de a punção ser feita diretamente da lesão com imagem em tempo real guiada pelo ultrassom.

A identificação de linfonodos regionais, invasão de vasos e amostra tecidual permite, através da técnica de ecoendoscopia, realizar um adequado estadiamento (Ohshima *et al.*, 2011; Alper et al., 2011). Além do mais, a ecoendoscopia pode encontrar lesões extraductais, como linfomas,

permitindo tratamentos endoscópicos alternativos à cirurgia, como a terapia fotodinâmica (Ortner *et al.*, 2003).

Segundo DeWitt *et al.* (2006), a ecoendoscopia identificou massas pancreáticas ou metástases em 33% dos pacientes com suspeita maligna biliar, e essas formas não foram visualizadas por outros métodos. Há estudos que corroboram esses achados positivos, como na identificação de ascite não detectada em exames prévios (Nguyen e Chang, 2001).

Estudos anteriores determinam a importância da ECO-PAAF na abordagem da estenose biliar maligna. A sensibilidade varia de 43% a 86% em todas as estenoses biliares e de 25% a 83% nas estenoses biliares proximais (Fritscher-Ravens *et al.*, 2004; Pavey e Gress, 2006).

Esta revisão demonstrou, utilizando os três estudos comparativos, média de sensibilidade de 69,33%, com desvio padrão de 24,02. Já utilizando os oito estudos, incluindo pacientes consecutivos e não consecutivos, a média da sensibilidade foi de 76,5%, com desvio padrão de 19,66.

Em estenoses distais Novis *et al.* (2010) demonstraram que a ECO-PAAF apresenta sensibilidade de 69,4%, especificidade de 100% e acurácia de 73,2%.

É reconhecida que a realização da ECO-PAAF em estenoses biliares proximais requer técnica apurada, pois a posição do aparelho impõe restrições ao procedimento, dificultando a obtenção de material. O baixo valor preditivo negativo da ECO-PAAF em região proximal relatado por DeWitt *et al.* (2006) de 29%, e por Fritscher-Ravens *et al.* (2004) de 67%, demonstra que no caso de resultado negativo, a doença não pode ser excluída.

Deve-se ressaltar que a utilização de agulha de 19 gauge possibilita maior amostra tecidual (Yasuda *et al.*, 2006; Iwashita *et al.*, 2008 e 2009).

Rösch *et al.* (2004) demonstraram que a combinação da ECO-PAAF com a CPRE com amostra tecidual apresenta os melhores resultados no diagnóstico histopatológico da estenose biliar maligna, com sensibilidade de 71%, especificidade de 100% e acurácia de 86%. Novis *et al.* (2010) ratificam os bons resultados com essa associação obtendo sensibilidade de 69,6% e acurácia de 84,8%, aumentando a probabilidade diagnóstica em 7,54 vezes quando comparada a um método isolado.

A ECO-PAAF é considerada um método seguro. A incidência de disseminação tumoral é considerada extremamente baixa, com relatos isolados, principalmente quando comparada a transparieto hepática (Shah *et al.*, 2004; Doi *et al.*, 2008; Takahashi *et al.*, 2010). Até mesmo para massas pancreáticas, em que apenas dois casos de disseminação foram reportados, um câncer de pâncreas (Paquin *et al.*, 2005) e um adenocarcinoma intraductal de papila (Hirooka *et al.*, 2003). No entanto, um estudo demonstrou o risco de fístula durante a ECO-PAAF, o que pode aumentar o risco de disseminação tumoral (Takahashi *et al.*, 2010).

Ponto que merece reflexão é a diferença na análise do patologista de formação especializada e o generalista, pois a interpretação dos espécimes citológicos é em parte subjetiva, e a discordância entre os observadores é frequente (Hopman *et al.*, 1995; Gupta *et al.*, 2001; Hahm *et al.*, 2001).

As discordâncias podem estar relacionadas à inexperiência do patologista, portanto, o treinamento adequado e o uso de critérios citológicos

estabelecidos são obrigatórios (Cohen *et al.*, 1995; Novis *et al.*, 2010). Um patologista especialista diagnostica malignidade com base na presença de poucas alterações celulares características, resultando em alta sensibilidade, porém com baixa especificidade, obtendo mais resultados falso-positivos (Glasbrenner *et al.*, 1999; Novis *et al.*, 2010). Por outro lado, um patologista com menor expertise pode hesitar em rotular um espécime como maligno, exigindo alterações claras antes de fazer o diagnóstico, resultando em menor sensibilidade e maior especificidade, obtendo menor número de resultados falso-negativos (de Peralta-Venturina *et al.*, 1996; Novis *et al.*, 2010). Espera-se que patologistas especializados em vias biliares e pâncreas interpretem as amostras com maior precisão do que os generalistas (Rex *et al.*, 1999).

Vale ressaltar que mesmo sem a possibilidade de diagnóstico histológico, é indiscutível a importância dos métodos de imagem no diagnóstico das estenoses biliares, como TC (Xu *et al.,* 2002), CRNM (Schwartz *et al.*, 1998; Fulcher e Turner, 2002) e PET-Scan (Anderson *et al.*, 2004).

Outros métodos inovadores como o IDUS poderão ajudar no estadio pré-operatório e em avaliar a ressecabilidade da lesão (Menzel *et al.*, 2000; Inui e Miyoshi, 2005).

Em razão de tantas incertezas, além da falta de resultados definitivos na literatura em relação ao melhor método para o diagnóstico histológico da estenose biliar maligna, esta análise utilizou-se da revisão sistemática (Tabela 9) e da metanálise (Tabela 10) de oito estudos transversais, incluindo pacientes consecutivos e não consecutivos.

É importante ressaltar que, em decorrência da carência de artigos, esta revisão sistemática e a metanálise da literatura foram realizadas com o agrupamento de lesões distais e proximais, e que também não houve separação de lesões diminutas de lesões maiores. Provavelmente, uma análise dividida em subgrupos, separando lesões distais de proximais, ou massas grandes de pequenas estenoses, poderia apresentar resultados diferentes. Esta observação caracteriza a maior limitação deste estudo.

