



# Litotripsia guiada por colangioscopia vs. terapias convencionais no tratamento da litíase biliar complexa: revisão sistemática e metanálise

*Cholangioscopy-guided lithotripsy vs. conventional therapy for complex bile duct stones: a systematic review and meta-analysis*

Facundo **GALETTI**<sup>1</sup>, Diogo Turiani Hourneaux de **MOURA**<sup>1,2</sup>, Igor Braga **RIBEIRO**<sup>1</sup>, Mateus Pereira **FUNARI**<sup>1</sup>, Martin **CORONEL**<sup>1</sup>, Amit H. **SACHDE**<sup>2</sup>, Vitor Ottoboni **BRUNALDI**<sup>1</sup>, Tomazo Prince **FRANZINI**<sup>1</sup>, Wanderley Marques **BERNARDO**<sup>1</sup>, Eduardo Guimarães Hourneaux de **MOURA**<sup>1</sup>

**RESUMO – Introdução:** A remoção endoscópica das litíases do ducto biliar comum tem alta taxa de sucesso variando de 85% a 95%. Litíases do ducto biliar >15 mm são difíceis e frequentemente requerem litotripsia. A colangioscopia peroral permite litotripsia com taxas de sucesso semelhantes. **Objetivo:** Determinar a eficácia e segurança da litotripsia guiada por colangioscopia no tratamento de litíases biliares difíceis em comparação à terapias convencionais guiadas por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica. **Método:** Pesquisa na Medline, Embase, Cochrane Central, Lilacs/Bireme de estudos avaliando a eficácia da colangioscopia na remoção de cálculos biliares difíceis. Duas análises foram realizadas separadamente, uma incluiu ensaios clínicos randomizados (ECR) e outros estudos observacionais. **Resultados:** Quarenta e seis estudos foram selecionados (3 ECR e 43 observacionais). Na análise, não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de extração litíase total (RD=-0,02 IC: -0,17,0,12/I<sup>2</sup>=0%), tempo médio de fluoroscopia (MD=-0,14 CI -1,60, 1,32/I<sup>2</sup>=21%) e na taxa de eventos adversos (RD=-0,06 IC: -0,14, 0,02/I<sup>2</sup>=0%). Por outro lado, o tempo médio do procedimento favoreceu terapêuticas convencionais guiadas por CPRE com significância estatística (MD=27,89 IC: 16,68, 39,10/I<sup>2</sup>=0%). Nos estudos observacionais, a taxa do tratamento completo por endoscopia foi de 88,29% (IC95: 86,9% a 90,7%), a taxa de sucesso na primeira sessão foi de 72,7% (IC95: 69,9% a 75,3%), o tempo médio do procedimento foi de 47,50±6 min por sessão e o número de procedimentos necessários para remoção total da litíase foi de 1,5±0,18. A taxa de eventos adversos foi de 8,7% (IC95: 7% a 10,9%), com 0,5% considerado como severo. **Conclusão:** Para litíases biliares difíceis, a litotripsia guiada por colangioscopia tem taxa de sucesso semelhante às terapêuticas convencionais guiadas CPRE em termos de sucesso terapêutico, taxa de eventos adversos e tempo de fluoroscopia. As terapêuticas convencionais guiadas por CPRE têm tempo médio de procedimento menor.

**DESCRITORES** - Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica. CPRE. Litotripsia. Coledocolitíase. Revisão sistemática. Metanálise.

## Mensagem central

Litotripsia guiada por colangioscopia peroral (POC) deve ser usada principalmente nos casos em que a técnica convencional não conseguiu remover inicialmente as litíases no ducto biliar comum.

## Perspectiva

Não houve diferença na comparação entre a litotripsia guiada por POC e as terapêuticas guiadas por CPRE no tratamento das litíases biliares difíceis em relação ao sucesso terapêutico, tempo médio de fluoroscopia e eventos adversos. Terapias convencionais por CPRE foram associadas a menor tempo de procedimento. Em pacientes com tentativa de CPRE prévia com falha na remoção da litíase, verificou-se o benefício da POC no sucesso terapêutico para a extração de cálculos no ducto biliar comum.

**ABSTRACT - Introduction:** Endoscopic removal of common bile duct stones has a high success rate ranging from 85% to 95%. Bile duct stones >15 mm are difficult and frequently require lithotripsy. Peroral cholangioscopy (POC) allows lithotripsy with similar success rates. **Aim:** To determine the efficacy and safety of cholangioscopy-guided lithotripsy used in the treatment of difficult to remove bile duct stones vs. conventional therapy. **Methods:** Search was based in Medline, Embase, Cochrane Central, Lilacs/Bireme. Studies enrolling patients referred for the removal of difficult bile duct stones via POC were considered eligible. Two analyses were carried out separately, one included randomized controlled trials (RCTs) and another observational studies. **Results:** Forty-six studies were selected (3 RCT and 43 observational). In the analysis there was no statistical significant difference between successful endoscopic clearance (RD=-0.02 CI: -0.17, 0.12/I<sup>2</sup>=0%), mean fluoroscopy time (MD=-0.14 CI -1.60, 1.32/I<sup>2</sup>=21%) and adverse events rates (RD=-0.06 CI: -0.14, 0.02/I<sup>2</sup>=0%), by contrast, the mean procedure time favored conventional therapy with statistical significance (MD=27.89 CI: 16.68, 39.10/I<sup>2</sup>=0%). In observational studies, the successful endoscopic clearance rate was 88.29% (CI95: 86.9%-90.7%), the first session successful endoscopic clearance rate was 72.7% (CI95: 69.9%-75.3%), the mean procedure time was 47.50±6 min for session and the number of sessions to clear bile duct was 1.5±0.18. The adverse event rate was 8.7% (CI95: 7%-10.9%). **Conclusions:** For complex common bile duct stones, cholangioscopy-guided lithotripsy has a success rate that is similar to traditional ERCP techniques in terms of therapeutic success, adverse event rate and means fluoroscopy time. Conventional ERCP methods have a shorter mean procedure time.

**HEADINGS** - Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. ERCP. Lithotripsy. Choledocholithiasis. Systematic review. Meta-analysis.



