



# PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Biópsia direta realizada por exame de colangioscopia em pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de malignidade

Parecer técnico-científico apresentado à Agência Nacional de Saúde suplementar como requisito para incorporação da biópsia direta realizada por exame de colangioscopia no rol mínimo de procedimentos

## Sumário

1.	Sumário executivo .....	4
2.	Contexto .....	6
2.2.	Objetivo do parecer .....	6
2.3.	Conceitos básicos em métodos diagnósticos.....	6
2.4.	A Doença .....	8
2.5.	O Diagnóstico.....	8
2.6.	A Tecnologia .....	9
3.	Evidências científicas .....	10
3.2.	Questão do Estudo .....	10
3.3.	Estratégia de busca dos artigos .....	11
3.4.	CrITÉrios de inclusão e exclusão.....	12
3.5.	Método de seleção dos artigos e avaliação da qualidade .....	13
3.6.	Resultados da busca .....	14
3.7.	Descrição das evidências.....	15
3.8.	Resultado da avaliação da qualidade.....	25
3.9.	Conclusões sobre as evidências .....	27
4.	Posição das sociedades médicas sobre a tecnologia .....	29
5.	Experiência de outros países na avaliação, incorporação e diretrizes de uso.....	30
6.	Análise econômica e impacto orçamentário .....	30
6.1.	Objetivos .....	30
6.2.	População-alvo.....	31
6.3.	Horizonte temporal da análise .....	31
6.4.	Perspectiva.....	31
6.5.	Comparador .....	31
6.6.	Modelo econômico.....	31
6.7.	Premissas .....	32
6.8.	Dados de eficácia.....	33
6.9.	Dados populacionais.....	34
6.10.	Dados de custo .....	35
6.11.	Resultados .....	36
7.	Considerações finais .....	39
8.	Bibliografia.....	41
	Apêndice A- Lista de artigos avaliados para a revisão de literatura.....	43

## Sumário de tabelas e figuras

Tabela 1: Questão estruturada no formato PICO.....	10
Tabela 2: Estratégias de busca realizadas nas bases de dados de literatura científica .	11
Tabela 3: Resultados de sensibilidade e especificidade de revisões sistemáticas com metanálise sobre o uso da biópsia direta para investigação de lesões biliares.....	19
Tabela 4: Resultados de sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP e VPN de estudos observacionais sobre o uso da biópsia direta para investigação de lesões biliares .....	24
Tabela 5: Resultado da classificação de qualidade dos artigos selecionados.....	25
Tabela 6: Análise da qualidade das revisões sistemáticas segundo a ferramenta AMSTAR II .....	26
Tabela 7: Análise da qualidade dos estudos observacionais segundo a ferramenta QUADAS 2 .....	26
Tabela 8: Comparação do desempenho diagnóstico entre a biópsia indireta por CPRE e a biópsia direta por colangioscopia.....	27
Tabela 9: Parâmetros e pressupostos do modelo de análise de decisão .....	34
Tabela 10: Memória de cálculo: proporção de casos suspeitos de malignidade em exames de biópsia na população em geral – estudo de Lubbe et al .....	34
Tabela 11: Estimativa de beneficiários de planos de saúde.....	34
Tabela 12: Número de biópsias esperadas por ano de acordo com o market share moderado .....	35
Tabela 13: Número de biópsias esperadas por ano de acordo com o market share conservador.....	35
Tabela 14: Custo de materiais da biópsia direta por colangioscopia.....	36
Tabela 15: Custo de materiais da biópsia indireta por CPRE .....	36
Tabela 16: Custo incremental dos exames de biópsia direta.....	37
Tabela 17: Impacto orçamentário baseado no market share moderado.....	37
Tabela 18: Impacto orçamentário baseado no market share conservador.....	38
Tabela 19: Custo por malignidade diagnosticada pela biópsia direta realizada por colangioscopia .....	39
Tabela 20: Custo por malignidade diagnosticada pela biópsia realizada por CPRE.....	39
Quadro 1: Níveis de evidência científica conforme a classificação do Oxford Centre for Evidence Based Medicine .....	14
Figura 2: Fluxo de seleção dos artigos.....	15
Figura 3: Árvore de decisão .....	32

## **Lista de Principais siglas e abreviações**

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CPRE	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PTC	Parecer técnico-científico
QUADAS-2	QUADAS-2 Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RV-	Razão de verossimilhança negativa
RV+	Razão de verossimilhança positiva
SUS	Sistema Único de Saúde
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

## **1. Sumário executivo**

**Tema:** Biópsia direta realizada por exame de colangioscopia (ou CPRE com visualização direta) em pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de malignidade

**Especialidade envolvida:** Oncologia

**Indicação:** O exame é recomendado para o diagnóstico de malignidades em vias biliares

**Comparador:** Biópsia indireta realizada por exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE)

**Questão clínica:** A biópsia direta realizada por exame de colangioscopia é superior se comparada com a biópsia indireta realizada por exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) em pacientes com suspeita de lesões malignas em vias biliares?

**Evidências científicas:** As buscas eletrônicas foram realizadas até outubro de 2018 nas bases de dados: Cochrane Library, Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase. Buscaram-se meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que avaliassem as medidas de performance dos testes, tais como: sensibilidade, especificidade, valor preditivo (positivo e negativo), acurácia e razão de verossimilhança (positiva e negativa). Incluíram-se seis artigos completos que permitiram concluir que a biópsia direta por colangioscopia possui maior sensibilidade se comparada com a CPRE. Apresenta também alta razão de verossimilhança positiva (RV+ entre 20 e 30) que, em caso de resultado positivo, eleva a probabilidade que a lesão seja realmente maligna, colaborando para o diagnóstico precoce, preciso e eficaz do paciente.

**Análise econômica:** O objetivo desta análise foi avaliar a relação de custo-efetividade, custo-consequência e impacto orçamentário da biópsia direta realizada por colangioscopia comparada a biópsia indireta realizada por exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE). A utilização da biópsia direta representou um custo incremental de R\$ 5.482 a 8.148 em relação a biópsia indireta. Considerando um cenário conservador, o impacto orçamentário incremental para a nova tecnologia seria de R\$ 240.601 no primeiro ano de adoção. Ao final de 5 anos, o impacto total seria de cerca de R\$ 1,8 milhões num cenário baseado no market-share observado em outros países e R\$ 6,7 milhões num cenário mais conservador. Na análise conservadora de impacto orçamentário, ficou demonstrado que o custo incremental máximo para a nova tecnologia seria de R\$ 240.601 no primeiro ano de adoção o que representa um custo *per capita* por beneficiário do sistema de saúde suplementar de R\$ 0,0049 ao ano. Se considerado o cenário moderado (e mais realístico do ponto de vista mercadológico) o custo por beneficiário será ainda menor, R\$ 0,0025/ano por beneficiário. Quando avaliado o custo por malignidade diagnosticada, verifica-se que o custo inicial pela incorporação da biópsia direta via colangiscopia é totalmente aceitável face a quantidade de exames via CPRE necessários para se diagnosticar com precisão um caso verdadeiro positivo. Quando comparado os custos do total de exames necessários para um verdadeiro positivo na biópsia direta contra a indireta via CPRE, verifica-se que o custo da primeira é menor graças a acurácia mais elevada. Isto significa que além de aumentar as chances de sobrevivência dos pacientes, também poderá gerar outras economias por outros procedimentos evitados, como quimioterapias, radioterapias e cirurgias.

**Conclusões:** Com base nestas evidências, conclui-se que o uso da biópsia direta por colangioscopia é eficaz para pacientes com suspeita de malignidade em vias biliares, promovendo um diagnóstico mais preciso das lesões avaliadas. Além deste fato, a tecnologia possui um custo e impacto econômico aceitável face aos benefícios decorrentes do diagnóstico precoce e potencial economia em outros procedimentos evitados pelo diagnóstico tardio da doença.

## **2. Contexto**

As últimas duas décadas se caracterizam por uma ênfase crescente na fundamentação das decisões em saúde baseadas na melhor evidência disponível. Este fato advém da necessidade de prover cuidados que sejam eficazes e eficientes, promovendo a alocação mais assertiva de recursos físicos e financeiros. Neste sentido, a avaliação de novas tecnologias em saúde (ATS) desempenha um papel fundamental, uma vez que estabelece um processo sistemático da avaliação da evidência científica disponível – analisando riscos e benefícios - e determinando os impactos financeiros da sua adoção.

O parecer técnico-científico (PTC) consiste em um relatório sistematizado da literatura e avaliação econômica da nova tecnologia proposta, buscando dar suporte à tomada de decisão em saúde. Estes pareceres podem ser utilizados nos processos formais de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) ou no Sistema de Saúde Suplementar, por meio da revisão do Rol mínimo de procedimentos cobertos pelas operadoras de saúde - realizado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

### **2.2. Objetivo do parecer**

Este parecer técnico-científico tem como objetivo determinar a eficácia da biópsia direta realizada por exame de colangioscopia (ou CPRE com visualização direta) em pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de malignidade, visando sua incorporação no rol mínimo de procedimentos da ANS.

### **2.3. Conceitos básicos em métodos diagnósticos**

No caso de testes diagnósticos, uma série de definições são necessárias para determinação do potencial do exame. Estes parâmetros devem ser avaliados em conjunto, permitindo uma análise precisa do exame e da conduta médica a ser seguida após sua realização. Os conceitos sobre o desempenho de exames podem ser particularmente complexos, desta forma, uma explicação prévia sobre seu significado e interpretação é importante para fundamentar a função de cada um desses parâmetros.

São cinco as principais características de performance dos testes diagnósticos: sensibilidade, especificidade, valor preditivo (positivo e negativo), acurácia e razão de verossimilhança (positiva e negativa). Segue abaixo descrição pormenorizada dos conceitos (1-3):

- Sensibilidade: consiste na habilidade do exame em identificar corretamente aqueles que tem a doença entre todos indivíduos doentes. É a probabilidade de um indivíduo avaliado e doente ter seu teste alterado (positivo). Um teste com alta sensibilidade deve ser usado quando a prevalência da doença é alta, mesmo que o teste tenha relativamente baixa especificidade.
- Especificidade: É a probabilidade de um indivíduo avaliado e normal ter seu teste normal (negativo). Um teste com alta especificidade deve ser usado quando a prevalência da doença é relativamente baixa, mesmo que o teste tenha relativamente baixa sensibilidade.
- Valor Preditivo Positivo (VPP): é a probabilidade do paciente estar realmente com a doença quando o resultado do teste é positivo.
- Valor Preditivo Negativo (VPN): consiste na probabilidade do paciente não estar doente quando o resultado do teste é negativo.
- Acurácia: é a probabilidade do teste fornecer resultados corretos, ou seja, ser positivo nos doentes e negativo nos não doentes
- Razão de verossimilhança positiva (RV+): expressa quantas vezes é mais provável encontrar um resultado positivo em pessoas doentes quando comparado com pessoas não doentes. Quanto mais alto este número, melhor será a precisão do exame, ou seja:  $RV+ > 10$  (ótimo); 5-10 (moderado); 2-5 (pequeno); 1-2 (nulo).
- Razão de verossimilhança negativa (RV-): expressa quantas vezes é mais provável encontrar um resultado negativo em pessoas doentes quando comparado com pessoas não doentes. Quanto mais próximo de zero, melhor:  $RV- < 0.1$  (ótimo); 0.1-0.2 (moderado); 0.2-0.5 (pequeno); 0.5-1.0 (nulo).



## **2.4. A Doença**

As estenoses malignas das vias biliares representam um grande desafio diagnóstico e terapêutico para os gastroenterologistas e cirurgiões do aparelho digestivo. Diversos tipos de tumores podem causar estenoses biliares, sendo os mais comuns o câncer periampular, o colangiocarcinoma e o câncer de pâncreas. Quando diagnosticado tempestivamente, as opções terapêuticas consistem em Quimioterapia, Quimioembolização, Radioterapia e Cirurgia. A cirurgia, único método capaz de oferecer chance curativa, é possível em uma minoria dos casos, pelo fato de, na maioria das vezes, o diagnóstico ser feito em fase avançada da doença. Nos casos em que a cirurgia não seja a melhor indicação, a radioterapia e a quimioterapia são as formas de tratamento, associadas a todo suporte necessário para minimizar os transtornos gerados pela doença. (INCA, 2018)

## **2.5. O Diagnóstico**

### **A CPRE**

O procedimento diagnóstico considerado padrão-ouro atualmente disponível no Rol da saúde suplementar é a biópsia via Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE) que é um procedimento endoscópico e radiológico. A CPRE consiste na passagem de um endoscópio de visão lateral até a região da papila duodenal maior, na segunda porção duodenal. O método para a retirada de amostras é a escovação a partir da aplicação de dispositivos acessórios que são introduzidos nas vias biliares e/ou pancreáticas. Por ser considerado um método de biópsia com visualização indireta, sendo necessária a injeção de contraste para radioscopia como método auxiliar para visualização, a coleta das amostras pode ocorrer em regiões do tecido distintas ou imprecisas em relação ao verdadeiro posicionamento da estenose ou lesão suspeita de malignidade, comprometendo a acurácia diagnóstica do método.

### **A Colangioscopia**

A Colangioscopia é um método inovador que amplia as possibilidades da CPRE, apresentando-se como uma nova modalidade capaz de auxiliar a obtenção de tecidos para um diagnóstico anatomopatológico de certeza. Consiste na introdução de um endoscópio de fino calibre no interior das vias

biliares e pancreáticas, permitindo a visualização direta dos ductos e de lesões. Este microendoscópio, passado através do canal operatório de um duodenoscópio terapêutico padrão, permite que o profissional médico identifique com clareza e segurança o local exato da estenose ou lesão para a coleta de material para biópsia por meio de uma pinça específica. Desta forma, a colangioscopia surge como uma evolução da CPRE no sentido de promover uma maior acurácia diagnóstica dada a precisão na coleta de material para a realização da biópsia, sendo desta forma considerada um método de biópsia com visualização direta.

## **2.6. A Tecnologia**

Para a realização do exame de colangiscopia são necessários basicamente o mesmo conjunto de dispositivos para a realização de uma endoscopia básica. O conjunto é composto por um sistema Controlador Digital responsável pela geração de luz e processamento das imagens e transmissão para o monitor de vídeo. O controlador permite a visualização direta da anatomia dos canais pancreático-biliares e permite a realização de procedimentos exploratórios e de endoterapia. Acessório ao equipamento está o cateter de acesso que é um endoscópio estéril para uma única utilização que permite o acesso e a administração de acessórios na anatomia pancreático-biliar. O cateter é inserido no local do procedimento através do canal de trabalho de qualquer duodenoscópio convencional. O cateter é composto por um manípulo e uma porção de inserção. O manípulo inclui três portas:

- Uma porta do canal de trabalho para a administração de acessórios, incluindo a pinça para a coleta da amostra de material para a biópsia;
- Uma porta de aspiração para a remoção opcional de fluido através do canal de trabalho; e,
- Uma porta de irrigação para a injeção de soluções de irrigação através de dois canais dedicados para desimpedir o campo de visão e alargar o canal.

Uma porta adicional pode ser obtida com a utilização do adaptador de porta em Y ao manípulo. A porta adicional pode ser utilizada como alternativa às portas de injeção e aspiração integradas no manípulo.

A bomba de irrigação e pedal são dispositivos que compõem o sistema e fornecem irrigação ao cateter de acesso e aplicação, mantendo clara visualização e limpando o ducto de detritos. O fluxo é controlado ajustando a bomba de irrigação e pressionando o pedal de trabalho. O sistema está registrado na ANVISA sob o Nº 10341350849, com nome técnico “Sistema de Endoscopia”, nome comercial “Sistema Spyglass Digital”, fabricado pela empresa Boston Scientific Corporation (EUA). A pinça de biópsia está registrada na ANVISA sob o Nº 10341350756 com o nome “SpyBite”.

### 3. Evidências científicas

Para demonstrar a efetividade e segurança da colangioscopia como método para a realização de biópsias de lesões suspeitas de malignidade em vias biliares, foram buscadas na literatura evidências científicas baseadas em estudos publicados nas principais bases de dados disponíveis. A busca e a elaboração deste Parecer Técnico-Científico foram orientadas por uma pergunta estruturada que resultou na obtenção das evidências que pautaram todo o seu desenvolvimento conforme apresentado a seguir.

#### 3.2. Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO, conforme abaixo:

*Tabela 1: Questão estruturada no formato PICO*

<b>P (População)</b>	Pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de malignidade.
<b>I (Intervenção)</b>	Biópsia direta realizada por exame de colangioscopia
<b>C (Comparador)</b>	Biópsia indireta realizada por exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE)
<b>O (Resultados)</b>	Medidas numéricas de performance do teste diagnóstico: sensibilidade e especificidade. Outros: acurácia, valor preditivo positivo e negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa. Número ou percentual de eventos adversos.
<b>Estudos (S)</b>	Revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos randomizados Estudos observacionais (com mais de 70 pacientes)

Pergunta: A biópsia direta realizada por exame de colangioscopia é superior se comparada com a biópsia indireta realizada por exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) em pacientes com suspeita de lesões malignas em vias biliares?