Sabe-se na prática clínica que lesões maiores facilitam a punção aspirativa por agulha fina em ecoendoscopia, assim como as lesões localizadas na região distal devido à facilidade técnica, já lesões intraductais apresentam melhores resultados em técnicas como escovado citológico e biópsia transpapilar.

Contudo, o intuito principal desta análise foi explicitar que os dois métodos são úteis. E esse intuito foi alcançado através da análise dos resultados, que demonstraram que ambos apresentam altas taxas de especificidade e valor preditivo positivo no diagnóstico da suspeita de estenose biliar maligna, assumindo que um teste com resultado positivo é sim confiável.

Nesta revisão sistemática e metanálise dos oito estudos, incluindo pacientes consecutivos e não consecutivos, a ECO-PAAF apresentou maior sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e acurácia do que a CPRE com obtenção de amostras, no diagnóstico da estenose biliar maligna, com média de sensibilidade de 76,5% *versus* 49%, especificidade de 100% *versus* 96,33%, valor preditivo positivo de 100% *versus* 98,33% e acurácia de 82,25% *versus* 60,66%, respectivamente.

Os dados obtidos demonstram ainda que tanto a CPRE com obtenção de amostras como a ECO-PAAF apresentam valor preditivo negativo baixo, de forma que, em caso de resultado negativo, a doença não pode ser excluída.

Portanto, este estudo demonstra que caso o primeiro teste apresente resultado negativo, a adição de outro método deve ser realizada, com a finalidade de aumentar a possibilidade de positividade no diagnóstico da estenose biliar maligna.

6 LIMITAÇÕES

A principal limitação desta revisão deve-se ao fato de os estudos apresentarem lesões de tamanho e localização diferentes, o que pode ter interferido no resultado final.

Outra limitação é o fato de não existirem estudos em que todos os pacientes realizassem os dois métodos (CPRE com amostra histológica e o ECO-PAAF) seguidos da cirurgia, pois a peça cirúrgica é o padrão-ouro mais fidedigno.

7 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática e a metanálise permitiram concluir que a ecoendoscopia com punção aspirativa por agulha fina demonstrou-se superior à CPRE com obtenção de amostra tecidual no diagnóstico histológico da estenose biliar maligna.

8 ANEXOS

Anexo A - Trabalhos incluídos e excluídos com suas razões

	Referências	Tipo de estudo	Intervenção	Comparação	Status
1.	Singh *et al*. (2014)	Transversal	CRMN	US/TC	EXCLUÍDO
2.	Kim (2013)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
3.	Gabbert *et al*. (2013)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
4.	Karki *et al*. (2013)	Transversal	US	CPRE	EXCLUÍDO
5.	Alper *et al*. (2013)	Caso controle	ECO	Diagnóstico	EXCLUÍDO
6.	Khan *et al.* (2013)	Transversal	ECO	CPRE	EXCLUÍDO
7.	Rerknimitr *et al*. (2013)	Consenso	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
8.	Meister *et al*. (2013)	Transversal	CPRE + IDUS	HISTOLOGIA	EXCLUÍDO
9.	ASGE *et al.* (2013)	*Guideline*	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
10.	Victor *et al*. (2012)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
11.	Khashab *et al*. (2012)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
12.	Nakazawa *et al.* (2012)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
13.	Topazian (2012)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
14.	Levy *et al*.(2012)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
15.	Parodi *et al.* (2012)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
16.	Alper *et al*. (2011)	Relato de caso	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
17.	Nayar *et al.* (2011)	Transversal	ECO-PAAF	CIRURGIA/CLÍNICA	INCLUÍDO
18.	Ohshima *et al*. (2011)	Transversal	ECO-PAAF	CIRURGIA/CLÍNICA	INCLUÍDO
19.	Gerges *et al.* (2011)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
20.	Charbel e Al-Kawas (2011)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
21.	Wu *et al.* (2011)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
22.	Alvaro *et al*. (2010)	Consenso	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
23.	Mohamadnejad *et al.* (2011)	Transversal	ECO	TC/ CRMN	EXCLUÍDO
24.	Novis *et al.* (2010)	Transversal	ECO-PAAF/CPRE	CIRURGIA/CLÍNICA	INCLUÍDO
25.	Ascunce *et al.* (2010)	Transversal	ECO	CPRE	EXCLUÍDO
26.	Saifuku *et al*. (2010)	Transversal	ECO	CPRE / CRMN	EXCLUÍDO
27.	Ustundag e Bayraktar (2008)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
28.	Weber *et al.* (2008)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
29.	Tajiri *et al*. (2008)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
30.	Nguyen e Sing *et al*. (2008)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
31.	Van Beers (2008)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
32.	Tsukada *et al.* (2008)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
33.	Sakai *et al.* (2007)	Transversal	CPRE	CRMN	EXCLUÍDO
34.	Yoon e Brugge (2013)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
35.	DeWitt et al.(2006)	Transversal	ECO-PAAF	CIRURGIA/CLÍNICA	INCLUÍDO
36.	Yoo (2005)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
37.	Domagk *et al*. (2004)	Transversal	CPRE	CRMN	EXCLUÍDO
38.	Rösch *et al*. (2004)	Transversal	ECO-PAAF/CPRE	CIRURGIA/CLÍNICA	INCLUÍDO
39.	Eloubeidi *et al*. (2004)	Transversal	ECO-PAAF	CIRURGIA/CLÍNICA	INCLUÍDO
40.	Boberg e Schrumpf (2004)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
41.	Fritscher-Ravens *et al*. (2004)	Transversal	ECO-PAAF	CIRURGIA/CLÍNICA	INCLUÍDO
42.	Webb e Saunders (2013)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO

Continua

Conclusão

	Referências	Tipo de estudo	Intervenção	Comparação	Status
43.	Acalovschi (2004)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
44.	Yoon e Gores (2003)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
45.	Farrell *et al*. (2002)	Transversal	CPRE + IDUS	HISTOLOGIA	EXCLUÍDO
46.	Domagk *et al*. (2002)	Transversal	CPRE + IDUS	HISTOLOGIA	EXCLUÍDO
47.	Tamada *et al*. (2002)	Transversal	CPRE + IDUS	HISTOLOGIA	EXCLUÍDO
48.	Tio *et al*. (1993)	Transversal	ECO	CIRURGIA/CLINICA	EXCLUÍDO
49.	Pasanen *et al*. (1993)	Transversal	CPRE	US/TC	EXCLUÍDO
50.	Crone-Münzebrock *et al*. (1990a)	Transversal	CPRE/US/TC/Angiografia	CIRURGIA	EXCLUÍDO
51.	Werth *et al*. (1991)	Transversal	CPRE	TC	EXCLUÍDO
52.	Crone-Münzebrock *et al*. (1990b)	Transversal	CPRE/US/TC/Angiografia	CIRURGIA	EXCLUÍDO
53.	Tompkins *et al*. (1990)	Transversal	CPRE	US	EXCLUÍDO
54.	Moreira *et al*. (1985)	Transversal	CPRE	US	EXCLUÍDO
55.	Beazley e Blumgart (1985)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	EXCLUÍDO
56.	Dillon *et al*. (1981)	Transversal	CPRE	US	EXCLUIDO
57.	Gregg e McDonald (1979)	Transversal	CPRE	US	EXCLUIDO
58.	Weilert *et al*. (2014)	Transversal	ECO-PAAF/CPRE	CIRURGIA/CLÍNICA	INCLUÍDO

Anexo B - Estudos excluídos e suas razões

	Referências	Tipo de estudo	Motivos da exclusão
1.	Singh *et al.* (2014)	Transversal	Não compara ECO-PAAF com CPRE
2.	Kim (2013)	Revisão	Revisão
3.	Gabbert *et al.* (2013)	Revisão	Revisão
4.	Karki *et al.* (2013)	Transversal	Não compara ECO-PAAF com CPRE
5.	Alper *et al.* (2013)	Caso controle	Não compara ECO-PAAF com CPRE
6.	Khan *et al.* (2013)	Transversal	Não compara ECO-PAAF com CPRE
7.	Rerknimitr (2013)	Consenso	Consenso
8.	Meister *et al.* (2013)	Transversal	Não compara ECO-PAAF com CPRE
9.	ASGE (2013)	*Guideline*	*Guideline*
10.	Victor *et al.* (2012)	Revisão	Revisão
11.	Khashab *et al.* (2012)	Revisão	Revisão
12.	Nakazawa *et al.* (2012)	Revisão	Revisão
13.	Topazian (2012)	Revisão	Revisão
14.	Levy *et al.* (2012)	Revisão	Revisão
15.	Parodi *et al.* (2012)	Revisão	Revisão
16.	Alper *et al.* (2011)	Relato de caso	Relato de caso
17.	Gerges *et al.* (2011)	Revisão	Revisão
18.	Charbel e Al-Kaeas (2011)	Revisão	Revisão
19.	Wu *et al.* (2011)	Revisão	Revisão
20.	Alvaro *et al.* (2010)	Consenso	Consenso
21.	Mohamadnejad *et al.* (2011)	Transversal	Dados insuficientes
22.	Ascunce *et al.* (2010)	Transversal	Dados insuficientes
23.	Saifuku *et al.* (2010)	Transversal	Não compara ECO-PAAF com CPRE
24.	Ustundag e Bayraktar (2008)	Revisão	Revisão
25.	Weber *et al.* (2008)	Revisão	Revisão
26.	Tajiri *et al.* (2008)	Revisão	Revisão
27.	Nguyen e Sing (2008)	Revisão	Revisão
28.	Van Beers (2008)	Revisão	Revisão
29.	Tsukada *et al.* (2008)	Revisão	Revisão
30.	Sakai *et al.* (2007)	Transversal	Não compara ECO-PAAF com CPRE
31.	Yoon e Bruggge (2013)	Revisão	Revisão
32.	Yoo (2005)	Revisão	Revisão
33.	Domagk *et al.* (2004)	Transversal	Não compara ECO-PAAF com CPRE
34.	Boberg e Schrumpf (2004)	Revisão	Revisão
35.	Webb e Saunders (2013)	Revisão	Revisão
36.	Acalovschi (2004)	Revisão	Revisão
37.	Yoon e Gore (2003)	Revisão	Revisão
38.	Farrell *et al.* (2002)	Transversal	Não compara ECO-PAAF com CPRE
39.	Domagk *et al.* (2002)	Transversal	Não compara ECO-PAAF com CPRE
40.	Tamada *et al.* (2002)	Transversal	Não compara ECO-PAAF com CPRE
41.	Tio *et al.*(1993)	Transversal	Não compara ECO-PAAF com CPRE
42.	Pasanen *et al.* (1993)	Transversal	Não compara ECO-PAAF com CPRE
43.	Crone-Münzebrock *et al.* (1990a)	Transversal	Não compara ECO-PAAF com CPRE
44.	Werth *et al.* (1991)	Transversal	Não compara ECO-PAAF com CPRE
45.	Crone-Münzebrock *et al.* (1990b)	Transversal	Não compara ECO-PAAF com CPRE
46.	Tompkins *et al.* (1990)	Transversal	Não compara ECO-PAAF com CPRE
47.	Moreira *et al.* (1985)	Transversal	Não compara ECO-PAAF com CPRE
48.	Beazley e Blumgart (1985)	Revisão	Revisão
49.	Dillon *et al.* (1981)	Transversal	Não compara ECO-PAAF com CPRE
50.	Gregg e McDonald (1979)	Transversal	Não compara ECO-PAAF com CPRE

Anexo C - Ata de aprovação do projeto

MEDICINA
USP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **06.02.15** tomou ciência dos documentos apresentados ao Projeto nº **045/15** intitulado **Revisão sistemática e meta-análise no diagnóstico de colangiocarcinoma através de estudo comparativo entre as técnicas de CPRE com escovado citológico e/ou biópsia e ECO-PAAF.",** apresentado pelo Departamento de Gastroenterologia , e por não haver nenhum óbice ético , **a proposta foi aprovada.**

Pesquisador(a) Responsável: Dalton Marques Chaves
Pesquisador(a) Executante : Diogo Turiani H. de Moura

CEP-FMUSP, 06 de fevereiro 2015.