[www.facebook.com/abcdrevista](http://www.facebook.com/abcdrevista)



[www.instagram.com/abcdrevista](http://www.instagram.com/abcdrevista)



[www.twitter.com/abcdrevista](http://www.twitter.com/abcdrevista)

Trabalho realizado na <sup>1</sup>Unidade de Endoscopia Gastrointestinal, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil, e <sup>2</sup>Divisão de Gastroenterologia, Hepatologia e Endoscopia, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA.

Como citar este artigo: Galetti F, Moura DTH, Ribeiro IB, Funari MP, Coronel M, Sachde AH, Brunaldi VO, Franzini TP, Bernardo WM, MouraEGH. Litotripsia guiada por colangioscopia vs. terapias convencionais no tratamento da litíase biliar complexa: revisão sistemática e metanálise. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2020;33(1):e1491. DOI: /10.1590/0102-672020190001e1491

## Correspondência:

Facundo Galetti  
E-mail: [facugaletti@gmail.com](mailto:facugaletti@gmail.com)

Fonte de financiamento: não há

Conflito de interesse: Tomazo Prince Franzini é consultor para Boston Scientific e Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura é consultor para Boston Scientific e Olympus

Recebido para publicação: 11/09/2019

Aceito para publicação: 19/12/2019

## INTRODUÇÃO

Esta é uma revisão sistemática com metanálise que avalia o uso da colangioscopia terapêutica oral no tratamento da litíase biliar complexa e é a primeira na literatura a incluir e realizar metanálises de ensaios clínicos randomizados. Ela é também a primeira revisão sistemática a incluir ensaios clínicos randomizados (ECR) comparando colangioscopia oral (POC) vs. terapias convencionais de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) usadas no tratamento de cálculos do ducto biliar difícil.

Aproximadamente 85-95% das litíases do ducto biliar podem ser manejadas com técnicas de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) convencionais, como esfínterectomia, dilatação balonada papilar, balão extrator, cesta/basket ou litotriptor mecânico<sup>67</sup>. Embora sejam bem-sucedidas na maioria dos casos, certas litíases biliares são difíceis ou impossíveis de manejar com essas técnicas, existe taxa não desprezível de falha no clareamento biliar (10-15%)<sup>14,52,57,61,65</sup>.

Durante as últimas décadas, avanços tecnológicos tornaram a colangioscopia peroral técnica alternativa mais acessível para lidar com cálculos difíceis do ducto biliar, especialmente após falha da CPRE inicial. Classicamente, existem três modalidades de colangioscopia: um sistema colangioscópico de operador duplo (sistema "mother-daughter"); direta com um endoscópio ultrafino (ultraslim endoscope); e o sistema colangioscópico com cateter de operador único (POC)<sup>33</sup>.

POC é o mais recente dos métodos e tem sido amplamente estudados e comercializados. Entretanto, a real eficácia e indicação adequada dele na litíase biliar difícil ainda não estão claras. Revisões sistemáticas sobre o tema foram publicadas, mas não incluíram todos os ensaios clínicos randomizados disponíveis na literatura e quando realizadas as metanálises, unificaram ECRs e estudos observacionais, o que limita substancialmente suas conclusões.

O objetivo primário deste estudo é comparar, através da revisão sistemática com metanálise, a eficácia da colangioscopia peroral, com os métodos convencionais endoscópicos por CPRE, no tratamento da litíase biliar difícil em relação à taxa de clareamento total da litíase biliar. Objetivos secundários incluem comparação da taxa global de eventos adversos, tempo médio do procedimento e tempo médio da fluoroscopia dessas técnicas no tratamento da litíase biliar difícil.

## MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (número de registro 239/19) e segue as orientações do Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses (PRISMA)<sup>44</sup>. A revisão foi registrada na base de dados internacional International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), do centro de revisões e disseminação (Centre for Reviews and Dissemination) da Universidade de York (Inglaterra) sob o número CRD42018109952.

### Definições

A definição de litíase biliar difícil inclui fatores como tamanho (geralmente cálculos maiores que 15 mm), desproporção do cálculo com o ducto biliar comum distal, alterações anatômicas pós-operatórias, estenoses biliares, presença de múltiplas litíases, formato do cálculo como "em barril" e locais inacessíveis (cálculos intra-hepáticos, síndrome de Mirizzi tipo I).

### Estratégia de busca

Foram realizadas pesquisas no Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Central e Lilacs/Bireme (até fevereiro de 2019) sobre estudos avaliando a eficácia da POC na remoção de cálculos biliares difíceis. Os termos utilizados no Medline

foram: (choledocholithiasis OR stone\* OR calculus OR lithiasis OR calculi) AND (cholangiopancreatography OR choledochoscopy OR pancreatocholangioscopy OR cholangioscopic OR lithotripsy\*).

Estratégias de busca mais simples foram usadas nas bases de dados eletrônicas Embase, Cochrane Central e Lilacs/Bireme. A pesquisa foi restrita a estudos em humanos, sem restrições no idioma ou data de publicação em revistas revisadas por pares.

Dois autores (FG e IBR) avaliaram independentemente cada um os possíveis títulos de manuscritos e resumos na busca primária para excluir estudos que não abordassem a questão de interesse da pesquisa, com base em critérios de inclusão e exclusão pré-especificados. O texto completo dos artigos remanescentes foi examinado para determinar se continha informações relevantes. Qualquer discordância ou incerteza na seleção de artigos foram resolvidas por consenso e em discussão com um coautor (EGHM). Anais de congresso que não se submeteram à revisão por pares foram excluídos. Tentou-se entrar em contato com os autores correspondentes para captação de informações adicionais sobre os estudos, quando necessário.