### 3.3. Estratégia de busca dos artigos

As buscas eletrônicas foram realizadas até outubro de 2018 nas bases de dados: Cochrane Library, Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase, utilizando-se os descritores presentes na tabela 2. Não houve restrição nos idiomas e na data de publicação dos artigos.

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dados especificamente. Os termos utilizados buscaram abranger o maior número de artigos disponíveis na literatura científica.

*Tabela 2: Estratégias de busca realizadas nas bases de dados de literatura científica*

Base	Estratégia
Pubmed	((Cholangiopancreatography[All Fields] OR cholecystoscopy[All Fields] OR ("cholangiopancreatography, endoscopic retrograde"[MeSH Terms] OR ("cholangiopancreatography"[All Fields] AND "endoscopic"[All Fields] AND "retrograde"[All Fields]) OR "endoscopic retrograde cholangiopancreatography"[All Fields] OR "ercp"[All Fields]) OR spyglass[All Fields] OR spybite[All Fields]) AND (single-operator[All Fields] OR "direct visualization"[All Fields]) AND (("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) OR ("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "specificity"[All Fields]) OR ("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity"[All Fields])) AND ("1966/01/01"[PDAT] : "2018/10/11"[PDAT]))
Cochrane	(Cholangiopancreatography or spyglass or cholecystoscopy or spybite) and (sensitivity or specificity or diagnosis)
Lilacs	(tw:(spyglass )) OR (tw:(Colangioscopia)) OR (tw:(cholangioscopy)) AND (tw:(sensitivity)) OR (tw:(sensibility)) OR (tw:(diagnosis))
Embase	('endoscopic retrograde cholangiopancreatography'/exp OR 'endoscopic retrograde cholangiopancreatography' OR cholangioscope) AND 'sensitivity and specificity' AND 'diagnostic procedure'

### **3.4. Critérios de inclusão e exclusão**

Os vários tipos de evidências científicas são classificados de acordo com o seu nível de importância, sendo este critério amparado no desenho dos estudos e na metodologia adotada por eles. Os mais importantes são as revisões sistemáticas com meta-análise, ensaios clínicos randomizados e os estudos observacionais.

As revisões sistemáticas com meta-análise encontram-se no topo desta hierarquia e consistem no tipo de estudo com maior relevância científica. Seu objetivo é conduzir a análise estatística de diferentes estudos individuais, tornando os resultados mais confiáveis e robustos para uma decisão clínica.

Em seguida temos os ensaios clínicos randomizados, que possuem como alvo testar a eficácia clínica de uma nova intervenção em comparação com o placebo ou outra técnica já disponível. Os participantes são divididos, aleatoriamente, em dois grupos: o grupo da intervenção e o grupo dos controles. Essa alocação aleatória tem como principal finalidade tornar os dois grupos semelhantes entre si.

Os estudos observacionais, em suma, pretendem avaliar o resultado de uma determinada intervenção em um grupo de indivíduos. Neste caso, não há randomização e cegamento dos pacientes. Os estudos podem analisar os resultados a partir do passado para um momento histórico presente (retrospectivo) ou avaliar os grupos no presente, na espera pelo aparecimento de determinados desfechos no futuro (prospectivo).

Na maioria dos casos – com exceção de exames de triagem- ensaios clínicos randomizados de testes diagnósticos não são plenamente disponíveis na literatura. Este fato decorre da dificuldade em recrutar um número significativo de pacientes (algumas patologias possuem baixa prevalência), assim como na divergência na avaliação de impacto que testes adicionais têm nos resultados de saúde.

Para esta revisão foram incluídos artigos que pesquisaram indicadores de performance (ex.: sensibilidade e especificidade) da biópsia direta realizada por exame de colangioscopia. Dada a dificuldade de localizar estudos randomizados, foram incluídos também revisões sistemáticas e meta-análises que estudassem a precisão do teste, independente de comparadores, de forma a fornecer dados

para tomada de decisão. Da mesma maneira, foram inclusos estudos observacionais com o uso da biópsia direta por colangioscopia e que apresentassem os indicadores de performance definidos na pergunta de pesquisa. Quanto aos estudos observacionais optou-se por incluir publicações com mais de 70 pacientes, dado que uma amostra maior confere robustez e confiança nos resultados analisados.

Os pacientes dos estudos poderiam ter sido submetidos anteriormente à CPRE convencional ou outros métodos diagnósticos. A presença de malignidade consistiu no diagnóstico de colangiocarcinomas ou outros tipos de câncer pela análise patológica do tecido suspeito.

Publicações que analisaram desfechos diferentes daqueles estabelecidos no PICO foram excluídos desta revisão.

### **3.5. Método de seleção dos artigos e avaliação da qualidade**

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. As divergências foram solucionadas em uma reunião de consenso.

Foi realizada a análise do resumo dos estudos encontrados, respeitando-se os critérios de inclusão e exclusão propostos e assim eliminando os artigos não pertinentes ao PICO. Inicialmente, os artigos foram avaliados quanto à pertinência por meio da leitura dos títulos e resumos, entretanto, quando estes itens não ofereceram informações suficientes, ou estas não estavam acessíveis, optou-se pela busca e leitura do artigo completo.

Todos os estudos selecionados foram analisados com base em critérios de qualidade e indicadores metodológicos recomendados nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (4) e avaliados conforme a Classificação do Nível de Evidência do Oxford Centre for Evidence Based Medicine (quadro 1).

Quadro 1: Níveis de evidência científica conforme a classificação do Oxford Centre for Evidence Based Medicine

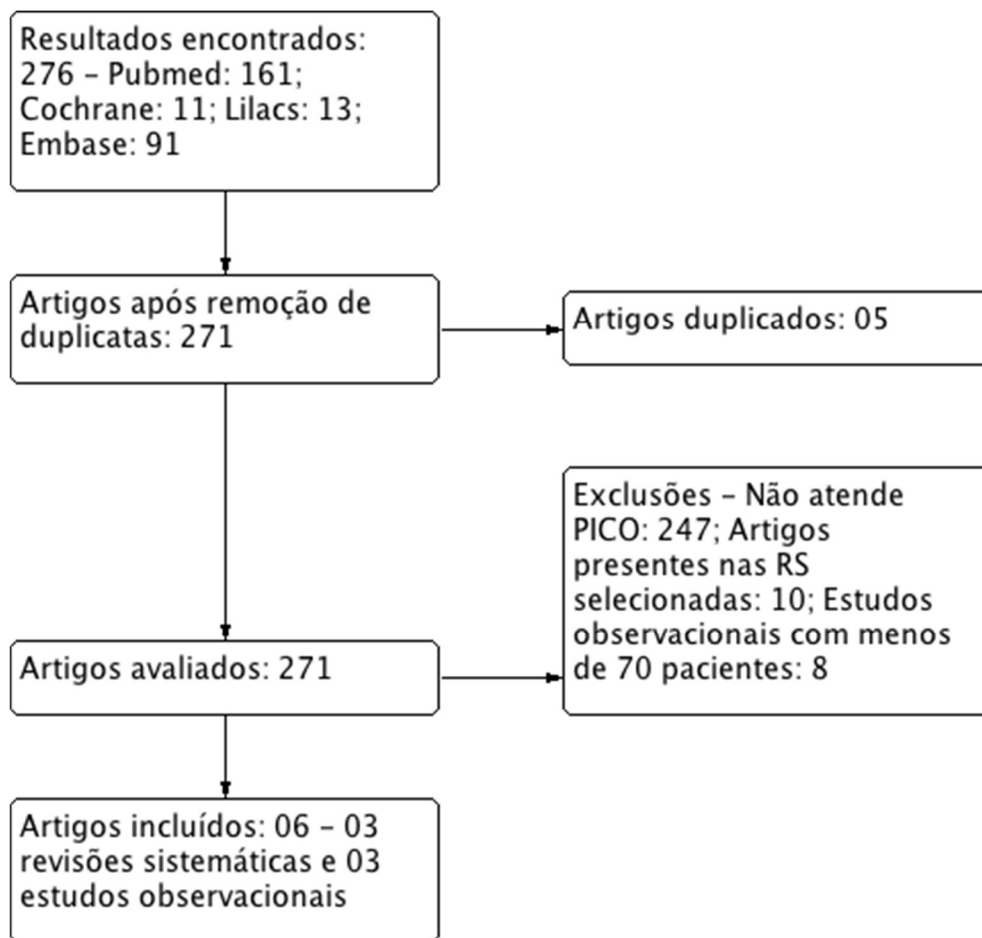
Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

### 3.6. Resultados da busca

Foram encontrados ao total 276 resultados nas bases de dados. Após filtragem dos artigos, eliminaram-se 05 publicações duplicadas. Em seguida, analisou-se 271 publicações (apêndice A), onde os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados. A maioria dos artigos não atendeu ao PICO proposto (n=247). Foram excluídos também estudos avulsos que faziam parte de revisões sistemáticas com meta-análise (n=10) e estudos observacionais que possuíam menos de 70 participantes (n =8).

Por fim, incluídos 06 artigos aderentes à pergunta de pesquisa: 03 revisões sistemáticas com meta-análise e 03 estudos observacionais (figura 2).

Figura 2: Fluxo de seleção dos artigos



### 3.7. Descrição das evidências

#### 3.7.1. Revisões sistemáticas com meta-análise

As revisões sistemáticas com meta-análise incluídas neste relatório avaliam o desempenho da colangioscopia com biópsia direta, e em alguns casos, descrevem a performance do diagnóstico visual, onde o profissional médico consegue apenas pela visualização da lesão indicar se a lesão é um tumor maligno. Para fins de análise deste relatório, serão reportados apenas os resultados da biópsia direta, de acordo com o PICO proposto. A tabela 3 reporta as principais características das revisões e os resultados encontrados.

*Navaneethan et al* (5) conduziram um estudo com o objetivo de analisar o desempenho da colangioscopia com biópsia direta para o diagnóstico de suspeitas de estenoses biliares malignas e colangiocarcinomas, avaliando a sensibilidade e especificidade do método.



Como critério de inclusão, os autores avaliaram somente ensaios com mais de 10 pacientes, onde a confirmação da malignidade do achado foi realizada por meio de análise patológica, autópsia ou acompanhamento clínico a longo prazo. Incluiu-se estudos onde resultados anteriores de biópsias por biópsia indireta foram considerados negativos ou categorizados como indeterminados (benignos ou inconclusivos com forte suspeita de malignidade).

Dez estudos atenderam aos critérios de inclusão e exclusão (totalizando 456 pacientes). O uso da colangioscopia com biópsia direta para avaliação de estenoses biliares foi observado em todos os estudos, 6 publicações trataram especificamente do diagnóstico do colangiocarcinoma, 4 avaliaram pacientes onde o resultado anterior foi considerado negativo ou indeterminado. Seis estudos relataram o desempenho de achados colangioscópicos visuais em estenoses biliares.

A sensibilidade e especificidade combinadas para o **diagnóstico de estenoses biliares** malignas feitas por colangioscopia com biópsia direta foram de 60,1% (IC 95%, 54,9%-65,2%) e 98,0% (IC 95%, 96,0%-99,0%), respectivamente. A RV+ agrupada foi de 21,0 (IC 95%, 11,0-40,1) e a RV- foi de 0,38 (IC 95%, 0,29-0,49). O *odds ratio* diagnóstico agrupado para detectar estenoses biliares malignas foi 66,4 (95% CI, 32,1-137,5).

No caso das biópsias diretas para o **diagnóstico de colangiocarcinomas**, a sensibilidade e especificidade combinadas foram 66,2% (IC 95%, 59,7%-72,3%) e 97% (IC 95%, 94,0%-99,0%), respectivamente. A RV+ agrupada foi de 26,9 (IC 95%, 11,7-61,8) e a RV- foi de 0,37 (IC 95%, 0,26-0,52). O *odds ratio* diagnóstico agrupado para detectar colangiocarcinoma foi de 79,7 (IC 95%, 32,7-194,7).

Quatro estudos incluíram pacientes que foram submetidos previamente à CPRE com resultados de escovação ou biópsia indeterminados e/ou negativos. A sensibilidade e especificidade combinadas para o diagnóstico de estenoses biliares malignas por biópsias guiadas por colangioscopia nesses estudos foi de 74,7% (IC 95%, 63,3%-84,0%) e 93,3% (IC 95%, 85,1%-97,8%), respectivamente. A RV+ foi de 7,9 (IC 95%, 3,7-17,1) e a RV- foi de 0,26 (IC 95%, 0,09-0,74). O *odds ratio* diagnóstico para detectar estenoses biliares malignas foi de 46,0 (IC 95%, 15,4-138,1). A sensibilidade agrupada e especificidade para o diagnóstico de colangiocarcinoma foi de 67,3% (IC 95%,

52,5%-80,1%) e 93,3% (IC 95%, 83,1%-98,7%), respectivamente. A RV+ foi de 6,7 (IC 95%, 2,6-16,9) e a RV- foi de 0,32 (IC 95%, 0,12-0,92). O *odds ratio* para detectar colangiocarcinoma foi de 32,1 (IC 95%, 8,3-124,4).

*Sun et al* (6) realizaram um estudo com o objetivo de investigar a capacidade do sistema de colangioscopia no diagnóstico diferencial de lesões biliares malignas e benignas, avaliando a sensibilidade e especificidade do método de diagnóstico visual e por biópsia direta.

Para inclusão na revisão, os estudos deveriam apresentar a confirmação da malignidade do achado por meio de análise patológica, autópsia ou acompanhamento clínico a longo prazo. Nos casos de lesões benignas, um período de acompanhamento não inferior a 6 meses foi avaliado como ideal para descartar as malignidades.

Foram incluídas 8 publicações na revisão (totalizando 335 pacientes) – todos estudos clínicos observacionais. A meta-análise demonstrou que a sensibilidade do método de biópsia direta foi 69% (IC 95%, 57%-79%,  $I^2 = 55,7\%$ ), sendo a especificidade 98% (IC 95%, 92%-99%,  $I^2 = 57\%$ ). A RV+ para o diagnóstico por biópsia foi 30,1 (IC 95%, 8,5-106,9,  $I^2 = 0\%$ ) e a RV- foi 0,32 (IC 95%, 0,23-0,44,  $I^2 = 56\%$ ).

O *odds ratio* diagnóstico também foi avaliado neste estudo. Esta medida é utilizada para estimar o poder discriminativo de procedimentos diagnósticos e também para a comparação de acurácias diagnósticas entre dois ou mais testes. O *odds ratio* de um teste é a razão entre as chances de positividade em indivíduos com a doença em relação à probabilidade em indivíduos sem doença. Quanto maior o odds ratio, mais acurado será o teste.

O *odds ratio* de diagnóstico do método visual e por biópsia neste estudo foram 4,6 (IC 95%, 3,3-5,8,  $I^2 = 0\%$ ) e 95 (IC 95%, 27-333,  $I^2 = 72\%$ ), respectivamente.

*Njei et al* (7) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de avaliar a efetividade comparativa das modalidades diagnósticas baseadas na CPRE, incluindo escovagem de ducto biliar para citologia, escovações para FISH (hibridização fluorescente *in situ*), endomicroscopia a laser com sonda e colangioscopia com biópsia direta, independentemente ou em combinação, para o diagnóstico de colangiocarcinoma em pacientes com

colangite esclerosante primária. Os desfechos principais foram: acurácia, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa.

Os critérios para a confirmação de malignidade nos estudos incluídos foram a confirmação da malignidade por meio de análise patológica cirúrgica ou autópsia, acompanhamento clínico a longo prazo e evidências de exames de imagem.

Um total de 21 estudos preencheram os critérios de inclusão: 13 estudos sobre escovagem de ducto biliar para citologia ( $n = 809$ ), 11 estudos avaliando escovações para FISH ( $n = 1330$ ), 2 estudos sobre endomicroscopia a laser com sonda ( $n = 66$ ) e 4 estudos em biópsia direta com colangioscopia ( $n = 128$ ).

A biópsia direta com colangioscopia foi a modalidade diagnóstica mais acurada entre as estudadas, com 96% (IC 95%, 94-97%). A sensibilidade e especificidade combinadas da colangioscopia para o diagnóstico de colangiocarcinoma em pacientes com colangite esclerosante primária foi de 65 % (IC 95%, 35-87%) e 97% (IC 95%, 87-99%), respectivamente. A *odds ratio* diagnóstica combinada para detectar colangiocarcinoma foi de 95 (IC de 95%, 14-643). A razão de verossimilhança positiva foi 21,4 (IC 95%, 5–91,40) e a negativa foi 0,36 (IC 95%, 0,16–0,81).