Prof. Dr.Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
cep.fm@usp.br - 3061-8004

9 REFERÊNCIAS

Acalovschi M. Cholangiocarcinoma: risk factors, diagnosis and management. *Rom J Intern Med*. 2004; 42(1):41-58.

Alper E, Arabul M, Buyrac Z, Baydar B, Ustundag Y, Celik M, Ünsal B. The use of radial endosonography findings in the prediction of cholangiocarcinoma in cases with distal bile duct obstructions. *Hepatogastroenterology*. 2013; 60(124):678-83.

Alper E, Üstün Dao Y, Akca S, Arabul M, Buyrac Z, Baydar B. The utility of radial endosonographic features in the diagnosis of cholangio-carcinoma arising from the distal common bile duct. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2011; 57(4):434-5.

Alvaro D, Cannizzaro R, Labianca R, Valvo F, Farinati F; Italian Society of Gastroenterology (SIGE); Italian Association of Hospital Gastroenterology (AIGO); Italian Association of Medical Oncology (AIOM); Italian Association of Oncological Radiotherapy (AIRO). Cholangiocarcinoma: A position paper by the Italian Society of Gastroenterology (SIGE), the Italian Association of Hospital Gastroenterology (AIGO), the Italian Association of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Association of Oncological Radiotherapy (AIRO). *Dig Liver Dis*. 2010; 42(12):831-8.

American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) Standards of Practice Committee, Anderson MA, Appalaneni V, Ben-Menachem T, Decker GA, Early DS,Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, Fisher LR, Fukami N, Hwang JH, Ikenberry SO, Jain R, Jue TL, Khan K, Krinsky ML, Malpas PM, Maple JT, Sharaf RN, Shergill AK,Dominitz JA, Cash BD. The role of endoscopy in the evaluation and treatment of patients with biliary neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2013; 77(2):167-74.

Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, Chapman WC, Chari RS, Delbeke D. Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2004; 8:90-7.

Artifon EL, Couto Júnior DS, Sakai P. Endoscopic treatment of the biliary injuries. *Rev Col Bras Cir*. 2010; 37(2):143-52.

Arvanitakis M, Hookey L, Tessier G, Demetter P, Nagy N, Stellke A, De Maertelaer V, Devière J, Le Moine O. Intraductal optical coherence tomography during endoscopic retrograde cholangiopancreatography for investigation of biliary strictures. *Endoscopy.* 2009; 41:696-701.

Ascunce G, Ribeiro A, Rocha-Lima C, Larsen M, Sleeman D, Merchan J, Szabo D, Levi JU. Single-session endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography for evaluation of pancreaticobiliary disorders. *Surg Endosc*. 2010; 24(6):1447-50.

Beazley RM, Blumgart LH. Malignant stricture at the confluence of the biliary tree: diagnosis and management. *Surg Annu*. 1985; 17:125-41.

Boberg KM, Schrumpf E. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004; 6(1):52-9.

Brugge WR. Endoscopic techniques to diagnose and manage biliary tumors. *J Clin Oncol*. 2005; 23(20):4561-5.

Byrne MF, Gerke H, Mitchell RM, Stiffler HL, McGrath K, Branch MS, Baillie J, Jowell PS. Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of bile duct lesions. *Endoscopy*. 2004; 36(8):715-9.

Charbel H, Al-Kawas FH. Cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, and diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011; 13(2):182-7.

Chen YK, Parsi MA, Binmoeller KF, Hawes RH, Pleskow DK, Slivka A, Haluszka O, Petersen BT, Sherman S, Devière J, Meisner S, Stevens PD, Costamagna G, Ponchon T, Peetermans JA, Neuhaus H. Single-operator cholangioscopy in patients requiring evaluation of bile duct disease or therapy of biliary stones (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2011; 74(4):805-14.

Chen YK, Pleskow DK.SpyGlass single-operator peroral cholangiopancreatoscopy system for the diagnosis and therapy of bile-duct disorders: a clinical feasibility study (with video). *Gastrointest Endosc*. 2007; 65(6):832-41.

Cohen MB, Wittchow RJ, Johlin FC, Bottles K, Raab SS. Brush cytology of the extrahepatic biliary tract: comparison of cytologic features of adenocarcinoma and benign biliary strictures. *Mod Pathol*. 1995; 8(5):498-502.

Crone-Münzebrock W, Rohwedder A, Meyer-Pannwitt U, Kremer B. Comparative efficacy of sonography, computed tomography, ERCP and angiography in the diagnosis of primary carcinomas of the gallbladder. *Rontgenblatter*. 1990a; 43(6):261-5.

Crone-Münzebrock W, Rowedder A, Meyer-Pannwitt U, Kremer B. Comparative efficacy of sonography, computed tomography, ERCP and angiography in the diagnosis of primary papillary carcinomas. *Rontgenblatter*. 1990b; 43(6):266-9.

de Bellis M, Sherman S, Fogel EL, Cramer H, Chappo J, McHenry L Jr, Watkins JL, Lehman GA. Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (Part 2). *Gastrointest Endosc*. 2002; 56(5):720-30.