### Crítérios de elegibilidade

ECRs, estudos de coorte observacionais e séries de casos que reuniram os critérios de inclusão, foram considerados elegíveis. Os resumos de conferências foram incluídos se atendessem aos critérios de elegibilidade apresentados a seguir. Os critérios de elegibilidade foram baseados nos participantes do estudo, tipo de intervenção, tipo de comparação e desfechos (PICO): (P) participantes: pacientes com litíases biliares difíceis; (I) tipos de intervenção: litotripsia laser guiada por colangioscopia (LL) ou litotripsia eletrohidráulica guiada por colangioscopia (EHL); (C) tipos de comparação: terapias convencionais guiadas por CPRE; e (O) medidas dos desfechos: taxa de depuração total da litíase biliar, taxa de eventos adversos, tempo médio de procedimento total, tempo médio de fluoroscopia, taxa de sucesso na primeira sessão e número de sessões de POC necessários para remoção total da litíase no tratamento de litíases biliares difíceis. Critérios de exclusão foram: relatos de caso, análises críticas (reviews), carta aos autores ou editores, estudos em animais, estudos de avaliação da pancreatoscopia, estudos de pacientes com doença pancreatobiliar maligna, alterações cirúrgicas e/ou anatômicas do trato gastrointestinal ou biliopancreático e estudos de avaliação da colangioscopia percutânea.

### Coleta de dados e qualidade da evidência

Realizamos a análise de duas formas diferentes: a primeira utilizando apenas ensaios randomizados para análise comparativa; e a segunda, com estudos observacionais para análise não comparativa. Cada estudo foi analisado: ano de publicação; desenho (ECR, prospectivo ou retrospectivo); configuração (centro único ou multicêntrico); tipo de colangioscopia; tamanho da amostra; intervenção (LL ou EHL); comparação (terapia convencional), taxa de extração litíásica total, eventos adversos; tempo médio de procedimento e tempo médio de fluoroscopia.

Para estudos observacionais dados adicionais foram incluídos: taxa de sucesso na primeira sessão e número de procedimentos necessários para remoção total da litíase.

Esses dados foram extraídos e documentados em um formulário padronizado por dois autores de forma independente (FG, VOB).

A qualidade de cada ensaio clínico foi classificada de acordo com o risco de viés e com base em: questão a ser investigada, uso de protocolo de randomização correto; alocação vendada adequada; duplo cegamento; porcentagem de perdas da amostra; descrição das características populacionais; descrição dos desfechos; análise por intenção de tratamento ou por protocolo<sup>22</sup>. Além disso, a escala de Jadad foi utilizada para avaliar independentemente a qualidade metodológica de cada ensaio clínico<sup>26</sup>. A qualidade das evidências dos estudos incluídos foi avaliada de acordo com os padrões GRADE, utilizando o software GRADEpro Guideline Development Tool<sup>21</sup>.

**Análise estatística**

Números absolutos, média e desvio-padrão foram utilizados para análise quantitativa dos dados. Para estudos que não determinaram desvios-padrão, erro-padrão e o intervalo de confiança, foram estimados utilizando-se fórmulas matemáticas<sup>72</sup>.

Comprehensive Meta-Analysis (Englewood, NJ) e Review Manager version 5.3.5 (RevMan 5.3 - The Cochrane Collaboration, The Nordic Cochrane Center, Copenhagen, Denmark) foram usados para conduzir a metanálise e desenvolver os gráficos (forest plot). Para variáveis contínuas, a diferença média entre os grupos foi calculada usando a média, desvio-padrão e tamanho da amostra de cada grupo. Para variáveis dicotômicas, a diferença de risco foi determinada pelo cálculo do número de eventos e tamanho da amostra de cada grupo. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) e a análise do gráfico de funil (funnel plot) foi realizada para identificar estudos outliers. Valores de heterogeneidade superiores a 50% foram considerados altos. Nos casos em que era impossível corrigir a heterogeneidade excluindo o outlier, o modelo de análise fixo foi alterado para um modelo aleatório.

**Análises adicionais**

Para comparar os dois tipos de litotripsia colangioscópica, em estudos observacionais usando apenas colangioscopia, foi realizada análise de subgrupo comparando as médias de sucesso terapêutico da LL e EHL na remoção completa de cálculos complexos do ducto biliar. A medida do efeito médio (mean effect measure) foi calculada para os subgrupos EHL vs. LL, considerando a média de cada estudo com o tamanho de sua amostra. As médias totais foram então comparadas usando o teste t de Student.

**RESULTADOS**

Um total de 16.189 registros foi identificado na busca inicial. Após a remoção das duplicatas, 13.389 registros foram revisados. Após avaliação do título/resumo foram selecionados 149 artigos para avaliação completa. Após revisão individual, 46 preencheram os critérios de inclusão e exclusão e foram incluídos (Figura 1).

Entre os 46 estudos selecionados para a análise quantitativa, três eram ECRs<sup>4,10,18</sup> e os outros estudos observacionais<sup>1-3,5-9,11,12,16,17,23-25,27,29,30,32,34,35,37-40,42,43,46-48,50,51,53,55,58-60,63,66,68-70,73</sup>.

Realizamos a análise de duas formas diferentes: a primeira utilizando apenas ensaios randomizados para análise comparativa; e a segunda, com estudos observacionais para análise não comparativa. A Figura 2 A-B mostra detalhadamente os riscos de vieses e a análise da qualidade dos ensaios clínicos randomizados.

Em resumo, todos os estudos receberam um escore de Jadad >3, indicando adequada qualidade do estudo. A qualidade dos dados obtidos nos ensaios randomizados foi avaliada usando a metodologia GRADE, com base no tipo de desfecho avaliado (Figura 3). Detalhes do risco de viés e avaliação da qualidade dos estudos observacionais são mostrados na Figura 4.

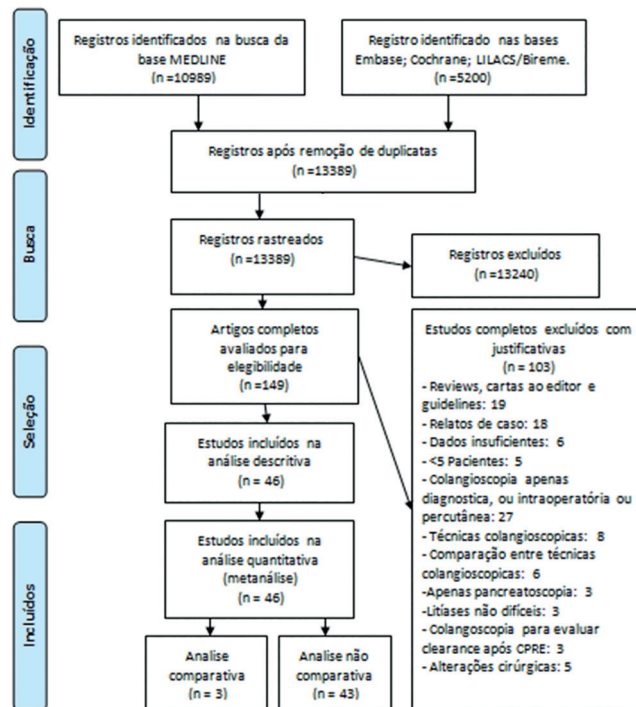


FIGURA 1 - Fluxograma de busca e seleção de estudos.