Na tentativa de identificar os possíveis fatores de heterogeneidade nos resultados da acurácia diagnóstica, foi realizada uma análise de meta-regressão. Qualitativamente a heterogeneidade foi observada entre os estudos, devido aos diversos tipos de desenho metodológico e definições no padrão de referência. Quantitativamente, através de meta-regressão univariada, a qualidade do estudo pareceu contribuir significativamente para a heterogeneidade da colangioscopia ( $p < 0,05$ ).

*Tabela 3: Resultados de sensibilidade e especificidade de revisões sistemáticas com meta-análise sobre o uso da biópsia direta para investigação de lesões biliares*

Estudo	Diagnóstico	Performance	Comentários
<i>Navaneethan et al (5)</i>	Estenoses biliares malignas	S: 60,1% (IC 95%, 54,9% -65,2%) E: 98% (IC 95%, 96,0% -99,0%) RV+: 21 (IC 95%, 11,0-40,1) RV-: 0,38 IC 95%, 0,29-0,49)	A biópsia direta tem boa capacidade em reconhecer os indivíduos saudáveis. Em caso de resultado positivo, existe alta probabilidade que a lesão seja realmente maligna, colaborando para o diagnóstico preciso e eficaz do paciente.
	Colangiocarcinomas	S: 66,2% (IC 95%, 59,7% -72,3%) E: 97% (IC 95,0%, 94,0% -99,0%) RV+: 26,9 (IC 95%, 11,7-61,8) RV-: 0,37 IC 95%, 0,26-0,52).	
	Pacientes com exames anteriores: Estenoses biliares malignas	S: 74,7% (IC 95%, 63,3% -84,0%) E: 93,3% IC 95%, 85,1% -97,8%) RV+: 7,9 (IC 95%, 3,7-17,1) RV-: 0,26 (IC 95%, 0,09-0,74)	A biópsia direta tem boa capacidade em reconhecer os indivíduos saudáveis. Entretanto, em casos de pacientes já submetidos à exames anteriores, este exame possui acurácia moderada para os resultados positivos e negativos.
	Pacientes com exames anteriores: Colangiocarcinomas	S: 67,3% (IC 95%, 52,5% -80,1%) E: 93,3% (IC 95%, 83,1% -98,7%) RV+: 6,7 (IC 95%, 2,6-16,9) RV-: 0,32 (IC 95%, 0,12-0,92)	
<i>Sun et al (6)</i>	Lesões biliares malignas	S: 69 % (IC 95%, 57% -79%) E: 98% (IC 95%, 92% -99%) RV+: 30,1 (IC 95%, 8,5-106,9) RV-: 0,32 (IC 95%, 0,23-0,44)	A biópsia direta tem boa capacidade em reconhecer os indivíduos saudáveis. Em caso de resultado positivo, existe alta probabilidade que a lesão seja realmente maligna, colaborando para o diagnóstico preciso e eficaz do paciente. A heterogeneidade da meta-análise é considerada moderada ( $I^2 < 60\%$ ), refletindo boa confiança nos dados estatísticos.
<i>Njei et al (7)</i>	Colangiocarcinoma em pacientes com colangite esclerosante primária	S: 65% (IC 95%, 35-87%) E: 97% (IC 95%, 87-99%) RV+: 21,4 (IC 95%, 5-91,40) RV-: 0,36 (IC 95%, 0,16-0,81)	A biópsia direta tem boa capacidade em reconhecer os indivíduos saudáveis. Em caso de resultado positivo, existe alta probabilidade que a lesão seja realmente maligna.

S: sensibilidade; E: especificidade; RV+: razão de verossimilhança positiva; RV-: razão de verossimilhança negativa

## Comentários sobre os estudos

Todas as meta-análises incluíram somente estudos observacionais, dada a indisponibilidade de ensaios clínicos randomizados comparando a biópsia direta com as tecnologias atualmente utilizadas (ex.: escovações e biópsias indiretas por CPRE). As publicações incluem basicamente os mesmos estudos, entretanto, a análise em subgrupos realizada por *Navaneethan et al* (5) e *Njei et al* (7) permitem uma melhor avaliação do desempenho da biópsia direta para o diagnóstico de estenoses biliares potencialmente malignas e colangiocarcinomas. Neste sentido, foram observadas em todas as metanálises que a biópsia direta tem boa capacidade em reconhecer os indivíduos saudáveis, sendo que em caso de resultado positivo, existe alta probabilidade que a lesão seja realmente maligna. Caso o exame indique um resultado negativo, as chances do paciente possuir uma lesão maligna é baixa.

A heterogeneidade na revisão de *Sun et al* (6) foi considerada moderada ( $I^2 < 60\%$ ). *Navaneethan et al* (5) realizou uma análise de sensibilidade, de forma a determinar a influência de qualquer estudo em particular na heterogeneidade. Segundo o artigo, a análise de sensibilidade demonstrou poucas alterações no resultado obtido. Na publicação de *Njei et al* (7) a heterogeneidade foi ocasionada pela diferença entre os desenhos metodológicos dos estudos.

Somente a publicação de *Navaneethan et al* (5) relatou a quantidade média de amostras retiradas por exames (3 a 4 amostras). Esta quantidade foi suficiente para a análise histológica e elaboração do diagnóstico, podendo ser utilizada como padrão para este exame.

Duas revisões utilizaram a ferramenta de qualidade de estudos diagnósticos QUADAS-2. A maioria dos estudos de *Navaneethan et al* (5) apresentou risco incerto ou baixo de viés. No estudo de *Sun et al* (6), 03 publicações apresentaram risco alto de viés em uma ou mais das categorias da ferramenta. O estudo de *Njei et al* (7) utilizou a ferramenta de avaliação de risco de viés para testes diagnósticos da Cochrane Collaboration. Dois estudos apresentaram alto risco de viés para um ou mais critérios. A maioria dos estudos apresentaram baixo risco de viés.

### 3.7.2. Estudos observacionais

Os estudos observacionais incluídos avaliaram o desempenho da biópsia direta por colangioscopia em casos de cálculo biliar e no diagnóstico de lesões malignas. Neste relatório serão descritos somente os resultados provenientes dos indivíduos submetidos à biópsia direta (tabela 4).

*Kurihara et al* (8) realizaram um estudo observacional prospectivo com 148 pacientes, com o objetivo de realizar o diagnóstico de lesões biliares e pancreáticas (n=106) e conduzir a litotripsia de cálculos (n=42). O desfecho primário do estudo foi a visualização da lesão e retirada suficiente de biópsias para a análise patológica. Secundariamente, avaliou-se a sensibilidade e especificidade nas biópsias realizadas.

Os pacientes incluídos no estudo possuíam idade acima de 20 anos e indicação para colangiopancreatografia. No procedimento diagnóstico, os principais critérios de inclusão dos pacientes foram a presença de estenoses indeterminadas no ducto biliar ou pancreático. Os diagnósticos finais foram feitos por meio de cirurgia e acompanhamento clínico por mais de 6 meses.

Oitenta e nove pacientes possuíam lesões do ducto biliar e 17 apresentaram lesões pancreáticas.

Nos pacientes com anormalidades do ducto biliar, a taxa de visualização (isto é, sucesso na localização e acesso visual) das lesões-alvo foi de 95,5% (84/89). Os ductos biliares hilares e superiores foram os locais alvo mais freqüentes.

A biópsia dirigida por visualização direta foi realizada em 75 pacientes com lesões indeterminadas no ducto biliar. Em 80% dos casos (60/75), o tecido coletado foi considerado adequado para exame histológico. O diagnóstico final de tumor maligno ou benigno foi estabelecido com base em achados cirúrgicos em 27 pacientes e em achados patológicos e acompanhamento clínico por mais de 6 meses em 48 pacientes. A acurácia do diagnóstico histológico usando biópsia dirigida por visualização direta em lesões indeterminadas de ducto biliar foi de 70,7% (53/75). A sensibilidade e especificidade foi de 64,9% e 88,9%, respectivamente.

A incidência de eventos adversos relacionados ao procedimento foi de 5,4% (8/148). Todos os eventos adversos ocorreram no acesso ao ducto biliar. Quatro pacientes tiveram colangite e 02 pacientes apresentaram pancreatite leve. Foi observado sangramento em 02 pacientes e 01 caso de pneumonia aspirativa. Todos os eventos adversos foram resolvidos sem sequelas aos pacientes.

*Shah et al* (9) realizaram um estudo observacional retrospectivo com 108 pacientes provenientes de 04 hospitais dos EUA, submetidos à colangioscopia entre fevereiro e abril de 2015. O estudo buscou avaliar o desempenho desta tecnologia na identificação de neoplasias em pacientes com suspeita de lesão maligna e em indivíduos com achados colangiopancreatográficos indeterminados anteriores.

Os casos considerados malignos foram confirmados por análise patológica ou por ressecção cirúrgica. A doença benigna foi definida como a ausência de neoplasia na amostra de tecido e por pelo menos 6 meses de acompanhamento clínico.

No subgrupo de 74 pacientes com estenose indeterminada ou dilatação, foi realizada a biópsia direta com 49 pacientes (66%). Vinte e cinco pacientes (34%) tiveram achados normais ou benignos que não exigiam a biópsia.

Foi identificada neoplasia em 29 (39%) casos, dos quais 25/29 (86%) foram confirmados por biópsia direta, 2 por achados cirúrgicos e 2 pela presença de doença metastática no seguimento. Os achados mais comuns em pacientes com neoplasia confirmada (n=29) foram vasos tortuosos/ dilatados (n=13) e lesão infiltrativa (n=12). Em 41% dos pacientes (30/74) foi realizada uma colangiopancreatografia prévia com resultado indeterminado.

A biópsia direta dirigida por vídeo apresentou 86% de sensibilidade (IC 95% 68%-96%), especificidade de 100% (IC 95%, 83%-100%), VPP de 100% (IC 95%, 86%-100%) e VPN de 83% (IC 95%, 63%-95%).

Eventos adversos foram observados em 2,7% (3/108) dos pacientes e foram tratados de maneira conservadora, incluindo pancreatite (n=1), dor abdominal (n=1) e colangite (n=1).

*Turowski et al* (10) realizaram um estudo observacional retrospectivo com o objetivo de avaliar o desempenho da colangioscopia, apresentando dados de 250 exames (n=206 pacientes) realizados em 07 departamentos de gastroenterologia na Alemanha. O período de seguimento foi de 4 meses. Os

desfechos primários do estudo foram o desempenho do exame (sensibilidade e especificidade) e as taxas de complicação. A aparência colangioscópica para a diferenciação entre lesões benignas, malignas ou indefinidas foi avaliada como um desfecho secundário.

As indicações para a realização do exame foram a presença de cálculos biliares (n=132), estenose do ducto biliar (n=93), cálculos e estenose combinadas (n=24) e vazamento de ducto biliar (n=1). Foram observados 117 casos suspeitos de malignidade. Em 99 casos a lesão poderia ser estratificada em benigna (n=55) ou maligna (n=44).

Dos 99 pacientes com indicação de colangioscopia diagnóstica, 82 pacientes (98 procedimentos) tinham lesão ou estenose suspeita para malignidade. Em 11 pacientes (11 procedimentos) uma CPRE prévia descreveu uma estenose benigna, em 03 pacientes (03 procedimentos) foi observado um tumor maligno do trato pancreatobiliar e em três pacientes (05 procedimentos) era conhecido um adenoma da papila maior e a colangioscopia foi usada para determinar a profundidade da infiltração do tumor.

Em 36 pacientes (47 procedimentos), a colangioscopia foi utilizada para a obtenção de biópsias diretas. Em 44 procedimentos (93,6%), o diagnóstico final foi possível pela histologia. Em 03 casos o tecido obtido foi inadequado para o diagnóstico final. Em 61,7% dos casos (29/47), a lesão foi classificada como benigna. Em 02 casos (4,3%) foi detectada uma neoplasia intraepitelial de alto grau e, em um desses casos, a malignidade foi confirmada por cirurgia no período de acompanhamento. Em 15/47 casos (31,9%), foi encontrada malignidade nas biópsias guiadas e confirmada pela cirurgia subsequente em 8 casos. Em três pacientes, todos os achados foram altamente suspeitos de malignidade; no entanto, um diagnóstico final não foi possível devido a perda de seguimento durante a vigência da pesquisa.

Para os casos submetidos à biópsia, a sensibilidade e especificidade foi de 57,7% (IC 95%, 38,9%-74,5%) e 100% (IC 95%, 79,6%-100%), respectivamente. O VPP foi de 100% e o VPN foi de 57,7%.

A taxa geral de complicações em 250 procedimentos foi de 13,2% (33/250). Todos os eventos adversos foram documentados entre o primeiro e terceiro dia após o procedimento e foram tratados de forma conservadora. Não



ocorreram casos de morte. O evento adverso mais comum foi a colangite (20/250) com uma taxa de 8%.

*Tabela 4: Resultados de sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP e VPN de estudos observacionais sobre o uso da biópsia direta para investigação de lesões biliares*

<b>Estudo</b>	<b>Performance</b>
Kurihara et al (8) N =148 / biópsia direta = 75	A: 70,7% S: 64,9% E: 88,9% VPP: N/I VPN: N/I  Eventos adversos: 5,4%
Shah et al (9) N =108 / biópsia direta = 49	A: N/I S: 86% E: 100% VPP: 100% VPN: 83%  Eventos adversos: 2,7%
Turowski et al (10) N =206 / biópsia direta = 36	A: N/I S: 57,7% E: 100% VPP: 100% VPN: 57,7%  Eventos adversos: 13,2%

A: acurácia; S: sensibilidade; E: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; N/I: não informado

### **Comentários sobre os estudos**

Os estudos observacionais elencados oferecem uma boa visão sobre os resultados alcançados na prática médica diária e revelam de maneira adequada os eventos adversos relacionados. Todos os estudos selecionaram um espectro representativo dos pacientes que são indicados para realizar o teste na rotina. Os pacientes com suspeita de malignidade foram submetidos ao padrão recomendado (biópsia + análise patológica), além da confirmação cirúrgica ou ausência de neoplasia no acompanhamento clínico por 6 meses. Os resultados indefinidos ou intermediários dos testes foram relatados, assim como as perdas dos pacientes durante o seguimento ou coleta de dados.

Os estudos demonstraram que a visualização direta proporcionada pelo sistema de vídeo apoia o médico no diagnóstico. O estudo de *Shah et al* (9) relata que em 34% dos casos (n=25) observou-se achados normais ou benignos que não exigiram o emprego da biópsia.

O relato e número de biópsias coletadas foram diferentes entre os estudos. *Turowski et al* (10) não avaliaram a quantidade de amostras retiradas e seu impacto no resultado final. Apesar deste fato, os autores recomendam que a retirada de no mínimo 05 amostras são necessárias para uma análise histológica apropriada. *Kurihara et al* (8) não descreveram a quantidade de material retirado, entretanto demonstra que em 80% dos casos a amostra foi adequada para o exame patológico.

Foi observada uma taxa baixa de eventos adversos. *Turowski et al* (10) apresentaram o maior índice entre os estudos descritos (13,2%), entretanto, este fato está associado ao não uso de antibiótico profilático antes da colangioscopia. Em 40% dos pacientes a profilaxia foi realizada, com taxa de eventos adversos de 1%. Nos pacientes que não receberam a profilaxia (60%), a taxa foi 12,8%.

### 3.8. Resultado da avaliação da qualidade

Os estudos descritos do item anterior foram avaliados conforme a Classificação do Nível de Evidência do Oxford Centre for Evidence Based Medicine. O resultado da classificação encontra-se na tabela 5.

*Tabela 5: Resultado da classificação de qualidade dos artigos selecionados*

Estudo	Grau de recomendação	Nível de evidência
Navaneethan et al (5)	B	2A
Sun et al (6)	B	2A
Njei et al (7)	B	2A
Kurihara et al (8)	B	2B
Shah et al (9)	B	2B
Turowski et al (10)	B	2B

A qualidade das evidências foram avaliadas, sendo importante frisar que para procedimentos que envolvem dispositivos médicos, como é o caso, existem restrições técnicas (tecnologia operador-dependente) e éticas (resultados da intervenção notadamente melhores que o comparador) que impedem a

realização de estudos clínicos randomizados. Por esse motivo, dificilmente um estudo envolvendo este tipo de tecnologia é classificado como de elevada qualidade pelas ferramentas disponíveis atualmente. Para a avaliação das revisões sistemáticas foi aplicada a ferramenta AMSTAR 2 e para os estudos observacionais foi aplicada a ferramenta QUADAS 2, onde as publicações foram consideradas como baixo risco de viés no que tange a a seleção de pacientes e valores de referência. Para demais categorias, o risco foi avaliado como incerto. Destacando que nenhuma das categorias foi classificada com alto risco de viés (tabelas 6 e 7).