De Palma GD. Confocal laser endomicroscopy in the “in vivo” histological diagnosis of the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(46):5770-5.

de Peralta-Venturina MN, Wong DK, Purslow MJ, Kini SR. Biliary tract cytology in specimens obtained by direct cholangiographic procedures: a study of 74 cases. *Diagn Cytopathol*. 1996; 14(4):334- 48.

DeWitt J, Misra VL, Leblanc JK, McHenry L, Sherman S. EUS-guided FNA of proximal biliary strictures after negative ERCP brush cytology results. *Gastrointest Endosc*. 2006; 64(3):325-33.

Dillon E, Peel AL, Parkin GJ. The diagnosis of primary bile duct carcinoma (cholangiocarcinoma) in the jaundiced patient. *Clin Radiol*. 1981; 32(3):311-7.

Doi S, Yasuda I, Iwashita T, Ibuka T, Fukushima H, Araki H, Hirose Y, Moriwaki H. Needle tract implantation on the esophageal wall after EUS-guided FNA of metastatic mediastinal lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc*. 2008; 67(6):988-90.

Domagk D, Poremba C, Dietl KH, Senninger N, Heinecke A, Domschke W, Menzel J. Endoscopic transpapillary biopsies and intraductal ultrasonography in the diagnostics of bile duct strictures: a prospective study. *Gut*. 2002; 51(2):240-4.

Domagk D, Wessling J, Reimer P, Hertel L, Poremba C, Senninger N, Heinecke A, Domschke W, Menzel J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, intraductal ultrasonography, and magnetic resonance cholangiopancreatography in bile duct strictures: a prospective comparison of imaging diagnostics with histopathological correlation. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(9):1684-9.

Draganov PV, Lin T, Chauhan S, Wagh MS, Hou W, Forsmark CE. Prospective evaluation of the clinical utility of ERCP-guided cholangiopancreatoscopy with a new direct visualization system. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(5):971-9.

Eloubeidi MA, Chen VK, Jhala NC, Eltoum IE, Jhala D, Chhieng DC, Syed SA, Vickers SM, Mel Wilcox C. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of suspected cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2(3):209-13.

Farrell RJ, Agarwal B, Brandwein SL, Underhill J, Chuttani R, Pleskow DK. Intraductal US is a useful adjunct to ERCP for distinguishing malignant from benign biliary strictures. *Gastrointest Endosc*. 2002; 56(5):681-7.

Fritscher-Ravens A, Broering DC, Knoefel WT, Rogiers X, Swain P, Thonke F, Bobrowski C, Topalidis T, Soehendra N. EUS-guided fine-needle aspiration of suspected hilar cholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(1):45-51.

Fukuda Y, Tsuyuguchi T, Sakai Y, Tsuchiya S, Saisyo H. Diagnostic utility of peroral cholangioscopy for various bile-duct lesions. *Gastrointest Endosc.* 2005; 62(3): 374-82.

Fulcher AS, Turner MA. MR cholangiopancreatography. *Radiol Clin North Am*. 2002; 40:1363-76.

Gabbert C, Warndorf M, Easler J, Chennat J. Advanced techniques for endoscopic biliary imaging: cholangioscopy, endoscopic ultrasonography, confocal, and beyond. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2013; 23(3):625-46.

Gerges C, Schumacher B, Terheggen G, Neuhaus H. Expandable metal stents for malignant hilar biliary obstruction. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2011; 21(3):481-97.

Glasbrenner B, Ardan M, Boeck W, Preclik G, Moller P, Adler G. Prospective evaluation of brush cytology of biliary strictures during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy*. 1999; 31(9):712-7.

Gregg JA, McDonald DG. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and gray-scale abdominal ultrasound in the diagnosis of jaundice. *Am J Surg*. 1979; 137(5):611-5.

Gupta DK, Komaromy-Hiller G, Raab SS, Nath ME. Interobserver and intraobserver variability in the cytologic diagnosis of normal and abnormal metaplastic squamous cells in pap smears. *Acta Cytol*. 2001; 45(5):697-703.

Hahm GK, Niemann TH, Lucas JG, Frankel WL. The value of second opinion in gastrointestinal and liver pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2001; 125(6):736-9.

Hirooka Y, Goto H, Itoh A, Hashimoto S, Niwa K, Ishikawa H, Okada N, Itoh T, Kawashima H. Case of intraductal papillary mucinous tumor in which endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy caused dissemination. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 18:1323-4.

Hopman EH, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meyer CJ, Helmerhorst TJ. Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN. *Gynecol Oncol*. 1995; 58(2):206-9.

Howell DA, Beveridge RP, Bosco J, Jones M. Endoscopic needle aspiration biopsy at ERCP in the diagnosis of biliary strictures. *Gastrointest Endosc.* 1992; 38(5):531-5.

INCA - Instituto Nacional do Câncer, 2010. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>. Acesso em 26 nov 2015.

Inui K, Miyoshi H. Cholangiocarcinoma and intraductal sonography. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2005;15:143-55.

Iwashita T, Yasuda I, Doi S, Kato T, Sano K, Yasuda S, Nakashima M, Hirose Y, Rakaimi T, Moriwaki H. The yield of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for histological diagnosis in patients suspected of stage I sarcoidosis. *Endoscopy*. 2008; 40(5):400-5.

Iwashita T, Yasuda I, Tsurumi H, Goto N, Nakashima M, Doi S, Hirose Y, Takami T, Moriwaki H. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for splenic tumor: a case series. *Endoscopy*. 2009; 41(2):179-82.

Jailwala J, Fogel EL, Sherman S, Gottlieb K, Flueckiger J, Bucksot LG, Lehman GA. Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2000; 51:383-90.

Johnson EA, Benson ME, Guda N, Pfau PR, Frick TJ, Gopal DV. Differentiatingprimary pancreatic lymphoma from adenocarcinoma using endoscopic ultrasound characteristics and flow cytometry: A case-control study*. Endosc Ultrasound*. 2014; 3(4):221-5.