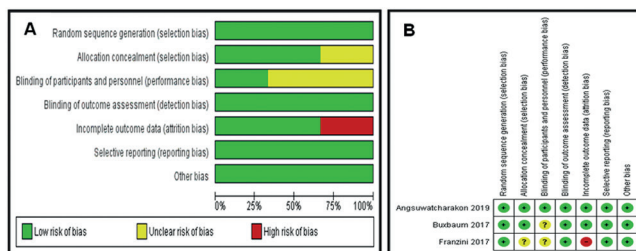


FIGURA 2 - A) Resumo do risco de vieses dos ECRs incluídos; B) resumo do risco de vieses dos ECRs incluídos.

Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de vieses	Avaliação da qualidade			Nº de Pacientes			Efeito		Qualidade
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	POCS	ERCP	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)	
Taxa de depuração biliar											
3	ECR	Sério	Não sério <sup>b</sup>	Não sério	Sério <sup>c</sup>	Nenhum	65/108 (60.2%)	53/84 (63.1%)	<b>RR 1.08</b> (0.88 a 1.32)	<b>50 menos por 1.000</b> (de 80 maior para 180 menor)	□□□□ BAIXO
Eventos adversos											
3	ECR	Sério <sup>a</sup>	Não sério	Não sério	Sério <sup>c</sup>	Nenhum	7/108 (6.5%)	10/84 (11.9%)	<b>RR 0.50</b> (0.19 a 1.34)	<b>60 mais por 1.000</b> (de 140 a 20 menor)	□□□□ BAIXO
Tempo médio do procedimento											
3	ECR	Sério <sup>a</sup>	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhum	108	84	-	<b>DM21.02 maior</b> (10.7 maior para 31.34 maior)	□□□□ MODERADO
Tempo médio de fluoroscopia											
3	ECR	Sério <sup>a</sup>	Não sério <sup>b</sup>	Não sério	Sério <sup>c</sup>	Nenhum	108	84	-	<b>DM0.51 menor</b> (1.67 menor para 0.65 maior)	□□□□ BAIXO

IC=intervalo de confiança; RR=risk ratio (proporção de risco); DM=diferença de médias

FIGURA 3 - Avaliação da qualidade da evidência dos ensaios clínicos randomizados incluídos, fundamentações do sistema GRADE: A) falta de cegamento nos ensaios: um dos autores não realizou análise por intenção de tratar; B) ampla heterogeneidade entre os estudos, mas explicada; C) poder para ensaios clínicos randomizados <80%.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE CRITICAL APPRAISAL			
CHECKLIST FOR CASE SERIES	SIM	NÃO	INDETERMINADO
1. Existem critérios claros para incluso na série de casos?	30	7	6
2. A condição foi medida de maneira na série de casos?	30	11	2
3. Foram utilizados métodos válidos para identificação da condição para todos os participantes incluídos na séries de casos?	34	7	2
4. A série de casos teve inclusão consecutiva de participantes?	41	1	1
5. A série de casos teve inclusão completada participantes?	41	1	1
6. Existe um relatório claro sobre a demografia dos participantes no estudo?	34	4	5
7. Existe um relatório claro sobre a informação clínica dos participantes?	28	10	5
8. Os resultados ou resultados de acompanhamento dos casos foram claramente relatados?	37	3	3
9. Existe um relatório claro sobre a informação demográfica do site de apresentação/clínica (s)?	29	12	2
10. A análise estatística era apropriada?	32	7	4
<b>Total (%)</b>	<b>78%</b>	<b>15%</b>	<b>7%</b>

FIGURA 4 – Checklist de avaliação crítica do Instituto Joanna Briggs para séries de casos

Author	Centro	Tipo POC	Tamanho da amostra (n)	Intervenção	Comparação	Taxa de sucesso (n)	Eventos adversos (n)	Tempo médio de procedimento, min ±DS	Tempo médio de fluoroscopia, min ±DS
BUXBAUM 2017	ÚNICO CENTRO	FSOC	POC:42 CPRE:18	POC-LL	CPRE-CONVENC.	POC:12/42 CPRE: 7/18	POC:4/42 CPRE: 2/18	POC: 120,7±40,5 CPRE: 81,2±49,3	POC: 9,57±2,29 CPRE: 10,15±2,42
FRANZINI 2017	ÚNICO CENTRO	FSOC	POC: 50 CPRE: 50	POC-EHL	EPBD	POC: 37/50 CPRE: 36/50	POC: 2/50 CPRE: 6/50	POC: 72,3±33,95 CPRE: 47,1±29,37	POC: 10,85±6,95 CPRE: 9,73±6,61
ANGSUWATCHA RAKON 2019	ÚNICO CENTRO	DSOC	POC:16 CPRE:16	POC-LL	LM	POC:16/16 CPRE: 10/16	POC:1/16 CPRE: 2/16	POC: 66±28 CPRE: 83±46	POC: 11±8 CPRE: 21±12

POC=colangioscopia peroral; CPRE=colangiografia retrógrada endoscópica; DSOC=colangioscópio digital único operador; FSOC=colangioscópio de fibra óptica único operador; POC-LL=litotripsia laser guiada por colangioscopia peroral; POC-EHL= litotripsia eletrohidráulica guiada por colangioscopia peroral; CPRE-CONVENCIONAL=terapias convencionais guiadas por CPRE; EPBD=dilatação papilar endoscópica com balão dilatador; LM=litotripsia mecânica