*Tabela 6: Análise das revisões sistemáticas segundo a ferramenta AMSTAR II*

Item	Critério	Estudos		
		Navaneethan et al	Sun et al	Njei et al
1	PICO	sim	sim	sim
2	Protocolo reportado e justificativa de possíveis desvios	parcialmente	parcialmente	parcialmente
3	Seleção do desenho	não	não	não
4	Busca adequada	parcialmente	parcialmente	parcialmente
5	Seleção de estudos em duplicata	sim	sim	sim
6	Extração de dados em duplicata	sim	sim	sim
7	Lista de estudos excluídos	não	não	não
8	Descrição adequada dos estudos	parcialmente	parcialmente	parcialmente
9	Avaliação do risco de viés	sim	sim	sim
10	Informação de financiamento dos estudos	não	não	não
11	Combinação estatística adequada para a metanálise	sim	sim	sim
12	Avaliação do impacto do risco de viés	sim	sim	sim
13	Discussão do impacto do viés nos resultados	não	não	sim
14	Discussão da heterogeneidade	sim	sim	sim
15	Impacto do viés na publicação	sim	sim	sim
16	Conflito de interesses	não	sim	sim

Tradução simplificada dos critérios do AMSTAR II.

*Tabela 7: Análise da qualidade dos estudos observacionais segundo a ferramenta QUADAS 2*

Estudo	Risco de viés				Aplicabilidade		
	Seleção de pacientes	Teste índice	Valores de referência	Fluxo e tempo	Seleção de pacientes	Teste índice	Valores de referência
Kurihara et al	😊	?	😊	?	?	?	😊
Shah et al	😊	?	😊	?	?	?	😊
Turowski et al	😊	?	😊	?	?	?	😊

legenda:

😊 baixo risco ☹ alto risco ? Risco incerto

### 3.9. Conclusões sobre as evidências

A CPRE permite uma visualização dos sistemas ductais biliar e pancreático, sendo utilizado para avaliação de suspeitas de malignidade por meio da biópsia indireta transpapilar. Trata-se de um procedimento que não permite a entrada nas vias biliares, dificultando o alcance preciso das lesões. Aproximadamente 7% a 10% dos pacientes submetidos à cirurgia por suspeita de malignidade apresentam patologia benigna, desse modo, exames mais acurados poderiam confirmar a malignidade através do diagnóstico citológico/tecidual antes de se considerar um tratamento cirúrgico agressivo(11) o que representaria menos sofrimento ao paciente e economia para o sistema de saúde suplementar. A biópsia indireta por CPRE consiste na tecnologia atual utilizada para o diagnóstico das lesões malignas e foi considerado o principal comparador em relação à biópsia direta por colangioscopia. O seu desempenho diagnóstico possui resultados heterogêneos na literatura, entretanto, uma revisão sistemática com meta-análise de 2017 (11) revelou que a sensibilidade e especificidade para este exame foi de 48,1% (IC 95%, 42,8%-53,4%) e 99,2% (IC 95%, 97,6%-99,8%), respectivamente (tabela 8). A RV+ foi 18,94 (95% CI, 9,07-39,55) e a RV- foi de 0,54 (IC 95%, 0,44-0,66). Como é possível observar, o exame de biópsia indireta por CPRE tem uma boa capacidade de reconhecer os indivíduos verdadeiramente saudáveis, entretanto, há uma possibilidade maior de falsos positivos e um grande número de falsos negativos.

*Tabela 8: Comparação do desempenho diagnóstico entre a biópsia indireta por CPRE e a biópsia direta por colangioscopia*

Estudo	Sensibilidade	Especificidade	RV+	RV-
<b>Biópsia indireta por CPRE</b>				
Navaneethan et al (11)	48,1% (IC 95%, 42,8%-53,4%)	99,2% (IC 95%, 97,6%-99,8%)	18,94 (95% CI, 9,07-39,55)	0,54 (IC 95%, 0,44-0,66)
<b>Biópsia direta por colangioscopia</b>				
Navaneethan et al* (5)	66,2% (IC 95%, 59,7% -72,3%)	97% (IC 95%, 94% -99%)	26,9 (IC 95%, 11,7-61,8)	0,37 (IC 95%, 0,26-0,52).
Sun et al (6)	69 % (IC 95%, 57% -79%)	98% (IC 95%, 92% -99%)	30,1 (IC 95%, 8,5-106,9)	0,32 (IC 95%, 0,23-0,44)
Njei et al (7)	65% (IC 95%, 35-87%)	97% (IC 95%, 87-99%)	21,4 (IC 95%, 5–91,40)	0,36 (IC 95%, 0,16–0,81)

Legenda: \*dados de diagnóstico do colangiocarcinoma; RV+: razão de verossimilhança positiva; RV-: razão de verossimilhança negativa

A biópsia direta por colangioscopia também apresenta bons resultados no diagnóstico visual das lesões, uma vez que o sistema de vídeo apoiaria na detecção de achados benignos que não exigiriam o emprego da biópsia. Este fato representa um avanço nos procedimentos de biópsia das vias biliares e economia nos custos, uma vez que o diagnóstico seria mais preciso.

No estudo de *Sun et al* (6), a sensibilidade e especificidade para o diagnóstico visual foi de 90% e 87%, respectivamente. *Navaneethan et al* (5) relataram na sua meta-análise sensibilidade de 84,5% e especificidade de 82,6%. No estudo de *Turowski et al* (10) dos 99 procedimentos realizados com a colangioscopia, em 55,5% (n=55) as lesões foram consideradas benignas pelo diagnóstico visual. Para estes casos, a taxa de falso positivo ou negativo foi 5,5% e 4,5%, respectivamente.

Apesar de poucos estudos avaliarem a questão do número de amostras necessárias a biópsia direta por colangioscopia, as publicações relatam que na maioria dos procedimentos a quantidade de material retirado foi suficiente para a análise histológica. Segundo *Pereira et al*, a taxa de adequação da amostra varia entre 82% a 97% (12). No geral, a conformidade é significativamente maior em procedimentos onde há coleta de pelo menos quatro amostras, aumentando a sensibilidade e especificidade do exame (13).

Quanto aos eventos adversos, os estudos demonstram que na biópsia direta por colangioscopia há a possibilidade de ocorrência de pancreatite e colangite. Um estudo realizado na Suécia em 2012 (14) comparou os eventos adversos da colangioscopia com biópsia direta em comparação com a CPRE convencional, mediante análise de um banco de dados de exames entre os anos de 2007 e 2012. Os resultados demonstraram que 7,4% dos pacientes submetidos à biópsia direta apresentaram pancreatite, contra 3,9% dos indivíduos que realizaram a CPRE. Este fato é explicado pelo mix de casos diferentes, e ao levar em conta a mistura de casos e outros fatores de confusão, o risco de desenvolver pancreatite reduziu no grupo colangioscopia (OR 1,48, IC 95%, 0,98-2,15).

A presença de colangite também foi maior no grupo da biópsia direta por colangioscopia (4,4 % vs. 2,7 %). Apesar deste fato, na análise multivariada, o risco também foi reduzido (OR 1,38, IC 95%, 0,82–2,18).

Um das medidas adotadas para prevenir estes eventos tem sido o uso sistemático de antibióticos antes da realização do exame. No estudo de *Turowski et al* (10), os eventos adversos em pacientes que utilizaram o antibiótico de maneira profilática foi de 1%.

A biópsia direta por colangioscopia tem o potencial de preencher a lacuna dos métodos endoscópicos usuais (que não possuem tamanha precisão diagnóstica), sendo um recurso complementar em casos onde o acesso ao tumor é difícil ou os diagnósticos anteriores são inespecíficos.

#### **4. Posição das sociedades médicas sobre a tecnologia**

- **American Society for Gastrointestinal Endoscopy:** a entidade realizou uma publicação em 2016 sobre as tecnologias existentes, novas ou em desenvolvimento que apresentaram impacto na investigação, tratamento e diagnóstico de cálculos e lesões biliares. O artigo relata que a biópsia direta por colangioscopia possui bom desempenho diagnóstico na avaliação de lesões indeterminadas de vias biliares. Esta informação é baseada segundo dados disponíveis na literatura internacional- majoritariamente estudos observacionais. Por fim, relata que no futuro os procedimentos serão realizados substancialmente pelo método de visualização direta (15).
- **European Society of Gastrointestinal Endoscopy:** A sociedade europeia em publicação do ano de 2015 esclareceu aspectos técnicos da colangioscopia e CPRE, tais como manuseio, técnicas e indicações terapêuticas da literatura. Os usos relatados da colangioscopia incluem a retirada de cálculos biliares de grande porte, tratamento de estenoses biliares após transplante de fígado e diagnóstico de lesões indeterminadas, apoiando este método como seguro e eficaz (16).

Não foram encontradas descrições de protocolos clínicos, diretrizes terapêuticas e guias de utilização nacionais e internacionais, tratando especificamente do método de biópsia direta via colangioscopia.

## **5. Experiência de outros países na avaliação, incorporação e diretrizes de uso**

- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE – Reino Unido):** o NICE elaborou em 2015 um relatório sobre o sistema de colangioscopia *SpyGlass*, indicando-o para o diagnóstico de lesões e estenoses indeterminadas e tratamento de cálculos do sistema biliar quando a CPRE não é bem-sucedida ou considerada inadequada. O objetivo do relatório foi fornecer informações sobre a tecnologia, como ela é usada e seu possível papel nos protocolos de tratamento. A evidência considerada neste *briefing* variou de estudos de coorte realizados em centros de pesquisas pequenos e de médio porte. Todos os estudos incluídos foram observacionais sem um grupo controle, limitando conclusões efetivas a respeito da sua eficácia (17).
- **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH – Canadá):** O CADTH apresentou em 2016 um relatório de monitoramento do horizonte tecnológico com o objetivo de identificar tecnologias promissoras ainda não amplamente utilizadas ou disponíveis. O relatório cita basicamente as mesmas informações descritas no documento do NICE de 2015, não apresentando novos dados (18).

## **6. Análise econômica e impacto orçamentário**

### **6.1. Objetivos**

O objetivo desta análise é avaliar a relação de custo-efetividade e impacto orçamentário da biópsia direta realizada por colangioscopia comparada a biópsia indireta realizada por exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE).

A análise de custo-efetividade foi baseada em análises do tipo custo-consequência, onde os custos e os resultados das alternativas foram listados separadamente para obter uma imagem geral do impacto da intervenção. Este tipo de análise é estabelecida como uma das avaliações econômicas possíveis segundo as Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (19) para avaliações mais amplas em termos de possibilidades de desfechos. Este método

foi escolhido pois o desfecho selecionado para este parecer foi a performance diagnóstica e não o resultado de custo por uma medida de desfecho da prática clínica (ex: anos de sobrevida, mortalidade, entre outros).

O modelo simulou o impacto financeiro da introdução da biópsia direta por colangioscopia em pacientes com suspeita de malignidade em vias biliares, em um horizonte de 5 anos (2019-2023).

A análise foi dividida nos seguintes itens:

- Custo incremental dos exames de biópsia direta
- Previsão de impacto orçamentário em 5 anos
- Comparação dos custos e economias por malignidade diagnosticada pela biópsia direta e indireta (verdadeiros positivos)

## **6.2. População-alvo**

Foram avaliados pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de malignidade. Nenhuma restrição foi feita com relação ao uso da biópsia direta em primeira ou segunda linha de investigação diagnóstica.

## **6.3. Horizonte temporal da análise**

Um horizonte temporal de seis meses foi considerado para o diagnóstico completo do paciente e uma projeção de 5 anos para cálculo do impacto orçamentário.

## **6.4. Perspectiva**

A análise foi conduzida sob a perspectiva da saúde suplementar.

## **6.5. Comparador**

Biópsia indireta realizada por exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE).

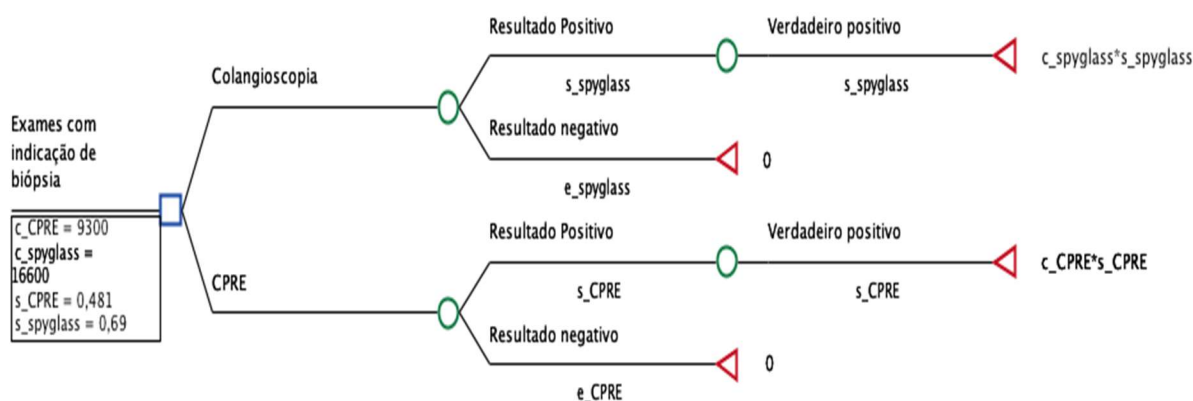
## **6.6. Modelo econômico**

Foi adotado um modelo de árvore de decisão simples, com o objetivo de comparar os custos relacionados ao exame de biópsia direta por colangioscopia em comparação com a biópsia indireta por CPRE. O principal



parâmetro de performance avaliado foi a sensibilidade, uma vez que a literatura demonstra que a biópsia direta por colangioscopia apresenta melhores resultados no diagnóstico (figura 3).

Figura 3: Árvore de decisão



## 6.7. Premissas

- O estudo buscou avaliar a relação dos custos e consequências de casos diagnosticados de malignidade. Desta forma, foi utilizado os dados de sensibilidade de cada exame, considerando-se somente os casos verdadeiramente positivos. Os falso-positivos não foram contemplados nesta análise, uma vez que o impacto financeiro deste resultado é pouco significativo, não havendo diferenças substanciais entre as duas tecnologias comparadas. Os índices de falso-positivo também são similares entre a biópsia indireta e direta. É importante ressaltar que a especificidade de ambas as tecnologias também são análogas, desta forma, não serão avaliados os casos com diagnóstico negativo (ex: verdadeiramente negativos e falso-negativos).
- Os valores contemplados foram os custos dos equipamentos e insumos utilizados nos exames. Outros custos como honorários médicos, taxas e medicamentos não serão contabilizados, uma vez que não há diferença significativa entre estes parâmetros para ambas as tecnologias. Da mesma forma, o uso anterior de outros exames de imagem (ex: tomografia) não serão incluídos, pois podem ser realizados na investigação da suspeita de malignidade independentemente do tipo de

biópsia adotada. Os custos indiretos, relacionados à perda de produtividade, não foram contemplados nesta análise.

- No impacto econômico foram definidos dois cenários:
  - Cenário base: o cenário base assumiu uma transição gradual do mercado para o uso da biópsia direta. Foram considerados dois cenários distintos, sendo um mais conservador onde a tecnologia iniciaria um *market share* de 1% e assumiria um limite máximo, no quinto ano após a incorporação, de 10%; e outro cenário mais moderado, considerando que a tecnologia assumiria um *market share* máximo de 2,5% em 5 anos. Estes cenários foram projetados à partir da experiência de incorporação em outros mercados e dados de vendas obtidos junto à uma empresa fornecedora da tecnologia no Brasil.
  - Cenário de referência: este cenário assume a evolução desta mesma população sem a incorporação da nova tecnologia, realizando todos os procedimentos de biópsia indireta via CPRE.

## 6.8. Dados de eficácia

O modelo foi calculado com base nos estudos de *Navaneethan et al* (11), *Sun et al* (6) e *Lübbe et al* (14). Para a determinação da sensibilidade da biópsia indireta por CPRE, foi utilizada a revisão sistemática de *Navaneethan et al* (11), por ser o estudo mais recente e relevante sobre o tema. O estudo de *Sun et al* (6) foi escolhido pois apresenta a sensibilidade e especificidade do exame de biópsia direta para todas as suspeitas de malignidade (tabela 9).

Dado que as biópsias de vias biliares não são realizadas como um exame de *screening* para o diagnóstico de câncer, não é indicado o uso de dados de prevalência e incidência da patologia na população em geral. Desse modo, optou-se por usar um dado de proporção de casos suspeitos de malignidade em exames de biópsia na população em geral.

*Lübbe et al* (14) consiste em um estudo detalhado de base populacional, onde foi extraída a proporção referida, uma vez que estas informações não foram

localizadas em bases nacionais (Ex: Datasus, Estimativa INCA, ANS, entre outros). A memória de cálculo deste parâmetro se encontra na tabela 10.