Kamisawa T, Kuruma S, Tabata T, Chiba K, Iwasaki S, Koizumi S, Kurata M, Honda G, Itoi T. Pancreaticobiliary maljunction and biliary cancer. *J Gastroenterol*. 2015; 50(3):273-9.

Karki S, Joshi KS, Regmi S, Gurung RB, Malla B. Role of ultrasound as compared with ERCP in patient with obstructive jaundice. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2013; 11(43):237-40.

Kawakami H, Kuwatani M, Etoh K, Haba S, Yamato H, Shinada K, Nakanishi Y, Tanaka E, Hirano S, Kondo S, Kubota K, Asaka M. Endoscopic retrograde cholangiography versus peroral cholangioscopy to evaluate intraepithelial tumor spread in biliary cancer. *Endoscopy*. 2009; 41(11):959-64.

Khan AH, Austin GL, Fukami N, Sethi A, Brauer BC, Shah RJ. Cholangiopancreatoscopy and endoscopic ultrasound for indeterminate pancreaticobiliary pathology. *Dig Dis Sci*. 2013; 58(4):1110-5.

Khashab MA, Fockens P, Al-Haddad MA. Utility of EUS in patients with indeterminate biliary strictures and suspected extrahepatic cholangiocarcinoma (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2012; 76(5):1024-33.

Kim EY. Role of repeated endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for inconclusive initial cytology result. *Clin Endosc*. 2013; 46(5):540-2.

Kitajima Y, Ohara H, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Takada H, Tanaka H, Ogawa K, Sano H, Togawa S, Naito I, Hirai M, Ueno K, Ban T, Miyabe K, Yamashita H, Yoshimura N, Akita S, Gotoh K, Joh T. Usefulness of transpapillary bile duct brushing cytology and forceps biopsy for improved diagnosis in patients with biliary strictures. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22(10):1615-20.

Kubota Y, Takaoka M, Tani K, Ogura M, Kin H, Fujimura K, Mizuno T, Ioune K. Endoscopic transpapillary biopsy for diagnosis of patients with pancreaticobiliary ductal strictures. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88(10):1700-4.

Leung JW, Sung JY, Chung SC, Chan KM. Endoscopic scraping biopsy of malignant biliary strictures. *Gastrointest Endosc*. 1989; 35:65-6.

Levy MJ, Heimbach JK, Gores GJ. Endoscopic ultrasound staging of cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012; 28(3):244-52.

Littenberg B, Moses LE. Estimating diagnostic accuracy from multiple conflicting reports: a new meta-analytic method. *Med Decis Making*. 1993; 13(4):313-21.

Mansfield JC, Griffin SM, Wadehra V, Matthewson K. A prospective evaluation of cytology from biliary strictures. *Gut*. 1997; 40:671-7.

Meining A, Chen YK, Pleskow D, Stevens P, Shah RJ, Chuttani R, Michalek J, Slivka A. Direct visualization of indeterminate pancreaticobiliary strictures with probe-based confocal laser endomicroscopy: a multicenter experience. *Gastrointest Endosc*. 2011; 74(5):961-8.

Meister T, Heinzow HS, Woestmeyer C, Lenz P, Menzel J, Kucharzik T, Domschke W, Domagk D. Intraductal ultrasound substantiates diagnostics of bile duct strictures of uncertain etiology. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(6):874-81.

Menzel J, Poremba C, Dietl KH, Domschke W. Preoperative diagnosis of bile duct strictures - comparison of intraductal ultrasonography with conventional endosonography. *Scand J Gastroenterol*. 2000; 35(1):77-82.

Mohamadnejad M, DeWitt JM, Sherman S, LeBlanc JK, Pitt HA, House MG, Jones KJ, Fogel EL, McHenry L, Watkins JL, Cote GA, Lehman GA, Al-Haddad MA. Role of EUS for preoperative evaluation of cholangiocarcinoma: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(1):71-8.

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

Moreira VF, Meroño E, del Olmo L, Simón MA, Fernández Rodriguez C, Fernández Seara J, Gil Grande L, Ruiz del Arbol L. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of carcinomas of Vater's ampulla (ampulloma). *Rev Esp Enferm Apar Dig*. 1985; 67(6):524-9.

Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med*. 1993; 12(14):1293-6.

Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K. Usefulness of Intraductal Ultrasonography in the Diagnosis of Cholangiocarcinoma and IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Clin Endosc*. 2012; 45(3):331-6.

Navaneethan U, Njei B, Lourdusamy V, Konjeti R, Vargo JJ, Parsi MA. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2015; 81(1):168-76.

Nayar MK, Manas DM, Wadehra V, Oppong KE. Role of EUS/EUS-guided FNA in the management of proximal biliary strictures. *Hepatogastroenterology*. 2011; 58(112):1862-5.

Nguyen K, Sing JT Jr. Review of endoscopic techniques in the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(19):2995-9.

Nguyen PT, Chang KJ. EUS in the detection of ascites and EUS-guided paracentesis. *Gastrointest Endosc*. 2001; 54:336-9.

Novis M, Ardengh JC, Libera ED, Nakao FS, Ornellas LC, Santo GC, Venco F, Ferrari AP. Prospective comparative study of ERCP brush cytology and EUS-FNA for the differential diagnosis of biliary strictures. *Rev Col Bras Cir*. 2010; 37(3):190-8.

Ohshima Y, Yasuda I, Kawakami H, Kuwatani M, Mukai T, Iwashita T, Doi S, Nakashima M, Hirose Y, Asaka M, Moriwaki H. EUS-FNA for suspected malignant biliary strictures after negative endoscopic transpapillary brush cytology and forceps biopsy. *J Gastroenterol*. 2011; 46(7):921-8.