FIGURA 5 - Características dos ensaios clínicos randomizados selecionados

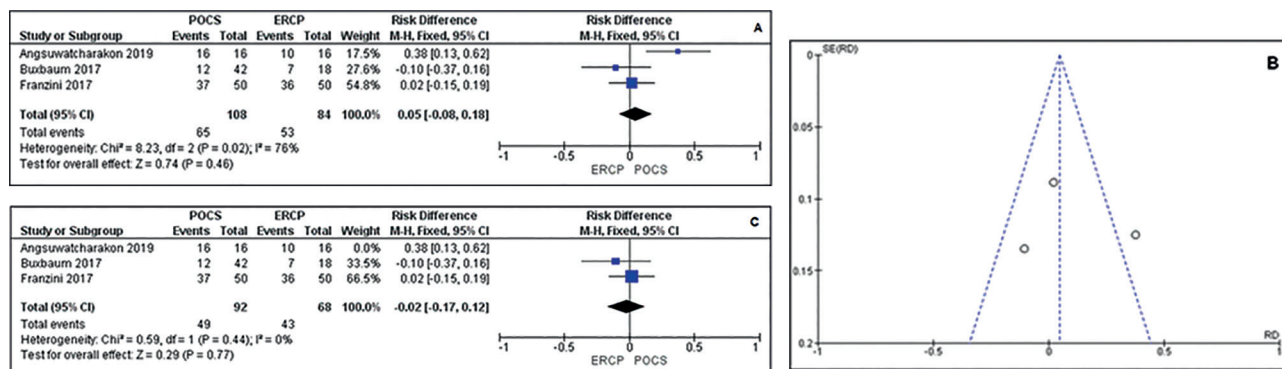


FIGURA 6 - A) Gráfico (forest plot) da taxa de extração litiasica total evidenciou elevada heterogeneidade; B) gráfico de funil (funnel plot) da taxa de depuração litiasica total evidenciando estudo outlier; C) gráfico (forest plot) da taxa de extração litiasica total depois de excluir o estudo outlier

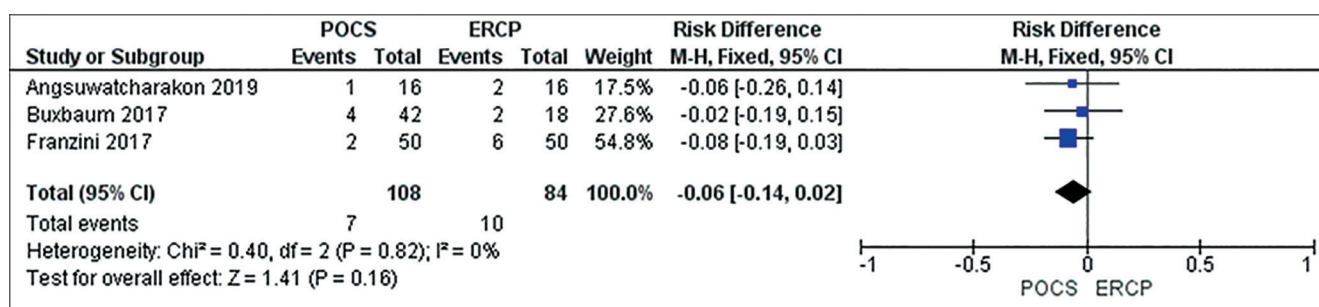


FIGURA 7 – Gráfico em floresta (forest plot) dos eventos adversos em ECRs

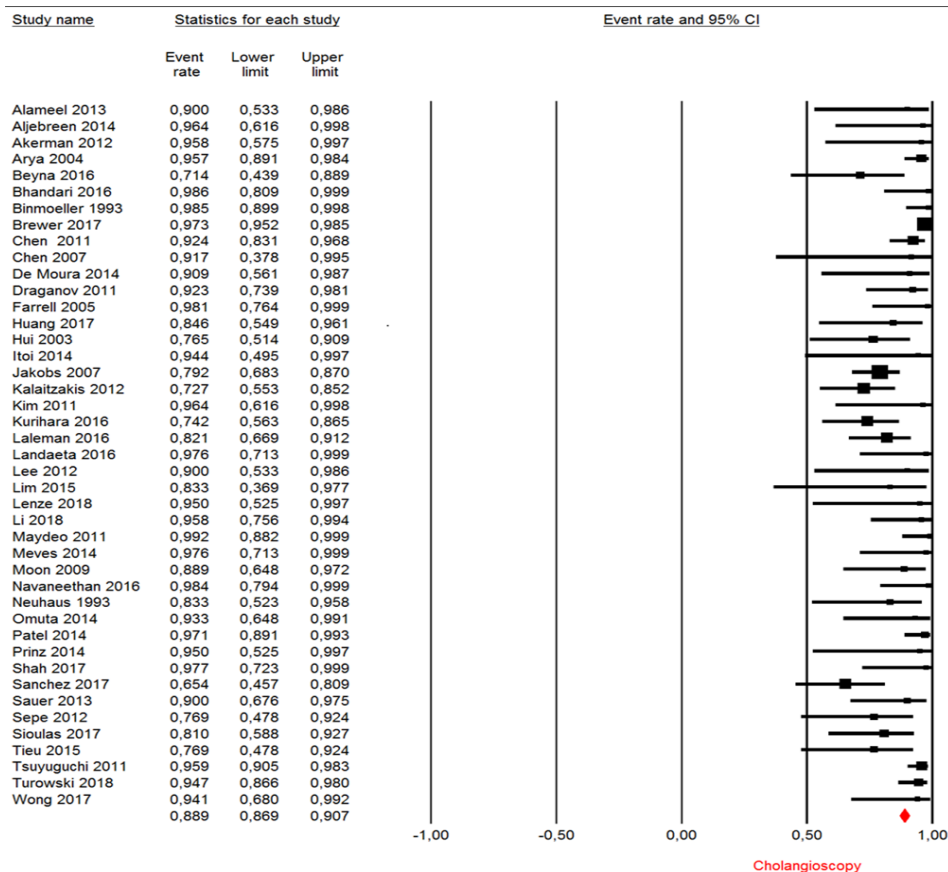


FIGURA 8 – Gráfico (forest plot) mostrando taxa média de clareamento total da via biliar na litotripsia guiada por colangioscopia em estudos observacionais.