Tabela 9: Parâmetros e pressupostos do modelo de análise de decisão

Variáveis	Caso-base	Variação mínima	Variação máxima	Fonte
Sensibilidade da biópsia indireta por CPRE	48,1%	42,8%	53,4%	Navaneethan et al (11)
Sensibilidade da biópsia direta por colangioscopia	69%	57%	79%	Sun et al (6)
Proporção de casos suspeitos de malignidade	6,8 casos suspeitos para cada 100.000 indivíduos (ou 0,0068%)	-	-	Lübbe et al (14)

Tabela 10: Memória de cálculo: proporção de casos suspeitos de malignidade em exames de biópsia na população em geral – estudo de Lubbe et al

A	Horizonte do estudo - Lubbe et al	6 anos
B	Nº de casos suspeitos de malignidade - Lubbe et al	3785
C	Estimativa casos de malignidade/ano (B/A)	631
D	Média população sueca do período	9.298.667
E	Proporção de casos suspeitos de malignidade em exames de biópsia na população (C/D*100)	0,0068%

## 6.9. Dados populacionais

Os dados de beneficiários de planos de saúde entre 2011 a 2018 disponíveis no site da ANS foram utilizados (20). Para estimativa entre 2019 a 2023, foi realizada uma projeção com base logarítmica, pelo fato desta função apresentar a característica de ser limitada, impedindo que a evolução do número de beneficiários cresça infinitamente ao longo do tempo (tabela 11).

Tabela 11: Estimativa de beneficiários de planos de saúde

Ano	2019	2020	2021	2022	2023
Nº de beneficiários de planos de saúde	48.582.484	48.634.442	48.681.443	48.724.352	48.763.824

Por fim, multiplicou-se a proporção do estudo de *Lubbe et al* pela projeção da população coberta por planos de saúde para os anos de 2019 a 2023, de forma a estabelecer o número total de biópsias por ano. O número de indivíduos eleitos para a tecnologia nova ou convencional foi estabelecido através do *market share* anual, multiplicando-se o número total de biópsias pela porcentagem estabelecida por ano (tabelas 12 e 13).

*Tabela 12: Número de biópsias esperadas por ano de acordo com o market share moderado*

Ano	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Nº total de biópsias	3.296	3.299	3.303	3.306	3.308	16.512
Market-share – Cenário moderado	0,5%	1%	1,5%	2%	2,5%	-
Nº de biópsias - diretas por colangioscopia	16	33	50	66	83	248
Nº de biópsias - indireta por CPRE	3.279	3.266	3.253	3.239	3.225	16.264

*Tabela 13: Número de biópsias esperadas por ano de acordo com o market share conservador*

Ano	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Nº total de biópsias	3.296	3.299	3.303	3.306	3.308	16.512
Market-share – Cenário conservador	1%	3%	6%	8%	10%	-
Nº de biópsias - diretas por colangioscopia	33	99	198	264	331	925
Nº de biópsias - indireta por CPRE	3.263	3.200	3.104	3.041	2.977	15.586

## 6.10. Dados de custo

Os custos dos materiais foram obtidos junto a empresa fornecedora da tecnologia, com base nas informações da ampla rede privada onde as biópsias já são realizadas. Considerou-se também todos os materiais necessários para ambos os exames (tabelas 14 e 15).

Entre os materiais necessários para a biópsia direta por colangioscopia está o dispositivo de visualização e acesso por vídeo, projetado para facilitar o caminho na anatomia pancreático-biliar. O dispositivo possui um sensor digital integrado que permite alta qualidade de resolução de imagem, possibilitando a

visualização direta da lesão. Após a localização do tecido suspeito, utiliza-se a pinça de biópsia para aquisição da amostra. Os custos relacionados aos equipamentos, como a processadora de imagens, monitor de vídeo e sistema de irrigação não foram aplicados por serem disponibilizados em comodato sem custos operacionais extras para o serviço, como por exemplo, depreciação, necessidades de manutenção, calibrações, etc.

No caso da biópsia indireta por CPRE foram contabilizados outros instrumentos acessórios (ex: balão dilatador, próteses e escova citológica), uma vez que a imprecisão deste exame pode demandar coletas adicionais ou melhoria do campo de visão do médico em eventualidades.

*Tabela 14: Custo de materiais da biópsia direta por colangioscopia*

Produto	Quantidade	Valor (R\$)
Dispositivo de visualização e acesso	1	13.000
Pinça de biópsia	1	2.000
Fio Guia	1	700
Papilótomo*	1	900
TOTAL	4	16.600

\* Material necessário se o paciente não possuir uma papilotomia prévia

*Tabela 15: Custo de materiais da biópsia indireta por CPRE*

Produto	Quantidade	Valor (R\$)
Papilótomo*	1	900
Fio Guia	1	700
Microknife	1	500
Balão Dilatador**	1	800
Pinça de biópsia	1	150
Escova de citologia	1	250
Prótese Plástica**	1 ou Mais	500
Prótese Metálica**	1	5.500
TOTAL	9	9.300

\* Material necessário se o paciente não possuir uma papilotomia prévia, \*\*A escolha da prótese plástica ou metálica pode variar de acordo com o tratamento, \*\* O balão dilatador depende do tratamento utilizado

## 6.11. Resultados

- Custo incremental dos exames de biópsia direta:

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pelo custo incremental, conforme tabela a seguir (tabela 16). A sensibilidade no caso-base, máximo e mínimo foram multiplicadas pelo custo do procedimento, com o objetivo de identificar o valor médio, máximo e mínimo

possível. Esta operação foi realizada para os exames de biópsia direta e indireta. Desse modo, obteve-se os custos de cada exame. O valor incremental foi obtido pela diferença entre os custos da biópsia indireta e direta.

Variando-se os parâmetros máximos, mínimos e médios (caso-base) da sensibilidade de cada exame, observamos que o custo incremental unitário para a realização da biópsia direta pode estar entre R\$ 5.482 a 8.148.

*Tabela 16: Custo incremental dos exames de biópsia direta*

	Valor médio	Valor mínimo	Valor máximo
Custo por caso diagnosticado - biópsias diretas por colangioscopia (R\$)	11.454	9.462	13.114
Custo por caso diagnosticado - biópsia indireta por CPRE (R\$)	4.473	3.980	4.966
Custo Incremental (R\$)	6.981	5.482	8.148

- Previsão de impacto orçamentário em 5 anos:

O cálculo do impacto orçamentário tem como premissa a comparação dos custos de tratamento aplicados ao cenário projetado após a incorporação da nova tecnologia em comparação ao cenário de referência.

O cálculo do volume de recursos que deve ser mobilizado ao ano é direto, através da multiplicação da população anual elegível para cada tecnologia por seu respectivo custo.

As tabelas a seguir apresentam o impacto orçamentário para os cenários base e referência, considerando as expectativas conservadora e moderada para o *market share*. (tabelas 17 e 18).

*Tabela 17: Impacto orçamentário baseado no market share moderado*

Ano	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Impacto orçamentário - Cenário referência R\$)	30.651.845	30.684.626	30.714.280	30.741.352	30.766.256	153.558.360
Impacto orçamentário – com incorporação (R\$)	30.772.145	30.925.484	31.075.916	31.223.959	31.370.003	155.367.507
Impacto incremental (R\$)	120.300	240.858	361.636	482.606	603.746	1.809.147

Tabela 18: Impacto orçamentário baseado no market share conservador

Ano	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Impacto orçamentário - Cenário referência (R\$)	30.651.845	30.684.626	30.714.280	30.741.352	30.766.256	153.558.360
Impacto orçamentário - com incorporação (R\$)	30.892.445	31.407.200	32.160.824	32.671.777	33.181.242	160.313.488
Impacto incremental (R\$)	240.601	722.573	1.446.544	1.930.425	2.414.986	6.755.128

Considerando o *market share* moderado, o impacto orçamentário com a nova tecnologia totalizaria o montante de R\$ 1,8 milhões em 5 anos, com um custo de R\$ 120.300 no primeiro ano ou **R\$ 0,0025/beneficiário no ano**.

Para o *market share* conservador, o impacto orçamentário total para a nova tecnologia seria de R\$ 6,7 milhões em 5 anos, com um custo de R\$ 240.601 no primeiro de adoção, ou **R\$ 0,0049/por beneficiário no ano**.

#### **Custo por malignidade diagnosticada pela biópsia direta e indireta (verdadeiros positivos)**

O objetivo desta análise é estabelecer o custo por cada caso diagnosticado como verdadeiro positivo com as tecnologias de biópsia direta e indireta, comparando quantos exames são necessários com cada tecnologia para se chegar ao diagnóstico de um verdadeiro positivo que é o resultado que mais interessa para aumentar as chances de promoção de sobrevida para o paciente.

No caso das biópsias diretas por colangioscopia, o número total de biópsias previstas em 5 anos (n=925) foram multiplicadas pela sua sensibilidade no caso-base, máximo e mínimo. O objetivo consiste em identificar o número médio, mínimo e máximo de casos verdadeiramente positivos. Estes valores foram divididos pelo impacto orçamentário total projetado para 5 anos (R\$ 1,8 milhões no cenário moderado e R\$ 6,7 milhões no cenário conservador). Os resultados encontram-se na tabela 19.

*Tabela 19: Custo por malignidade diagnosticada pela biópsia direta por colangioscopia*

<b>Biópsia Direta - colangioscopia</b>	<b>Qtde. Média de casos</b>	<b>Qtde. Mínima de casos</b>	<b>Qtde. Máxima de casos</b>
Nº de casos verdadeiramente positivos	638	527	731
Custo por malignidade diagnosticada (projeção conservadora)	R\$ 10.588	R\$ 12.818	R\$ 9.241
Custo por malignidade diagnosticada (projeção moderada)	R\$ 2.836	R\$ 3.433	R\$ 2.475

Para as biópsias indiretas por CPRE foi reproduzida a mesma lógica elencada acima. O número total de biópsias previstas em 5 anos (n=15.586) foram multiplicadas pela sua sensibilidade no caso-base, máximo e mínimo e divididos por R\$ 153 milhões (custo em 5 anos de exames de biópsia indireta). Os resultados estão na tabela 20.

*Tabela 20: Custo por malignidade diagnosticada pela biópsia indireta por CPRE*

<b>Biópsia Indireta - CPRE</b>	<b>Qtde. Médio de casos</b>	<b>Qtde. Mínimo de casos</b>	<b>Qtde. Máximo de casos</b>
Nº de casos verdadeiramente positivos	7497	6671	8323
Custo por malignidade diagnosticada (R\$)	R\$ 20.483	R\$ 23.019	R\$ 18.450

Mesmo na projeção conservadora, onde os custos totais são mais elevados do que na projeção moderada, o custo para cada caso de câncer maligno diagnosticado pela biópsia direta via colangioscopia é mais baixo do que a biópsia indireta via CPRE (R\$ 9.241 à R\$ 12.818 *versus* R\$ 18.450 à R\$ 20.483). O custo incremental da tecnologia se traduz desta forma num valor perfeitamente aceitável uma vez que dará mais chances de tratamento aos pacientes com câncer de vias biliares.

## **7. Considerações finais**

As evidências apresentadas neste PTC demonstram que a biópsia direta realizada por meio da colangioscopia é superior em termos de acurácia diagnóstica para suspeitas de malignidade do que a biópsia realizada de forma



indireta por meio da CPRE convencional, com capacidade em identificar os indivíduos saudáveis e reconhecer com alta probabilidade de acerto os casos de indivíduos que apresentam uma lesão realmente maligna. Este é um fato relevante para o tratamento das malignidades de vias biliares, ampliando a margem e possibilidades de tratamento destes pacientes.

Considerando que de 7% a 10% dos pacientes submetidos a cirurgias por suspeita de malignidade apresentam na verdade patologia benigna, a incorporação de um exame mais acurado como a biópsia direta via colangioscopia pode confirmar a malignidade antes de se considerar um tratamento agressivo, o que representa menos sofrimento ao paciente e economia para o sistema de saúde (11).

Na análise conservadora de impacto orçamentário, ficou demonstrado que o custo incremental máximo para a nova tecnologia seria de R\$ 240.601 no primeiro ano de adoção o que representa um custo *per capita* por beneficiário do sistema de saúde suplementar de R\$ 0,0049 ao ano, ou seja, muito menos que um centavo de Real ao ano. Se considerado o cenário moderado (e mais realístico do ponto de vista mercadológico) o custo por beneficiário será ainda menor, apenas R\$ 0,0025/ano por beneficiário.

Quando avaliado o custo por malignidade diagnosticada, verifica-se que o custo inicial pela incorporação da biópsia direta via colangioscopia é totalmente aceitável face a quantidade de exames via CPRE necessários para se diagnosticar com precisão um caso verdadeiro positivo. Quando comparado os custos do total de exames necessários para um verdadeiro positivo na biópsia direta contra a indireta via CPRE, verifica-se que o custo da primeira na verdade é menor graças a acurácia mais elevada. Isto significa que além de aumentar as chances de sobrevivência dos pacientes, também poderá gerar outras economias por outros procedimentos evitados, como quimioterapias, radioterapias e cirurgias.

Os resultados demonstram que a incorporação da biópsia direta por colangioscopia pode resultar em ganhos de efetividade para o diagnóstico de malignidade nas vias biliares e que o seu acesso aos beneficiários de planos de saúde irá contribuir para um melhor tratamento com melhores chances de sobrevivência, produzindo ainda um impacto financeiro pouco significativo em termos de incorporação e com grande potencial de geração de economia.

## 8. Bibliografia

1. SBOC. Artigos sobre testes diagnósticos: leitura crítica de artigos científicos 2016 [Available from: [https://www.s boc.org.br/app/webroot/leitura-critica/LEITURA-CRITICA\\_C5.pdf](https://www.s boc.org.br/app/webroot/leitura-critica/LEITURA-CRITICA_C5.pdf)].
2. Nunes A, Martinez E, Ana L, Pazin-Filho A, Coelho E, Mello L. Testes diagnósticos no contexto da avaliação de tecnologias em saúde: abordagens, métodos e interpretação. Medicina (Ribeirão Preto) [Internet]. 2015; 48:[8 - 18 pp.]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/277659309\\_Testes\\_diagnosticos\\_contexto\\_da\\_avaliacao\\_de\\_tecnologias\\_em\\_saudeabordagens\\_metodos\\_e\\_interpretacao](https://www.researchgate.net/publication/277659309_Testes_diagnosticos_contexto_da_avaliacao_de_tecnologias_em_saudeabordagens_metodos_e_interpretacao).
3. Kawamura T. Interpretação de um teste sob a visão epidemiológica: eficiência de um teste. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2002; 74(4):[437-41 pp.]. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2002001300015](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2002001300015).
4. MS. Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde 2014:[80 p.]. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_elaboracao\\_parecer\\_tecnico.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_parecer_tecnico.pdf).
5. Navaneethan U, Hasan MK, Lourdusamy V, Njei B, Varadarajulu S, Hawes RH. Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(4):608-14.e2.
6. Sun X, Zhou Z, Tian J, Wang Z, Huang Q, Fan K, et al. Is single-operator peroral cholangioscopy a useful tool for the diagnosis of indeterminate biliary lesion? A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(1):79-87.
7. Njei B, McCarty TR, Varadarajulu S, Navaneethan U. Systematic review with meta-analysis: endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based modalities for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(11-12):1139-51.
8. Kurihara T, Yasuda I, Isayama H, Tsuyuguchi T, Yamaguchi T, Kawabe K, et al. Diagnostic and therapeutic single-operator cholangiopancreatoscopy in biliopancreatic diseases: Prospective multicenter study in Japan. *World J Gastroenterol*. 2016;22(5):1891-901.
9. Shah RJ, Rajman I, Brauer B, Gumustop B, Pleskow DK. Performance of a fully disposable, digital, single-operator cholangiopancreatoscope. *Endoscopy*. 2017;49(7):651-8.
10. Turowski F, Hugle U, Dormann A, Bechtler M, Jakobs R, Gottschalk U, et al. Diagnostic and therapeutic single-operator cholangiopancreatoscopy with SpyGlassDS: results of a multicenter retrospective cohort study. *Surg Endosc*. 2018;32(9):3981-8.
11. 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.
12. Pereira P, Peixoto A, Andrade P, Macedo G. Peroral cholangiopancreatoscopy with the SpyGlass(R) system: what do we know 10 years later. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017;26(2):165-70.
13. Thaker A, Muthusamy V. The role and utility of cholangioscopy for diagnosing indeterminate biliary strictures. *Gastrointestinal Intervention*; 2017. p. 2-8.

14. Lubbe J, Arnelo U, Lundell L, Swahn F, Tornqvist B, Jonas E, et al. ERCP-guided cholangioscopy using a single-use system: nationwide register-based study of its use in clinical practice. *Endoscopy*. 2015;47(9):802-7.
15. ASGE. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE): Cholangiopancreatography 2016 [Available from: [https://www.asge.org/docs/default-source/education/Technology\\_Reviews/cholangiopancreatography.pdf?sfvrsn=6](https://www.asge.org/docs/default-source/education/Technology_Reviews/cholangiopancreatography.pdf?sfvrsn=6).
16. Tringali A, Lemmers A, Meves V, Terheggen G, Pohl J, Manfredi G, et al. Intraductal biliopancreatic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technology review. *Endoscopy*. 2015;47(8):739-53.
17. NICE. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) -SpyGlass direct visualisation system for diagnostic and therapeutic procedure during endoscopy of the biliary system. 2015 [Available from: <https://www.nice.org.uk/advice/mib21>.
18. CADTH. CADTH Horizon Scanning service: Horizon Scan Roundup 2015 [Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/2015\\_roundup.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/2015_roundup.pdf).
19. MS. Ministério da Saúde: Manual de Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde. 2014 [Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economica.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf).
20. ANS. Dados gerais: beneficiários de planos de saúde no Brasil (2008 -2018) 2018 [Available from: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.