Ortner ME, Caca K, Berr F, Liebetruth J, Mansmann U, Huster D, Voderholzer W, Schachschal G, Mössner J, Lochs H. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology*. 2003; 125:1355-63.

Paquin SC, Gariepy G, Lepanto L, Bourdages R, Raymond G, Sahai AV. A first report of tumor seeding because of EUS-guided FNA of a pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2005; 61:610-1.

Parodi A, Fisher D, Giovannini M, Baron T, Conio M. Endoscopic management of hilar cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9(2):105-12.

Pasanen PA, Partanen KP, Pikkarainen PH, Alhava EM, Janatuinen EK, Pirinen AE. A comparison of ultrasound, computed tomography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the differential diagnosis of benign and malignant jaundice and cholestasis. *Eur J Surg*. 1993; 159(1):23-9.

Pavey DA, Gress FG. The role of EUS-guided FNA for the evaluation of biliary strictures. *Gastrointest Endosc*. 2006; 64(3):334-7.

Ponchon T, Gagnon P, Berger F, Labadie M, Liaras A, Chavaillon A, Bory R. Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis: results of a prospective study. *Gastrointest Endosc*. 1995; 42(6):565-72.

Pugliese V, Conio M, Nicolo G, Saccomanno S, Gatteschi B. Endoscopic retrograde forceps biopsy and brush cytology of biliary strictures: a prospective study. *Gastrointest Endosc*. 1995; 42:520-6.

Ramchandani M, Reddy DN, Gupta R, Lakhtakia S, Tandan M, Darisetty S, Sekaran A, Rao GV. Role of single-operator peroral cholangioscopy in the diagnosis of indeterminate biliary lesions: a single-center, prospective study. *Gastrointest Endosc*. 2011; 74(3):511-9.

Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachuek T, Khor CJ, Ponnudurai R, Moon JH, Seo DW, Pantongrag-Brown L, Sangchan A, Pisespongsa P, Akaraviputh T, Reddy ND, Maydeo A, Itoi T, Pausawasdi N, Punamiya S, Attasaranya S, Devereaux B, Ramchandani M, Goh KL; Asia-Pacific Working Group on Hepatobiliary Cancers. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28(4):593-607.

Rex DK, Alikhan M, Cummings O, Ulbright TM. Accuracy of pathologic interpretation of colorectal polyps by general pathologists in community practice. *Gastrointest Endosc*. 1999; 50(4):468-74.

Rösch T, Hofrichter K, Frimberger E, Meining A, Born P, Weigert N, Allescher HD, Classen M, Barbur M, Schenck U, Werner M. ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? A prospective comparative study. *Gastrointest Endosc*. 2004; 60(3):390-6.

Saifuku Y, Yamagata M, Koike T, Hitomi G, Kanke K, Watanabe H, Murohisa T, Tamano M, Iijima M, Kubota K, Hiraishi H. Endoscopic ultrasonography can diagnose distal biliary strictures without a mass on computed tomography. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(2):237-44.

Sakai Y, Tsuyuguchi T, Tsuchiya S, Sugiyama H, Miyakawa K, Ebara M, Saisho H, Yokosuka O. Diagnostic value of MRCP and indications for ERCP. *Hepatogastroenterology*. 2007; 54(80):2212-5.

Schoefl R, Haefner M, Wrba F, Pfeffel F, Stain C, Poetzi R, Gangl A. Forceps biopsy and brush cytology during endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of biliary stenoses. *Scand J Gastroenterol.* 1997; 32(4):363-8.

Schwartz LH, Coakley FV, Sun Y, Blumgart LH, Fong Y, Panicek DM. Neoplastic pancreaticobiliary duct obstruction: evaluation with breath-hold MR cholangiopancreatography. *AJR Am J Roentgenol*. 1998; 170(6):1491-5.

Shah JN, Fraker D, Guerry D, Feldman M, Kochman ML. Melanoma seeding of an EUS-guided fine needle track. *Gastrointest Endosc*. 2004; 59:923-4.

Singh A, Mann HS, Thukral CL, Singh NR. Diagnostic Accuracy of MRCP as Compared to Ultrasound/CT in Patients with Obstructive Jaundice. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(3):103-7.

Singh RR, Singh V. Endoscopic management of hilar biliary strictures. World *J Gastrointest Endosc*. 2015; 7(8):806-13.

Sugiyama M, Atomi Y, Wada N, Kuroda A, Muto T. Endoscopic transpapillary bile duct biopsy without sphincterotomy for diagnosing biliary strictures: a prospective comparative study with bile and brush cytology. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91:465-7.

Tajiri T, Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yokomuro S, Mizuguchi Y. Diagnosis and initial management of cholangiocarcinoma with obstructive jaundice. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(19):3000-5.

Takahashi Y, Nagino M, Nishio H, Ebata T, Igami T, Nimura Y. Percutaneous transhepatic biliary drainage catheter tract recurrence in cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2010; 97:1860-6.

Tamada K, Tomiyama T, Wada S, Ohashi A, Satoh Y, Sugano K. Endoscopic transpapillary bile duct biopsy with the combination of intraductal ultrasonography in the diagnosis of biliary strictures. *Gut*. 2002; 50(3):326-31.

Tio TL, Reeders JW, Sie LH, Wijers OB, Maas JJ, Colin EM, Tytgar GN. Endosonography in the clinical staging of Klatskin tumor. *Endoscopy*. 1993; 25(1):81-5.

Tompkins RK, Saunders K, Roslyn JJ, Longmire WP Jr. Changing patterns in diagnosis and management of bile duct cancer. *Ann Surg*. 1990; 211(5):614-20.

Topazian M. Endoscopic ultrasonography in the evaluation of indeterminate biliary strictures. *Clin Endosc*. 2012; 45(3):328-30.

Tsukada K, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Nagino M, Kondo S, Furuse J, Saito H, Tsuyuguchi T, Kimura F, Yoshitomi H, Nozawa S, Yoshida M, Wada K, Amano H, Miura F; Japanese Association of Biliary Surgery; Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery; Japan Society of Clinical Oncology. Diagnosis of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008; 15(1):31-40.