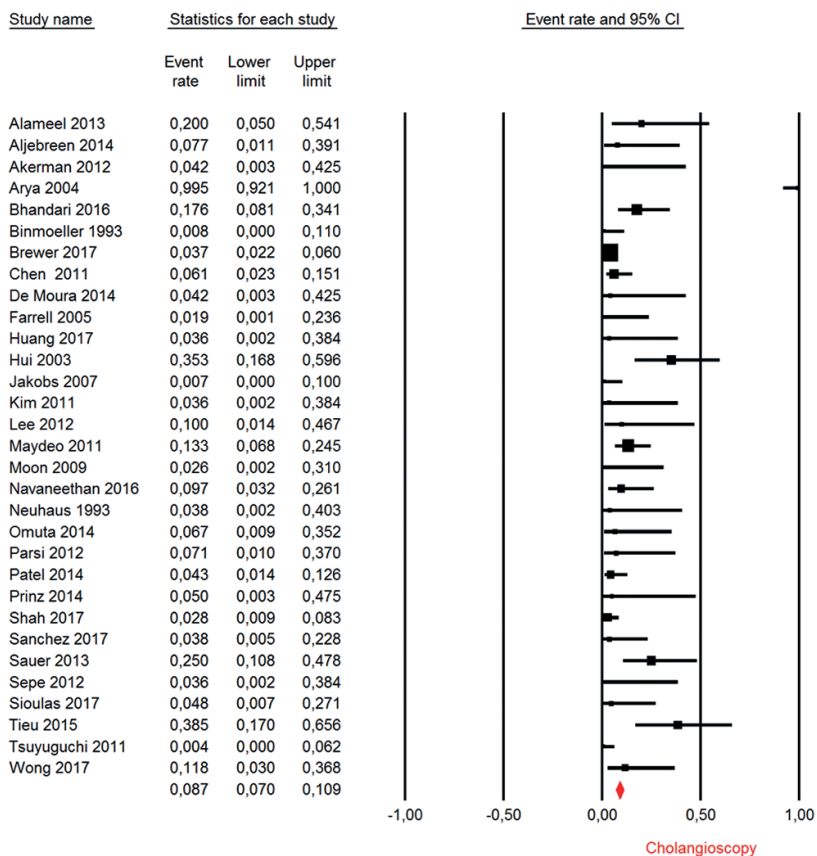


FIGURA 9 – Eventos adversos: gráfico (forest plot) da taxa de eventos adversos na litotripsia guiada por colangioscopia em estudos observacionais

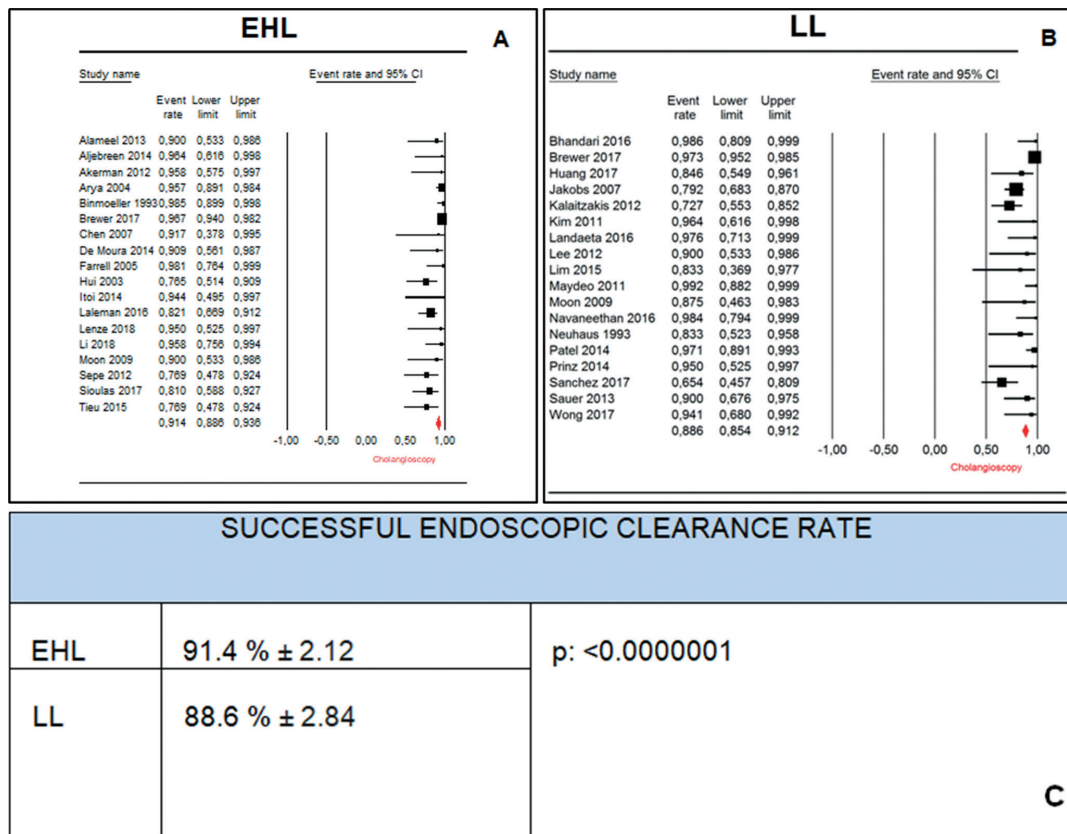


FIGURA 10 – A) Taxa de extração litíasiaca total usando EHL; B) taxa de extração litíasiaca total usando LL; C) diferença com significância estatística (Student’s t-test)

**Metanálise comparativa de ECRs**

*Análise descritiva*

Os três ensaios clínicos randomizados compararam a depuração com sucesso da litotripsia guiada por colangioscopia vs. terapias endoscópicas guiadas por CPRE no tratamento de cálculos biliares difíceis. Todos os artigos utilizados foram publicados em inglês e em texto completo. O tamanho total da amostra nesta análise foi de 192 pacientes.