## Apêndice A- Lista de artigos avaliados para a revisão de literatura

n	Autor	Titulo	Resultado
1	Endoscopic oncology	Current Problems in Cancer	não atende PICO
2	French comment on article: Prospective evaluation of bacteremia rates and infectious complications among patients undergoing single-operator choledochoscopy during ERCP	Endoscopy	não atende PICO
3	[French comment on article Performance of a fully disposable, digital, single-operator cholangiopancreatocope1]	Endoscopy	não atende PICO
4	Adler DG, Cox K, Milliken M, Taylor LJ, Loren D, Kowalski T, et al	A large multicenter study analysis of adverse events associated with single operator cholangiopancreatocopy	não atende PICO
5	Adler DG, Verma D, Hilden K, Chadha R, Thomas K	Dye-free wire-guided cannulation of the biliary tree during ERCP is associated with high success and low complication rates: outcomes in a single operator experience of 822 cases	não atende PICO
6	Agcaoglu O, Ozcinar B, Gok AF, Yanar F, Yanar H, Ertekin C, et al	ERCP without radiation during pregnancy in the minimal invasive world	não atende PICO
7	Ahmed S, Schlachter TR, Hong K	Percutaneous Transhepatic Cholangioscopy	não atende PICO
8	Ainsworth AP, Rafaelsen SR, Wamberg PA, Durup J, Pless TK, Mortensen MB	Is there a difference in diagnostic accuracy and clinical impact between endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography?	não atende PICO
9	Alameel T, Bain V, Sandha G	Clinical application of a single-operator direct visualization system improves the diagnostic and therapeutic yield of endoscopic retrograde cholangiopancreatography	não atende - n pequeno
10	Ang TL, Teo EK, Fock KM	Endosonography- vs endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based strategies in the evaluation of suspected common bile duct stones in patients with normal transabdominal imaging	não atende PICO
11	Arnelo U, Siiki A, Swahn F, Segersvard R, Enochsson L, del Chiaro M, et al	Single-operator pancreatoscopy is helpful in the evaluation of suspected intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN)	não atende - n pequeno
12	Arnelo U, von Seth E, Bergquist A	Prospective evaluation of the clinical utility of single-operator peroral cholangioscopy in patients with primary sclerosing cholangitis	está na RS
13	Artifon EL, Kumar A, Eloubeidi MA, Chu A, Halwan B, Sakai P, et al	Prospective randomized trial of EUS versus ERCP-guided common bile duct stone removal: an interim report (with video)	não atende PICO
14	Arvanitakis M, Hookey L, Tessier G, Demetter P, Nagy N, Stellke A, et al	Intraductal optical coherence tomography during endoscopic retrograde cholangiopancreatography for investigation of biliary strictures	não atende PICO

<b>n</b>	<b>Autor</b>	<b>Titulo</b>	<b>Resultado</b>
15	Asioli S, Accinelli G, Pacchioni D, Bussolati G	Diagnosis of biliary tract lesions by histological sectioning of brush bristles as alternative to cytological smearing	não atende PICO
16	Asokkumar R, Tan D, Khor C, Soetikno R	Direct visualization of biliary stricture through a colonoscope in a patient with Roux-en-Y hepaticojejunostomy	não atende PICO
17	Attila T, May GR, Kortan P	Nonsurgical management of an impacted mechanical lithotripter with fractured traction wires: endoscopic intracorporeal electrohydraulic shock wave lithotripsy followed by extra-endoscopic mechanical lithotripsy	não atende PICO
18	Balderramo D, Sendino O, Miquel R, de Miguel CR, Bordas JM, Martinez-Palli G, et al	Prospective evaluation of single-operator peroral cholangioscopy in liver transplant recipients requiring an evaluation of the biliary tract	não atende PICO
19	Berberat P, Friess H, Kashiwagi M, Beger HG, Büchler MW	Diagnosis and staging of pancreatic cancer by positron emission tomography	não atende PICO
20	Bhandari S, Bathini R, Sharma A, Maydeo A	Usefulness of single-operator cholangioscopy-guided laser lithotripsy in patients with Mirizzi syndrome and cystic duct stones: experience at a tertiary care center	não atende PICO
21	Bhat YM, Kochman ML	Novel management of complex hilar biliary strictures with the Spyglass Direct Visualization System (with video)	não atende PICO
22	Boraschi P, Donati F	Postoperative biliary adverse events following orthotopic liver transplantation: Assessment with magnetic resonance cholangiography	não atende PICO
23	Brauer BC, Chen YK, Fukami N, Shah RJ	Single-operator EUS-guided cholangiopancreatography for difficult pancreaticobiliary access (with video)	não atende PICO
24	Brauer BC, Shah RJ	Cholangioscopy in liver disease	não atende PICO
25	Britton I, Dover S, Vallance R	Immediate CT pneumocolon for failed colonoscopy: Comparison with routine pneumocolon	não atende PICO
26	Cafasso DE, Smith RR	Symptomatic cholelithiasis and functional disorders of the biliary tract	não atende PICO
27	Calvo MM, Bujanda L, Calderón A, Heras I, Cabriada JL, Bernal A, et al	Comparison between magnetic resonance cholangiopancreatography and ERCP for evaluation of the pancreatic duct	não atende PICO
28	Castrillón GA, Sastoque Rivera CE, Herrera Toro MN	Clinical usefulness of magnetic resonance cholangiopancreatography	não atende PICO
29	Chandler JE, Lee CM, Babchanik AP, Melville CD, Saunders MD, Seibel EJ	Evaluation of a novel, ultrathin, tip-bending endoscope in a synthetic force-sensing pancreas with comparison to medical guide wires	não atende PICO
30	Chang JH, Lee I, Choi MG, Han SW	Current diagnosis and treatment of benign biliary strictures after living donor liver transplantation	não atende PICO
31	Chang KJ	EUS-guided FNA: The training is moving	não atende PICO
32	Chathadi KV, Chen YK	New Kid on the Block: Development of a Partially Disposable System for Cholangioscopy	não atende PICO
33	Chen RC, Lin KY, Lii JM, Yang MT, Chen WT, Tu HY, et al	MR cholangiopancreatography: Prospective comparison of 3-dimensional turbo spin echo and single-shot turbo spin echo with ERCP	não atende PICO

<b>n</b>	<b>Autor</b>	<b>Titulo</b>	<b>Resultado</b>
34	Chen YK	Pancreatascopy: present and future role	não atende PICO
35	Chen YK	Preclinical characterization of the Spyglass peroral cholangiopancreatascopy system for direct access, visualization, and biopsy	não atende PICO
36	Chen YK, Parsi MA, Binmoeller KF, Hawes RH, Pleskow DK, Slivka A, et al	Single-operator cholangioscopy in patients requiring evaluation of bile duct disease or therapy of biliary stones (with videos)	não atende - está na RS
37	Chen YK, Pleskow DK	SpyGlass single-operator peroral cholangiopancreatascopy system for the diagnosis and therapy of bile-duct disorders: a clinical feasibility study (with video)	está na RS
38	Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, Marmo R	Pancreatic head mass: What can be done? Diagnosis: ERCP and EUS	não atende PICO
39	D'Souza M A, Isaksson B, Lohr M, Enochsson L, Swahn F, Lundell L, et al	The clinicopathological spectrum and management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile duct (IPMN-B)	não atende PICO
40	Dabizzi E, Assef MS, Raimondo M	Diagnostic management of pancreatic cancer	não atende PICO
41	de Moraes MC, Camilo EA, Baptista A, Correia JP	[Supra-ampullary neoplasms of the biliary tract Analysis of 16 cases]	não atende PICO
42	Debongnie JC	Clinical Gastroenterology - News in brief September 2017	não atende PICO
43	Delbeke D, Pinson CW	Pancreatic tumors: Role of imaging in the diagnosis, staging, and treatment	não atende PICO
44	Demehri FR, Alam HB	Evidence-Based Management of Common Gallstone-Related Emergencies	não atende PICO
45	Deprez PH, Garces Duran R, Moreels T, Furneri G, Demma F, Verbeke L, et al	The economic impact of using single-operator cholangioscopy for the treatment of difficult bile duct stones and diagnosis of indeterminate bile duct strictures	não atende PICO
46	Di Mitri R, Mocciaro F	Single-operator holmium laser lithotripsy under direct peroral cholangioscopy using an ultra-slim upper endoscope in a patient with a large stone in the common bile duct	não atende PICO
47	Dickinson RJ, Davies S	Post-ERCP pancreatitis and hyperamylasaemia: the role of operative and patient factors	não atende PICO
48	Domagk D, Wessling J, Conrad B, Fischbach R, Schleicher C, Böcker W, et al	Which imaging modalities should be used for biliary strictures of unknown aetiology? [16]	não atende PICO
49	Draganov PV, Lin T, Chauhan S, Wagh MS, Hou W, Forsmark CE	Prospective evaluation of the clinical utility of ERCP-guided cholangiopancreatascopy with a new direct visualization system	não atende PICO
50	Draganov P, Patel A, Fazal A, Toskes P, Forsmark C	Prospective evaluation of the accuracy of the intraductal secretin stimulation test in the diagnosis of chronic pancreatitis	não atende PICO
51	Dudeja V, Allen PJ	Premalignant cystic neoplasms of the pancreas	não atende PICO

<b>n</b>	<b>Autor</b>	<b>Titulo</b>	<b>Resultado</b>
52	Duman D, Bharmal S, Gaidhane M, Sharaiha R, Kahaleh M	Cholangitis associated with spyglass peroral cholangiopancreatography: a systematic review of the literature	não atende PICO
53	Dumonceau JM, Casco C, Landoni N, Frossard JL, Hadengue A, Pache JC, et al	A new method of biliary sampling for cytopathological examination during endoscopic retrograde cholangiography	não atende PICO
54	Dumonceau JM, Macias Gomez C, Casco C, Genevay M, Marcolongo M, Bongiovanni M, et al	Grasp or brush for biliary sampling at endoscopic retrograde cholangiography? A blinded randomized controlled trial	não atende PICO
55	Dundee PE, Chin-Lenn L, Syme DB, Thomas PR	Outcomes of ERCP: prospective series from a rural centre	não atende PICO
56	El H, II, Shah RJ	Digital single-operator cholangioscopy: fully disposable yet valuable	não atende PICO
57	Erim T, Shiroky J, Pleskow DK	Cholangioscopy: the biliary tree never looked so good! Curr Opin Gastroenterol	não atende PICO
58	Ertan A, Sahin B, Kandilci U, Acikalin T, Cumhur T, Danisoglu V	The mechanism of cholestasis from hepatic hydatid cysts	não atende PICO
59	Eshtiaghpour D, Eysselein VE, Reicher S	Hepatic artery compression of the common hepatic duct: direct visualization by single-operator peroral cholangioscopy	não atende PICO
60	Fahlke J, Ridwelski K, Manger T, Grote R, Lippert H	Diagnostic workup before laparoscopic cholecystectomy - Which diagnostic tools should be used? Hepato-Gastroenterology	não atende PICO
61	Farrell JJ, Bounds BC, Al-Shalabi S, Jacobson BC, Brugge WR, Schapiro RH, et al	Single-operator duodenoscope-assisted cholangioscopy is an effective alternative in the management of choledocholithiasis not removed by conventional methods, including mechanical lithotripsy	não atende PICO
62	Figueira A, Cosentino JEM, Pinto PLSF, Torohara MM, Mattar RAF, Colleoni Neto R, et al	Vantagens e limitações da colangioscopia operatória na cirurgia da coledocolitíase	não atende PICO
63	Fior-Gozlan M, Giovannini D, Rabeyrin M, Mc Leer-Florin A, Laverrière MH, Bichard P	Monocentric study of bile aspiration associated with biliary brushing performed during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in 239 patients with symptomatic biliary stricture	não atende PICO
64	Fishman DS, Tarnasky PR, Patel SN, Raijman I	Management of pancreaticobiliary disease using a new intra-ductal endoscope: the Texas experience	não atende PICO
65	Forster S, Klar E	[Common bile duct stones Diagnostic and therapeutic management]	não atende PICO
66	Fusaroli P, Caletti G	EUS and disease management	não atende PICO
67	Gao YD, Qu YW, Liu HF	Comparison of diagnostic efficacy between CLE, tissue sampling, and CLE combined with tissue sampling for undetermined pancreaticobiliary strictures: a meta-analysis	não atende PICO
68	Geier A, Gartung C, Dietrich CG, Lammert F, Wasmuth HE, Matern S	[Diagnosis of cholestatic disorders]	não atende PICO
69	Ghazale AH, Chari ST, Vege SS	Update on the diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis	não atende PICO

n	Autor	Titulo	Resultado
70	Godbout K, Martel S, Simon M, Lampron N, Delage A	Evaluation of Pulmonary Nodules Using the Spyglass Direct Visualization System Combined With Radial Endobronchial Ultrasound: A Clinical Feasibility Study	não atende PICO
71	Gómez Z MA, Riveros V J, Otero R W	Neoplasia mucinosa papilar de la vía biliar: reporte de caso	não atende PICO
72	Gómez Zuleta M, Gutiérrez O, Jaramillo M	Manejo del cálculo difícil en la vía biliar: Serie de casos	não atende PICO
73	Gomez MA, Besson M, Scotto B, Roger R, Alison D	[MR imaging in the evaluation of blunt pancreatic trauma]	não atende PICO
74	Gu J, Wang D, Huang Y, Lu Y, Peng C	Diagnostic value of combining CA 19-9 and K-ras gene mutation in pancreatic carcinoma: A meta-analysis	não atende PICO
75	Guo T, Qian JM, Yang AM, Li JN, Lu XH	Evaluating the role of imaging methods in the diagnosis of chronic pancreatitis	não atende PICO
76	Gurakar A, Wright H, Camci C, Jaboor N	The application of SpyScope(R) technology in evaluation of pre and post liver transplant biliary problems	não atende PICO
77	Hammerle CW, Haider S, Chung M, Pandey A, Smith I, Kahaleh M, et al	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications in the era of cholangioscopy: is there an increased risk? Dig Liver Dis	não atende PICO
78	Hartman DJ, Slivka A, Giusto DA, Krasinskas AM	Tissue yield and diagnostic efficacy of fluoroscopic and cholangioscopic techniques to assess indeterminate biliary strictures	está na RS
79	Hawramy TA, Saeed KA, Qaradaghy SH, Karboli TA, Nore BF, Bayati NH	Sporadic incidence of Fascioliasis detected during hepatobiliary procedures: a study of 18 patients from Sulaimaniyah governorate	não atende PICO
80	Hekimoglu K, Ustundag Y, Dusak A, Erdem Z, Karademir B, Aydemir S, et al	MRCP vs ERCP in the evaluation of biliary pathologies: Review of current literature	não atende PICO
81	Heredia Jarero N, Gómez del Campo A, Alcántara Peraza A, Palacios Montesinos M, Garza Gracia FS	Colangioscopia percutánea: informe de cinco estudios	não atende PICO
82	Herfarth H	Laboratory, endoscopy and new imaging: What is the current state of diagnosis in chronic inflammatory bowel disease?	não atende PICO
83	Hill SK, Bhalla C, Thomson A	Risk of bacterial colonization of pancreatic stents used in endoscopic retrograde cholangiopancreatography	não atende PICO
84	Hoffman A, Rey JW, Kiesslich R	Single operator choledochoscopy and its role in daily endoscopy routine	não atende PICO
85	Hossary SH, Zytoon AA, Eid M, Hamed A, Sharaan M, Ebrahim AAEM	MR Cholangiopancreatography of the Pancreas and Biliary System: A Review of the Current Applications	não atende PICO
86	Hurtado Andrade H, Harp Iturribarria LA, Llamas Meade LD	Valor de la colangioscopia transoperativa en la prevención de litiasis residual	não atende PICO
87	Husing-Kabar A, Heinzow HS, Schmidt HH, Stenger C, Gerth HU, Pohlen M, et al	Single-operator cholangioscopy for biliary complications in liver transplant recipients	não atende PICO
88	Iiboshi T, Hanada K, Fukuda T, Yonehara S, Sasaki T, Chayama K	Value of cytodiagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer: Establishing a new method for the early detection of pancreatic carcinoma in situ	não atende PICO