Ustundag Y, Bayraktar Y. Cholangiocarcinoma: a compact review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(42):6458-66.

Vakoc BJ, Fukumura D, Jain RK, Bouma BE. Cancer imaging by optical coherence tomography: preclinical progress and clinical potential. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12:363-8.

Van Beers BE. Diagnosis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2008; 10(2):87-93.

Venu RP, Geenen JE, Kini M, Hogan WJ, Payne M, Johnson GK, Schmalz MH. Endoscopic retrograde brush cytology. A new technique. *Gastroenterology*. 1990; 99(5):1475-9.

Victor DW, Sherman S, Karakan T, Khashab MA. Current endoscopic approach to indeterminate biliary strictures. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(43):6197-205.

Webb K, Saunders M. Endoscopic management of malignant bile duct strictures. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2013; 23(2):313-31.

Weber A, Schmid RM, Prinz C. Diagnostic approaches for cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(26):4131-6.

Weilert F, Bhat YM, Binmoeller KF, Kane S, Jaffee IM, Shaw RE, Cameron R, Hashimoto Y, Shah JN. EUS-FNA is superior to ERCP-based tissue sampling in suspected malignant biliary obstruction: results of a prospective, single-blind, comparative study. *Gastrointest Endosc*. 2014; 80(1):97-104.

Werth B, Kobler E. The value of computerized tomography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the assessment of malignant jaundice. *Schweiz Med Wochenschr*. 1991; 121(25):951-3.

Whiting J, Rutjes AW, Dinnes J, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. *Health Tech Assess* 2004; 8(25):iii, 1-234.

Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group.et al. QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011; 155(8):529-36.

Wu LM, Jiang XX, Gu HY, Xu X, Zhang W, Lin LH, Deng X, Yin Y, Xu JR. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of bile duct strictures and gallbladder masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 23(2):113-20.

Xu AM, Cheng HY, Jiang WB, Chen D, Jia YC, Wu MC. Multi-slice three-dimensional spiral CT cholangiography: a new technique for diagnosis of biliary diseases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2002; 1:595-603.

Yasuda I, Tsurumi H, Omar S, Iwashita T, Kojima Y, Yamada T, Sawada M, Takami T, Moriwaki H, Soehendra N. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for lymphadenopathy of unknown origin. *Endoscopy*. 2006; 38:919-24.

Yoo BM. [Endoscopic staging of hilar cholangiocarcinoma]. *Korean J Gastroenterol*. 2005; 46(1):16-9.

Yoon JH, Gores GJ. Diagnosis, Staging, and Treatment of Cholangiocarcinoma. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2003; 6(2):105-112.

Yoon WJ, Brugge WR. Endoscopic evaluation of bile duct strictures. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2013; 23(2):277-93.

APÊNDICES

Apêndice A - Lista de pontos-chave a serem checados nas revisões sistemáticas e metanálises

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.

Apêndice B - *Checklist* de estudos diagnósticos

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

1.10	O teste em avaliação foi interpretado sem o conhecimento dos resultados do padrão-ouro?	De acordo Parcialmente de acordo Parcialmente em desacordo	Em desacordo Não relatado Não aplicável
1.11	Os resultados do padrão-ouro foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste?	De acordo Parcialmente de acordo Parcialmente em desacordo	Em desacordo Não relatado Não aplicável
1.12	Resultados não mensuráveis ou intermediários foram relatados?	De acordo Parcialmente de acordo Parcialmente em desacordo	Em desacordo Não relatado Não aplicável
1.13	Uma exposição das perdas do estudo é feita?	De acordo Parcialmente de acordo Parcialmente em desacordo	Em desacordo Não relatado Não aplicável
SEÇÃO 2: AVALIAÇÃO GLOBAL DO ESTUDO			
2.1	Quanto confiáveis são as conclusões do estudo? *Gradue em ++, +, ou –*		
2.2	Os resultados do teste seriam os mesmos se fosse utilizado na prática?		
SEÇÃO 3: DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS			
3.1	Quantos pacientes foram incluídos no estudo? Quais os critérios de inclusão e exclusão utilizados?		
3.2	Qual a prevalência da doença na população da qual os pacientes foram selecionados?		
3.3	Quais as características principais da população de pacientes incluídos?		
3.4	Qual o teste sendo avaliado no estudo?		
3.5	Qual é o padrão-ouro válido com o qual está sendo comparado o teste?		
3.7	Qual a sensibilidade estimada do teste sendo avaliado? Inclua o Intervalo de Confiança 95%.		
3.8	Qual a especificidade estimada do teste sendo avaliado? Inclua o Intervalo de Confiança 95%.		
3.9	Qual a razão de verossimilhança positiva estimada do teste sendo avaliado? Inclua o Intervalo de Confiança 95%.		
3.10	Qual a razão de verossimilhança negativa estimada do teste sendo avaliado? Inclua o Intervalo de Confiança 95%.		
3.11	Como o estudo foi financiado?		
3.13	Há algum tema específico abordado pelo estudo?		

O *checklist* é baseado na ferramenta QUADAS: Whiting *et al.* (2004).

Apêndice C - Carta de aceitação do trabalho para publicação

Your Submission

Endoscopic Ultrasound Adicionar aos contatos 05/07/2015

Para: Diogo Turiani Hourneuax De Moura Moura

Ref.: Ms. No. EUS-D-15-00067R1
ERCP versus EUS for tissue diagnosis of malignant biliary stricture: systematic review and meta-analysis
Endoscopic Ultrasound

Dear Dr. Moura,

I am pleased to tell you that your work has now been accepted for publication in Endoscopic Ultrasound.

It was accepted on Jul 05, 2015

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards

Kevin Liu M.D
Managing Editor
Endoscopic Ultrasound