No braço da intervenção as terapêuticas colangioscópicas foram realizadas através da EHL ou LL; no grupo controle, as terapêuticas endoscópicas foram guiadas por CPRE e incluíram: esfínterectomia, dilatação papilar com balão dilatador, litotripsia mecânica, balão extrator e basket. As características completas dos dados estão descritas na Figura 5.

**Análise quantitativa (metanálise)**

*Taxa de extração litíasiaca total (sucesso terapêutico)*

Três estudos, totalizando 192 pacientes (108 no grupo POC e 84 no grupo CPRE) compararam esse resultado. A metanálise não mostrou diferença estatística entre as técnicas e sim alta heterogeneidade entre os estudos (DR=0,05 CI: -0,08,0,18/I<sup>2</sup>=76%). Nas análises do gráfico de funil (funnel plot), um estudo outlier foi identificado<sup>4</sup>. Após a exclusão dele houve queda na heterogeneidade; no entanto, não foi observada diferença significativa entre a CPRE e a colangioscopia (DR=-0,02IC: -0,17,0,12/I<sup>2</sup>=0%, Figura 6 A, B e C). Na análise pelo GRADE, este desfecho apresentou baixa qualidade de evidência, uma vez que um dos estudos não foi duplo-cego, não realizou a análise dos dados por intenção de tratamento e teve imprecisão já que o poder foi inferior a 80% pela ausência de significância estatística entre os grupos de estudo.

*Tempo médio de procedimento*

Os três ECRs analisaram este desfecho. O tempo médio do procedimento foi significativamente menor no grupo da CPRE, porém com alta heterogeneidade na análise (DM=21,02 CI: 10,70, 31,34/I<sup>2</sup>=81%). Conseguimos identificar o estudo outlier<sup>4</sup> na análise

do gráfico de funil (funnel plot). Após a exclusão deste estudo houve queda na heterogeneidade e diferença significativa foi observada entre a CPRE e a colangioscopia (DM=27,89 CI: 16,68, 39,10/I<sup>2</sup>=0%).

Na análise pelo GRADE este desfecho apresentou moderada qualidade de evidência, uma vez que um dos estudos não foi duplo-cego e não realizou a análise dos dados por intenção de tratamento. No entanto, o poder foi superior a 80% com significância estatística.

*Tempo médio de fluoroscopia*

Os três estudos randomizados analisaram este desfecho e a metanálise demonstrou tempo médio de fluoroscopia semelhante entre as técnicas, mas com elevada heterogeneidade (DM=-0,51IC: -1,67, 0,65/I<sup>2</sup>=76). Novamente, após avaliação do gráfico de funil (funnel plot), o estudo de Angsuwatcharakonet et al.<sup>4</sup> foi identificado como outlier e removido da avaliação. A nova análise mostrou baixa heterogeneidade e nenhuma diferença significativa permaneceu (DM=-0,14IC: -1,60, 1,32/I<sup>2</sup>=21%). Na análise pelo GRADE este desfecho apresentou baixa qualidade de evidência, pelas mesmas justificativas que o primeiro desfecho analisado.

*Eventos adversos*

O número absoluto de eventos adversos foi reportado pelos três artigos, e totalizaram sete no grupo da POCs e 10 no grupo da ERCP, o que não gerou diferença estatisticamente significativa. A análise mostrou baixa heterogeneidade entre os estudos (DR=-0,06 CI: -0,14, 0,02/I<sup>2</sup>=0%). Na análise pelo GRADE, este desfecho apresentou baixa qualidade de evidência pelos mesmos motivos dados para o desfecho taxa de extração litíasiaca total (Figura 7).

**Metanálise dos estudos observacionais**

*Análise descritiva*

Os quarenta e três estudos são séries de casos retrospectivas ou prospectivas, que analisaram a eficácia e a segurança da colangioscopia no tratamento das litíases biliares difíceis. Todos os

artigos foram publicados em inglês e em texto completo. Foram incluídos estudos que incluíram apenas pacientes com proposta de litotripsia guiada por colangioscopia (eletrohidráulica ou laser). O número total de pacientes estudados nesta análise foi de 1638.

Em sua maioria os pacientes apresentavam antecedente de falha de remoção de cálculos em tentativas anteriores de CPRE. Neste grupo, cinco desfechos puderam ser analisados: taxa de extração litíásica total, eventos adversos; tempo médio de procedimento, taxa de sucesso na primeira sessão e número de procedimentos necessários para remoção total da litíase.

Conforme já descrito foi realizado o cálculo da medida de efeito médio para os subgrupo de EHL vs. LL, ponderando-se a média de cada artigo com o tamanho de sua amostra. Em seguida foram comparadas as médias totais, utilizando-se o teste t de Student.

#### **Análise quantitativa (metanálise)**

##### *Taxa de extração litíásica total*

A taxa de extração litíásica total foi analisada pelos 43 estudos incluídos na análise qualitativa, totalizando 1638 pacientes. A taxa média de depuração foi de 88,29% (CI95: 86,9% a 90,7%, Figura 8).

##### *Taxa de sucesso na primeira sessão*

A taxa de sucesso na primeira sessão da colangioscopia foi relatada em 25 artigos, totalizando 1166 pacientes. A taxa média da literatura foi de 72,7% nos casos de litíase biliar difícil (IC95: 69,9%–75,3%).

##### *Tempo médio do procedimento*

O tempo médio do procedimento da litotripsia guiada por colangioscopia foi avaliada por 13 artigos totalizando 754 pacientes. Na média, necessitou-se de 47,50±6 min por sessão.

##### *Número de procedimentos necessários para remoção total da litíase*

O número de procedimentos necessários para remoção total das litíases biliares difíceis foi de 1,5±0,18. Vinte e quatro artigos com um total de 1166 pacientes relataram este desfecho.

##### *Eventos adversos*

A porcentagem de eventos adversos no tratamento das litíases biliares difíceis foi reportada em 31 artigos observacionais, totalizando 1328 pacientes. A taxa média de eventos adversos relatados foi de 8,7% (CI95: 7%–10,9%, com 0,5% desses que foram considerados como severos (avaliados por ASGE lexicon, Cotton et al.,2010<sup>15</sup>, Figura 9).