<b>n</b>	<b>Autor</b>	<b>Titulo</b>	<b>Resultado</b>
89	Imanishi M, Ogura T, Kurisu Y, Onda S, Takagi W, Okuda A, et al	A feasibility study of digital single-operator cholangioscopy for diagnostic and therapeutic procedure (with videos)	não atende PICO
90	Iqbal S, Stevens PD	Cholangiopancreatography for Targeted Biopsies of the Bile and Pancreatic Ducts	não atende PICO
91	Ishida Y, Itoi T, Okabe Y	Types of Peroral Cholangioscopy: How to Choose the Most Suitable Type of Cholangioscopy	não atende PICO
92	Ito K, Igarashi Y, Okano N, Mimura T, Kishimoto Y, Hara S, et al	Efficacy of combined endoscopic lithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy, and additional electrohydraulic lithotripsy using the SpyGlass direct visualization system or X-ray guided EHL as needed, for pancreatic lithiasis	não atende PICO
93	Jabłońska A, Smoczyński M	Brush cytology in the diagnosis of pancreatobiliary strictures	não atende PICO
94	Jakobs R, Pereira-Lima JC, Schuch AW, Pereira-Lima LF, Eickhoff A, Riemann JF	Endoscopic laser lithotripsy for complicated bile duct stones: is cholangioscopic guidance necessary? Arq Gastroenterol	não atende PICO
95	Judah JR, Draganov PV	Intraductal biliary and pancreatic endoscopy: an expanding scope of possibility	não atende PICO
96	Kahaleh M, Turner BG, Bezak K, Sharaiha RZ, Sarkaria S, Lieberman M, et al	Probe-based confocal laser endomicroscopy in the pancreatic duct provides direct visualization of ductal structures and aids in clinical management	não atende PICO
97	Kalaitzakis E, Sturgess R, Kaltsidis H, Oppong K, Lekharaju V, Bergenzaun P, et al	Diagnostic utility of single-user peroral cholangioscopy in sclerosing cholangitis	está na RS
98	Kalaitzakis E, Webster GJ	Endoscopic diagnosis of biliary tract disease	não atende PICO
99	Kalaitzakis E, Webster GJ, Oppong KW, Kallis Y, Vlavianos P, Huggett M, et al	Diagnostic and therapeutic utility of single-operator peroral cholangioscopy for indeterminate biliary lesions and bile duct stones	está na RS
100	Kats J, Kraai M, Dijkstra AJ, Koster K, Ter Borg F, Hazenberg HJA, et al	Magnetic resonance cholangiopancreatography as a diagnostic tool for common bile duct stones: A comparison with ERCP and clinical follow-up	não atende PICO
101	Katsinelos P, Katsiba D, Evgenidis N	The use of guidewires in diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)	não atende PICO
102	Kawakubo K, Isayama H, Sasahira N, Kogure H, Takahara N, Miyabayashi K, et al	Clinical utility of single-operator cholangiopancreatography using a SpyGlass probe through an endoscopic retrograde cholangiopancreatography catheter	não atende PICO
103	Kawakubo K, Isayama H, Tsujino T, Nakai Y, Sasahira N, Kogure H, et al	Peroral cholangioscopy in a patient with a Billroth II gastrectomy using the SpyGlass Direct Visualization System	não atende PICO
104	Kawashima H, Hirooka Y, Itoh A, Hashimoto S, Itoh T, Hara K, et al	Use of color Doppler ultrasonography in the diagnosis of anomalous connection in pancreatobiliary disease	não atende PICO
105	Kazemi P, Amiri N, Lam E, Telford J, Enns R	Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients presenting with pancreatic abnormalities	não atende PICO

<b>n</b>	<b>Autor</b>	<b>Titulo</b>	<b>Resultado</b>
106	Keane MG, Marlow NJ, Pereira SP	Novel endoscopic approaches in the diagnosis and management of biliary strictures	não atende PICO
107	Keane MG, Shah A, Pereira SP, Joshi D	Novel biomarkers and endoscopic techniques for diagnosing pancreaticobiliary malignancy	não atende PICO
108	Keegan M, Theyventhiran R, Kench J, Farrell E, Saxena P, Kaffes A	The ideal technique for processing SpyBite™ tissue specimens: a prospective, single-blinded, pilot study of histology and cytology techniques	não atende PICO
109	Khuroo MS, Zargar SA	Biliary ascariasis A common cause of biliary and pancreatic disease in an endemic area	não atende PICO
110	Kim TH, Chang JH, Lee HJ, Kim JA, Lim YS, Kim CW, et al	mRNA expression of CDH3, IGF2BP3, and BIRC5 in biliary brush cytology specimens is a useful adjunctive tool of cytology for the diagnosis of malignant biliary stricture	não atende PICO
111	Kinner S, Dechêne A, Paul A, Umutlu L, Ladd SC, Dechêne EMD, et al	Detection of biliary stenoses in patients after liver transplantation: Is there a different diagnostic accuracy of MRCP depending on the type of biliary anastomosis? European Journal of Radiology	não atende PICO
112	Kodama T, Tatsumi Y, Sato H, Imamura Y, Koshitani T, Abe M, et al	Initial experience with a new peroral electronic pancreatoscope with an accessory channel	não atende PICO
113	Kohut M, Nowakowska-Duława E, Marek T, Kaczor R, Nowak A	Accuracy of linear endoscopic ultrasonography in the evaluation of patients with suspected common bile duct stones	não atende PICO
114	Kumar N, Thompson CC	A novel method for endoscopic perforation management by using abdominal exploration and full-thickness sutured closure	não atende PICO
115	Kurihara T, Yasuda I, Isayama H, Tsuyuguchi T, Yamaguchi T, Kawabe K, et al	Diagnostic and therapeutic single-operator cholangiopancreatography in biliopancreatic diseases: Prospective multicenter study in Japan	atende
116	Kwon CI, Sherman S	Large impacted pancreatic stone removed with single-operator pancreatoscopy and electrohydraulic lithotripsy	não atende PICO
117	Laing ADP, Gibson RN	Magnetic resonance cholangiopancreatography	não atende PICO
118	Laleman W, Verraes K, Van Steenberghe W, Cassiman D, Nevens F, Van der Merwe S, et al	Usefulness of the single-operator cholangioscopy system SpyGlass in biliary disease: a single-center prospective cohort study and aggregated review	não atende - n pequeno
119	Landaeta J, Dias C, Paternina R, Tempestini O, Caraballo D	Experiencia colangioscopia peroral monoperador (SPYGLASS) en patología biliar en un centro privado de tercer nivel en Venezuela	não atende PICO
120	Landaeta J, Rodríguez M, Dias C, Corredor L, Esquerre I, Manuitt J, et al	Colangioscopia peroral mono operador (Spyglass): experiencia preliminar en el Hospital Vargas de Caracas, Caracas, Venezuela	não atende PICO
121	Lee JK, Kim TK, Byun JH, Kim AY, Ha HK, Kim PN, et al	Diagnosis of intrahepatic and common duct stones: Combined unenhanced and contrast-enhanced helical CT in 1090 patients	não atende PICO
122	Lee YN, Moon JH, Choi HJ, Kim HK, Choi SY, Choi MH, et al	Diagnostic approach using ERCP-guided transpapillary forceps biopsy or EUS-guided fine-needle aspiration biopsy according to the nature of stricture segment for patients with suspected malignant biliary stricture	não atende PICO

<b>n</b>	<b>Autor</b>	<b>Titulo</b>	<b>Resultado</b>
123	Lee YN, Moon JH, Choi HJ, Kim HK, Lee HW, Lee TH, et al	Tissue acquisition for diagnosis of biliary strictures using peroral cholangioscopy or endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration	não atende PICO
124	Lee YN, Moon JH, Maydeo A, Ramchandani M, Itoi T, Rerknimitr R, et al	Procedural success and Impact on patient management of single operator cholangioscopy using SpyGlassTM/SpyGlassTM DS-Interim results from a large multi-national registry	não atende PICO
125	Lehman GA	Role of ERCP and other endoscopic modalities in chronic pancreatitis	não atende PICO
126	Lenze F, Bokemeyer A, Gross D, Nowacki T, Bettenworth D, Ullerich H	Safety, diagnostic accuracy and therapeutic efficacy of digital single-operator cholangioscopy	não atende - n pequeno
127	Li M, Wu H, Wei S	New-style laparoscope and endoscope cooperative gallbladder-preserving surgery for polyps	não atende PICO
128	Li QY, Pan L, Ling Q, He JD, Zhang LX, Zheng SS	Single-operator wire-guided cannulation technique enables easier cannulation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography	não atende PICO
129	Lindberg B, Arnelo U, Bergquist A, Thörne A, Hjerpe A, Granqvist S, et al	Diagnosis of biliary strictures in conjunction with endoscopic retrograde cholangiopancreatography, with special reference to patients with primary sclerosing cholangitis	não atende PICO
130	Lubbe J, Arnelo U, Lundell L, Swahn F, Tornqvist B, Jonas E, et al	ERCP-guided cholangioscopy using a single-use system: nationwide register-based study of its use in clinical practice	não atende PICO
131	Majeed A, Castedal M, Arnelo U, Soderdahl G, Bergquist A, Said K	Optimizing the detection of biliary dysplasia in primary sclerosing cholangitis before liver transplantation	não atende PICO
132	Manta R, Frazzoni M, Conigliaro R, Maccio L, Melotti G, Dabizzi E, et al	SpyGlass single-operator peroral cholangioscopy in the evaluation of indeterminate biliary lesions: a single-center, prospective, cohort study	está na RS
133	Manta R, Frazzoni M, Conigliaro R, Maccio L, Melotti G, Dabizzi E, et al	SpyGlass single-operator peroral cholangioscopy in the evaluation of indeterminate biliary lesions: a single-center, prospective, cohort study	não atende PICO
134	Mariani A	Is secretin magnetic resonance cholangio-pancreatography an effective guide for a diagnostic and/or therapeutic flow-chart in acute recurrent pancreatitis?	não atende PICO
135	Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, et al	Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study	não atende PICO
136	Maydeo A, Kwek BE, Bhandari S, Bapat M, Dhir V	Single-operator cholangioscopy-guided laser lithotripsy in patients with difficult biliary and pancreatic ductal stones (with videos)	não atende PICO
137	Mehmood S, Loya A, Yusuf MA	Biliary Brush Cytology Revisited	não atende PICO
138	Meining A, Chen YK, Pleskow D, Stevens P, Shah RJ, Chuttani R, et al	Direct visualization of indeterminate pancreaticobiliary strictures with probe-based confocal laser endomicroscopy: a multicenter experience	não atende PICO
139	Melani EF	Advanced diagnostic tools: Virtual colonoscopy	não atende PICO
140	Mellemgaard F, Strandby RB, Blockmann J, Kofoed SC, Svendsen LB, Achiam MP	Single-operator cholangioscopy is useful for visual assessment of bile duct pathology	não atende PICO

<b>n</b>	<b>Autor</b>	<b>Titulo</b>	<b>Resultado</b>
141	Mitchell RM, Grimm IS	ERCP radiology basics	não atende PICO
142	Mizrahi M, Khoury T, Wang Y, Cohen J, Sheridan J, Chuttani R, et al	"Apple Far from the Tree": comparative effectiveness of fiberoptic single-operator cholangiopancreatography (FSOCP) and digital SOCP (DSOCP)	não atende PICO
143	Monga A, Ramchandani M, Reddy DN	Per-oral cholangioscopy	não atende PICO
144	Moon JH, Choi HJ, Lee YN	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography	não atende PICO
145	Morganti AG, Brizi MG, Macchia G, Sallustio G, Costamagna G, Alfieri S, et al	The prognostic effect of clinical staging in pancreatic adenocarcinoma	não atende PICO
146	Mou S, Waxman I, Chennat J	Peroral cholangioscopy in Roux-en-Y hepaticojejunostomy anatomy by using the SpyGlass Direct Visualization System (with video)	não atende PICO
147	Moura EG, Franzini T, Moura RN, Carneiro FO, Artifon EL, Sakai P	Cholangioscopy in bile duct disease: a case series	não atende PICO
148	Moura EGHd, Franzini T, Moura RN, Carneiro FOAA, Artifon ELdA, Sakai P	CHOLANGIOSCOPY IN BILE DUCT DISEASE: a case series	não atende PICO
149	Moyana TN, Xiang J	The impact of endoscopic technology on gastrointestinal pathology	não atende PICO
150	Nagayoshi Y, Aso T, Ohtsuka T, Kono H, Ideno N, Igarashi H, et al	Peroral pancreatoscopy using the SpyGlass system for the assessment of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas	não atende - n pequeno
151	Nascimento S, Murray W, Wilson P	Computed tomography intravenous cholangiography	não atende PICO
152	Navaneethan U, Hasan MK, Kommaraju K, Zhu X, Hebert-Magee S, Hawes RH, et al	Digital, single-operator cholangiopancreatography in the diagnosis and management of pancreatobiliary disorders: a multicenter clinical experience (with video)	não atende - n pequeno
153	Navaneethan U, Hasan MK, Lourdusamy V, Njei B, Varadarajulu S, Hawes RH	Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review	atende
154	Nct	Endoscopic Treatment of Difficult Bile Duct Stones: spyglass + EHL x Balloon Dilation of the Papilla	não atende PICO
155	Nguyen NQ	Application of per oral cholangiopancreatography in pancreatobiliary diseases	não atende PICO
156	Njei B, McCarty TR, Varadarajulu S, Navaneethan U	Systematic review with meta-analysis: endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based modalities for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis	atende
157	Njei B, McCarty TR, Varadarajulu S, Navaneethan U	Cost utility of ERCP-based modalities for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis	não atende PICO
158	Nourani S, Haber G	Cholangiopancreatography: a comprehensive review	não atende PICO
159	Ogura T, Imanishi M, Kurisu Y, Onda S, Sano T, Takagi W, et al	Prospective evaluation of digital single-operator cholangioscope for diagnostic and therapeutic procedures (with videos)	não atende - n pequeno

n	Autor	Titulo	Resultado
160	Ogura T, Onda S, Takeuchi T, Fukunishi S, Higuchi K	Transduodenal necrosectomy for acute cholecystitis with the use of a novel single-operator cholangioscope	não atende PICO
161	Ogura T, Takagi W, Kurisu Y, Higuchi K	Technical tips for peroral transluminal cholangioscopy using novel single-operator cholangioscope (with videos)	não atende PICO
162	Ogura T, Takagi W, Onda S, Sano T, Higuchi K	Intraductal necrosectomy for pancreatic walled-off necrosis using novel single-operator pancreatoscope	não atende PICO
163	Okuda A, Ogura T, Miyano A, Nishioka N, Imanishi M, Takagi W, et al	Prospective evaluation of digital singleoperator cholangioscope for diagnostic and therapeutic procedures	não atende PICO
164	Ospina Nieto J, Raijman I, Velasco B	Spyglass, ¿es real y útil en nuestro medio? Rev colomb gastroenterol	não atende PICO
165	Palazzo L, O'Toole D	Biliary stones: Including acute biliary pancreatitis	não atende PICO
166	Pan S, Guo Q	Endoscopic ultrasonography versus magnetic resonance cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis: Comments from the radiologists'	não atende PICO
167	Parbhu SK, Siddiqui AA, Murphy M, Noor A, Taylor LJ, Mills A, et al	Efficacy, Safety, and Outcomes of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography With Per-Oral Pancreatoscopy: A Multicenter Experience	não atende PICO
168	Park DH, Jang JW, Lee SS, Seo DW, Lee SK, Kim MH	EUS-guided biliary drainage with transluminal stenting after failed ERCP: predictors of adverse events and long-term results	não atende PICO
169	Park DH, Jeong SU, Lee BU, Lee SS, Seo DW, Lee SK, et al	Prospective evaluation of a treatment algorithm with enhanced guidewire manipulation protocol for EUS-guided biliary drainage after failed ERCP (with video)	não atende PICO
170	Parsi MA, Stevens T, Bhatt A, Jang S, Vargo JJ	Digital, Catheter-Based Single-Operator Cholangiopancreatoscopes: Can Pancreatoscopy and Cholangioscopy Become Routine Procedures?	não atende PICO
171	Pascher A, Neuhaus P	Biliary complications after deceased-donor orthotopic liver transplantation	não atende PICO
172	Patel SN, Rosenkranz L, Hooks B, Tarnasky PR, Raijman I, Fishman DS, et al	Holmium-yttrium aluminum garnet laser lithotripsy in the treatment of biliary calculi using single-operator cholangioscopy: a multicenter experience (with video)	não atende PICO
173	Pennazio M	Small-bowel endoscopy	não atende PICO
174	Pereira P, Peixoto A, Andrade P, Macedo G	Peroral cholangiopancreatography with the SpyGlass(R) system: what do we know 10 years later	não atende PICO
175	Pereira P, Vilas-Boas F, Peixoto A, Andrade P, Lopes J, Macedo G	How SpyGlass May Impact Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Practice and Patient Management	não atende PICO
176	Petersen C, Meier PN, Schneider A, Turowski C, Pfister ED, Manns MP, et al	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography prior to explorative laparotomy avoids unnecessary surgery in patients suspected for biliary atresia	não atende PICO

<b>n</b>	<b>Autor</b>	<b>Titulo</b>	<b>Resultado</b>
177	Pohl J, Blancas JM, Cave D, Choi KY, Delvaux M, Ell C, et al	Consensus report of the 2nd International Conference on Double Balloon Endoscopy	não atende PICO
178	Puapatanakul P, Prueksapanich P, Towannang P, Angsuwatcharakon P, Rerknimitr R, Kanjanabuch T	Transcatheter Examination of the Peritoneal Dialysis Catheter with the SpyGlass Direct Visualization System: A New Aid in Diagnosis and Salvation of Ultrafiltration Failure from Partial Catheter Obstruction	não atende PICO
179	Rabl H	Injuries to the duodenum and pancreas	não atende PICO
180	Raijman I	Choledochoscopy/cholangioscopy	não atende PICO
181	Ramchandani M, Nageshwar Reddy D, Lakhtakia S, Gupta R, Tandan M, Rao GV	Role of single-operator per-oral cholangioscopy and intraductal US in assessment of portal biliopathy (with videos)	não atende PICO
182	Ramchandani M, Reddy DN, Gupta R, Lakhtakia S, Tandan M, Darisetty S, et al	Role of single-operator peroral cholangioscopy in the diagnosis of indeterminate biliary lesions: a single-center, prospective study	está na RS
183	Ramírez Solís ME, Hernández Guerrero A, de la Mora Levy JG, Alonso Lárraga JO	Single operator cholangioscopy using a comprehensive diagnostic approach in undetermined obstructive jaundice Initial experience in México	não atende - n pequeno
184	Rauws EAJ, Kloek JJ, Gouma DJ, Van Gulik TM	Staging of cholangiocarcinoma: The role of endoscopy	não atende PICO
185	Reavis KM, Melvin WS	Advanced endoscopic technologies	não atende PICO
186	Reitz S, Slam K, Chambers LW	Biliary, pancreatic, and hepatic imaging for the general surgeon	não atende PICO
187	Restrepo JI, Vélez JP, Lince LF, Ramírez N	Tratamiento del paciente con sospecha de coledocolitiasis: contribución de la colangioscopia flexible	não atende PICO
188	Risanger LI, Pedersen FM, Laursen SB	[Peroral cholangioscopy]	não atende PICO
189	Roberts KE, Panait L, Duffy AJ, Jamidar PA, Bell RL	Laparoscopic-assisted transgastric endoscopy: current indications and future implications	não atende PICO
190	Robles-Medrand C, Soria M, Valero M, Puga M, Alvarado H, Ospina J, et al	Proposal of a macroscopic classification for tissular lesions of the bile duct detected during per oral cholangioscopy (POCS)	não atende PICO
191	Robles-Medrand C, Soria-Alcivar M, Valero M, Puga-Tejada M, Oleas R, Alvarado-Escobar H, et al	Proposal of a macroscopic classification for tissular lesions of the bile duct detected during peroral cholangioscopy (POCS)	não atende PICO
192	Rösch T, Hofrichter K, Frimberger E, Meining A, Born P, Weigert N, et al	ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? A prospective comparative study	não atende PICO
193	Rosch T, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, et al	Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis	não atende PICO
194	Ross AS, Kozarek RA	Cholangioscopy: where are we now? Curr Opin Gastroenterol	não atende PICO
195	Roth JJ, Mann BD, Gerhard C, Kerstein MD	Modification of a choledochoscope for extraction of difficult biliary stones	não atende PICO
196	Rückert F, Brussig T, Kuhn M, Kersting S, Bunk A, Hunger M, et al	Malignancy in chronic pancreatitis: Analysis of diagnostic procedures and proposal of a clinical algorithm	não atende PICO

<b>n</b>	<b>Autor</b>	<b>Titulo</b>	<b>Resultado</b>
197	Saad WEA, Ginat D	Computed Tomography and Magnetic Resonance Cholangiography	não atende PICO
198	Sánchez Ismayel A, Rodriguez O, Sánchez R, Benítez G, Bellorín O, Paredes J	Colangioscopia intraoperatoria en el manejo de cálculos biliares intrahepáticos	não atende PICO
199	Sangfelt P, Sundin A, Wanders A, Rasmussen I, Karlson BM, Bergquist A, et al	Monitoring dominant strictures in primary sclerosing cholangitis with brush cytology and FDG-PET	não atende PICO
200	Santi EG, Ong-Go A, Wong S, Ismael A	Accuracy of bile duct brushing and forceps biopsy in the evaluation of biliary strictures	não atende PICO
201	Savides TJ	Endosonography: New developments	não atende PICO
202	Schmidt S, Chevallier P, Novellas S, Gelsi E, Vanbiervliet G, Tran A, et al	Choledocholithiasis: Repetitive thick-slab single-shot projection magnetic resonance cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasonography	não atende PICO
203	Schöfl R, Haefner M	Diagnostic cholangiopancreatography	não atende PICO
204	Sealock RJ, Patel K	AIDS cholangiopathy visualized by single-operator cholangioscopy	não atende PICO
205	Seelhoff A, Schumacher B, Neuhaus H	Single operator peroral cholangioscopic guided therapy of bile duct stones	não atende PICO
206	Sethi A, Doukides T, Sejpal DV, Pleskow DK, Slivka A, Adler DG, et al	Interobserver agreement for single operator choledochoscopy imaging: can we do better?	não atende PICO
207	Sethi A, Widmer J, Shah NL, Pleskow DK, Edmundowicz SA, Sejpal DV, et al	Interobserver agreement for evaluation of imaging with single operator choledochoscopy: what are we looking at?	não atende PICO
208	Shah JN, Marson F, Weilert F, Bhat YM, Nguyen-Tang T, Shaw RE, et al	Single-operator, single-session EUS-guided antegrade cholangiopancreatography in failed ERCP or inaccessible papilla	não atende PICO
209	Shah RJ	Innovations in Intraductal Endoscopy: Cholangioscopy and Pancreatocopy	não atende PICO
210	Shah RJ, Neuhaus H, Parsi M, Reddy DN, Pleskow DK	Randomized study of digital single-operator cholangioscope compared to fiberoptic single-operator cholangioscope in a novel cholangioscopy bench model	não atende PICO
211	Shah RJ, Raijman I, Brauer B, Gumustop B, Pleskow DK	Performance of a fully disposable, digital, single-operator cholangiopancreatocopy	atende
212	Sharma H, Bird G	Endoscopic management of postcholecystectomy biliary leaks	não atende PICO
213	Sherman S, Lehman GA	Sphincter of Oddi dysfunction: Diagnosis and treatment	não atende PICO
214	Shimamoto T, Tani M, Kawai M, Hirono S, Ina S, Miyazawa M, et al	MUC1 is a useful molecular marker for malignant intraductal papillary mucinous neoplasms in pancreatic juice obtained from endoscopic retrograde pancreatography	não atende PICO
215	Shimatani M, Takaoka M, Ikeura T, Mitsuyama T, Kato K, Okazaki K	Rendezvous technique: double-balloon endoscopy and SpyGlass direct visualization system in a patient with severe stenosis of a choledochojunal anastomosis	não atende PICO

<b>n</b>	<b>Autor</b>	<b>Titulo</b>	<b>Resultado</b>
216	Siddique I, Galati J, Ankoma-Sey V, Wood RP, Ozaki C, Monsour H, et al	The role of choledochoscopy in the diagnosis and management of biliary tract diseases	não atende PICO
217	Siddiqui AA, Mehendiratta V, Jackson W, Loren DE, Kowalski TE, Eloubeidi MA	Identification of cholangiocarcinoma by using the Spyglass Spyscope system for peroral cholangioscopy and biopsy collection	está na RS
218	Siddiqui AR, Niaz SK	Needle knife papillotomy for cannulating difficult papilla; two years experience	não atende PICO
219	Siiki A, Rinta-Kiikka I, Koivisto T, Vasama K, Sand J, Laukkanen J	Spyglass single-operator peroral cholangioscopy seems promising in the evaluation of primary sclerosing cholangitis-related biliary strictures	não atende PICO
220	Singh A, Gelrud A, Agarwal B	Biliary strictures: diagnostic considerations and approach	não atende PICO
221	Singh A, Siddiqui UD	The Role of Endoscopy in the Diagnosis and Management of Cholangiocarcinoma	não atende PICO
222	Sonavane SK, Menias CO	Imaging Biliary Strictures-A Pictorial Review	não atende PICO
223	Spanos CP, Syrakos T	Bile leaks from the duct of Luschka (subvesical duct): a review	não atende PICO
224	Spinelli P, Schiavo M, Schicchi AA	[Endoscopy in the diagnosis and staging of pancreatic cancer]	não atende PICO
225	Stawicki SP, Schwab CW	Pancreatic trauma: demographics, diagnosis, and management	não atende PICO
226	Steele IL, Levy C, Lindor KD	Primary sclerosing cholangitis - Approach to diagnosis	não atende PICO
227	Sun X, Zhou Z, Tian J, Wang Z, Huang Q, Fan K, et al	Is single-operator peroral cholangioscopy a useful tool for the diagnosis of indeterminate biliary lesion? A systematic review and meta-analysis	atende
228	Sung KF, Chu YY, Liu NJ, Hung CF, Chen TC, Chen JS, et al	Direct peroral cholangioscopy and pancreatoscopy for diagnosis of a pancreatobiliary fistula caused by an intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a case report	não atende PICO
229	Tabata T, Kamisawa T, Kuruma S, Chiba K, Iwasaki S, Kuwata G, et al	Capability and limitations of recent diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis	não atende PICO
230	Talreja JP, DeGaetani M, Sauer BG, Kahaleh M	Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: contribution of single operator cholangioscopy for targeted treatment	não atende PICO
231	Tanaka SA, McKee JD, Conway WC	Intracystic Biopsy and Diagnosis of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm via SpyGlass Pancreatoscopy	não atende PICO
232	Tang SJ, Singh S	Multimedia article Sphincterotome stricturoplasty for long ampullary stenoses and benign biliary strictures (with video)	não atende PICO
233	Tannuri U, Pessoa JH, Sakane PT, Goncalves ME, Bedoni F	[Biliary tract dilatation and abnormal choledocho-pancreatic ductal junction in children]	não atende PICO
234	Teplick SK, Flick P, Brandon JC	Transhepatic cholangiography in patients with suspected biliary disease and nondilated intrahepatic bile ducts	não atende PICO
235	Terheggen G, Neuhaus H	New options of cholangioscopy	não atende PICO



<b>n</b>	<b>Autor</b>	<b>Titulo</b>	<b>Resultado</b>
236	Theodoropoulou A, Vardas E, Voudoukis E, Tavernaraki A, Tribonias G, Konstantinidis K, et al	SpyGlass Direct Visualization System facilitated management of iatrogenic biliary stricture: a novel approach in difficult cannulation	não atende PICO
237	Thompson CC, Kelsey PB	Duodenoscope assisted cholangiopancreatography: a review of clinical applications	não atende PICO
238	Thosani N, Zubarik RS, Kochar R, Kothari S, Sardana N, Nguyen T, et al	Prospective evaluation of bacteremia rates and infectious complications among patients undergoing single-operator choledochoscopy during ERCP	não atende PICO
239	Tischendorf JJW, Krüger M, Trautwein C, Duckstein N, Schneider A, Manns MP, et al	Cholangioscopic characterization of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis	não atende PICO
240	Toppi J, Johnson MA, Page P, Fox A	Analysis of mri utilization for investigation for choledocholithiasis	não atende PICO
241	Torre Bravo Adl, Bermúdez Ruiz H, Benavides Benalcázar E	La colangioscopia percutánea en la extracción de los cálculos residuales	não atende PICO
242	Torrealba M, Berzosa M, Raijman I	Single-operator cholangioscopy for the diagnosis of bile duct lymphoma: a case report and brief review of the literature	não atende PICO
243	Treem WR, Grant EE, Barth KH, Kremers PW	Ultrasound guided percutaneous cholecystocholangiography for early differentiation of cholestatic liver disease in infants	não atende PICO
244	Trikudanathan G, Arain MA, Attam R, Freeman ML	Advances in the endoscopic management of common bile duct stones	não atende PICO
245	Tse F, Barkun JS, Barkun AN	The elective evaluation of patients with suspected choledocholithiasis undergoing laparoscopic cholecystectomy	não atende PICO
246	Tsitouridis I, Lazaraki G, Papastergiou C, Pagalos E, Germanidis G	Low conjunction of the cystic duct with the common bile duct: Does it correlate with the formation of common bile duct stones?	não atende PICO
247	Tsuyuguchi T, Fukuda Y, Saisho H	Peroral cholangioscopy for the diagnosis and treatment of biliary diseases	não atende PICO
248	Turner MA	The role of US and CT in pancreatitis	não atende PICO
249	Turowski F, Hugle U, Dormann A, Bechtler M, Jakobs R, Gottschalk U, et al	Diagnostic and therapeutic single-operator cholangiopancreatography with SpyGlassDS: results of a multicenter retrospective cohort study	atende
250	Uno Y, Nagaoka Y, Okuda K, Kamishima Y, Ohkuro S, Shimokuni T, et al	[Peroral direct cholangioscopy for diagnosis and treatment]	não atende PICO
251	Varadarajulu S, Bang JY, Hasan MK, Navaneethan U, Hawes R, Hebert-Magee S	Improving the diagnostic yield of single-operator cholangioscopy-guided biopsy of indeterminate biliary strictures: ROSE to the rescue? (with video)	não atende PICO
252	Vargas AL, Freddy R, Freire L, Alburquerque M, Figa M, Miro P, et al	Pediatric biopsy forceps vs spybite forceps comparison at the diagnosis of biliary strictures: a randomized study	não atende PICO
253	Varghese JC, Masterson A, Lee MJ	Value of MR pancreatography in the evaluation of patients with chronic pancreatitis	não atende PICO
254	Vasilieva LE, Papadimitriou SI, Dourakis SP	Modern diagnostic approaches to cholangiocarcinoma	não atende PICO
255	Verma D, Gostout CJ, Petersen BT, Levy MJ, Baron TH, Adler DG	Establishing a true assessment of endoscopic competence in ERCP during training and beyond: a single-operator learning curve for deep biliary cannulation in patients with native papillary anatomy	não atende PICO

<b>n</b>	<b>Autor</b>	<b>Titulo</b>	<b>Resultado</b>
256	Victor DW, Sherman S, Karakan T, Khashab MA	Current endoscopic approach to indeterminate biliary strictures	não atende PICO
257	Voaklander R, Kim E, Brown WH, Kasmin FE, Siegel JH	An Overview of the Evolution of Direct Cholangioscopy Techniques for Diagnosis and Therapy	não atende PICO
258	Wani S, Shah RJ	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography biliary tissue sampling	não atende PICO
259	Weber A, Schmid RM, Prinz C	Diagnostic approaches for cholangiocarcinoma	não atende PICO
260	Wehrmann T, Riphaus A, Martchenko K, Kokabpick S, Pauka H, Stergiou N, et al	Intraductal ultrasonography in the diagnosis of Mirizzi syndrome	não atende PICO
261	Weickert U, Jakobs R, Riemann JF	Diagnostic laparoscopy	não atende PICO
262	Williamson JB, Draganov PV	The usefulness of SpyGlass choledochoscopy in the diagnosis and treatment of biliary disorders	não atende PICO
263	Woo YS, Lee JK, Oh SH, Kim MJ, Jung JG, Lee KH, et al	Role of SpyGlass peroral cholangioscopy in the evaluation of indeterminate biliary lesions	está na RS
264	Wright H, Sharma S, Gurakar A, Sebastian A, Kohli V, Jabbour N	Management of biliary stricture guided by the Spyglass Direct Visualization System in a liver transplant recipient: an innovative approach	não atende PICO
265	Wu W, Faigel DO, Sun G, Yang Y	Non-radiation endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of choledocholithiasis during pregnancy	não atende PICO
266	Yamaguchi K	Early bile duct carcinoma	não atende PICO
267	Yang HJ, Kim JH, Chun JY, Kim SJ, Lee SH, Kim H, et al	A case of adenocarcinoma in situ of the distal common bile duct diagnosed by percutaneous transhepatic cholangioscopy	não atende PICO
268	Yasuda I, Itoi T	Recent advances in endoscopic management of difficult bile duct stones	não atende PICO
269	Yoon WJ, Brugge WR	Endoscopic evaluation of bile duct strictures	não atende PICO
270	Yu CY, Patel S, Buxbaum J	Direct visualization of IgG4-related cholangiopathy	não atende PICO
271	Zulli C, Sica M, Caruso A, Conigliaro RL, Manta R	A rare case of biliary tract stenosis caused by intraductal varices diagnosed by single-operator per-oral cholangioscopy	não atende PICO