#### **Análise de subgrupo**

##### *EHL vs. LL*

Foram comparadas as médias finais dos trabalhos que utilizaram litotripsia eletrohidráulica vs. litotripsia laser para taxa de clareamento biliar. A taxa de clareamento biliar utilizando só EHL foi relatada em 18 artigos, totalizando 694 pacientes, com taxa média de 91,4 % (IC 88,6% - 93,6%), enquanto aqueles que empregaram litotripsia laser a taxa foi relatada em 18 estudos, totalizando 554 pacientes com média final de 88,6% (IC 95 % 85,4 %–91,2 %). Em seguida foram comparadas as médias finais utilizando-se o teste t de Student, onde houve significância estatística ( $p < 0,0000001$ , Figura 10 A, B e C)

## **DISCUSSÃO**

Esta é a primeira revisão sistemática a incluir e realizar metanálise de ensaios clínicos randomizados comparando litotripsia guiada por colangioscopia vs. terapias convencionais por CPRE no tratamento da litíase biliar difícil.

Há uma recente revisão sistemática com metanálise sobre litotripsia guiada por colangioscopia no tratamento de cálculos biliares complexos<sup>28</sup>. No entanto, este estudo tem várias limitações.

Jin et al.<sup>28</sup> não incluíram todos os estudos ECRs disponíveis na literatura em suas análises e realizaram a metanálise combinando dados dos estudos observacionais com os ECRs, o que diminuiu o nível de evidência no estudo<sup>28</sup>.

Individualmente, os ECRs disponíveis na literatura têm amostras pequenas, o que limita a generalização de seus resultados<sup>4,10,18</sup>. Assim, esta metanálise, que agrega esses estudos, melhora significativamente a qualidade das evidências disponíveis para a tomada de decisão clínica. Além disso, devido à pequena amostra de ensaios clínicos randomizados, optamos por recuperar todos os dados de estudos observacionais, a fim de definir com maior certeza, em uma análise secundária, os valores absolutos desfechos associados à POC.

Não houve diferença estatística na taxa de extração litíásica total das litíases biliares difíceis tratadas com colangioscopia vs. terapias convencionais guiadas por CPRE. Da mesma forma, os eventos adversos e o tempo de fluoroscopia também foram semelhantes. A única diferença estatisticamente significativa foi em relação ao tempo do procedimento, que favorece às terapêuticas convencionais guiadas por CPRE. Esta informação é concordante com a prática clínica, dado que o emprego da colangioscopia implica o acréscimo de um outro procedimento à CPRE já em curso e pode aumentar os custos. Este dado pode levar a estudos futuros de custo ou custo-efetividade.

Após análise dos três estudos randomizados, encontramos elevada heterogeneidade que foi corrigida após exclusão de um estudo outlier. O ensaio divergente foi publicado por Angsuwatcharakon et al.<sup>4</sup> e favoreceu amplamente à colangioscopia.

Algumas diferenças entre este estudo e os outros dois podem explicar esse achado. Primeiro, foi utilizada a versão digital do sistema de colangioscopia por operador único, introduzida em fevereiro de 2015 (DSOC) (SpyGlass DS), diferentemente da versão anterior de fibra óptica por operador único (FSOC, Legacy SpyGlass) que foi empregada nos outros dois ensaios clínicos. Shah et al. demonstraram, em um estudo controlado, que a versão digital melhorou significativamente a qualidade da imagem em comparação com o sistema anterior, possivelmente aperfeiçoando também as capacidades diagnósticas e terapêuticas<sup>62</sup>. O novo dispositivo apresenta uma ponta de inserção cônica, imagem digital, campo de visão mais amplo e maior canal de trabalho. Algumas coortes retrospectivas também demonstraram a superioridade da nova versão do POC em relação à primeira<sup>48,63</sup>. Este aprimoramento tecnológico potencialmente aumenta a chance de sucesso no grupo da colangioscopia do estudo de Angsuwatcharakon et al.<sup>4</sup>, tornando a diferença para o grupo CPRE mais significativa.

Outra característica do estudo outlier foi que todos seus pacientes apresentavam falha prévia de extração de cálculos utilizando-se dilatação balonada por CPRE. Nos estudos de Franzini et al e Buxbaum et al, uma parte apreciável dos pacientes não tinha CPRE prévia à inclusão, e a POC foi utilizada como terapêutica primária da litíase biliar difícil<sup>10,18</sup>. Este fato eleva as chances de sucesso no grupo CPRE nesses dois estudos, diminuindo a diferença para o grupo da colangioscopia. Possivelmente, se todos os três ECRs incluísem apenas pacientes com falha prévia de todas as técnicas por CPRE e utilizassem a nova versão do POC, mais desfechos favoreceriam a colangioscopia nesta metanálise. Essas diferenças poderiam explicar a divergência dos resultados apontados por Angsuwatcharakon et al<sup>4</sup>.

Buxbaum et al<sup>10</sup>, em suas considerações finais, ponderaram que os pacientes com falha em CPRE prévia têm menos probabilidade de clareamento biliar em geral. Em uma análise de subgrupo, demonstraram incremento de 36% na taxa de sucesso naqueles com falha em CPRE prévia e que foram randomizados aleatoriamente para o braço da colangioscopia quando comparados aos que foram para a terapia convencional. Em contrapartida, parece menos provável que a colangioscopia proporcione benefício significativo, podendo inclusive aumentar o tempo do procedimento, nos pacientes não submetidos à tentativa anterior de remoção por CPRE. Pela quantidade pequena de estudos disponíveis não foi possível realizar avaliação de subgrupos nesta metanálise. Estudos

futuros com amostras maiores podem comprovar esse acréscimo de benefício significativo apenas para aqueles pacientes com CPRE prévia.

Em relação ao tipo de litotripsia empregada, dois estudos<sup>4,10</sup> utilizaram a litotripsia a laser enquanto o outro<sup>18</sup> litotripsia eletrohidráulica. Estudos prospectivos prévios relatam altíssimo índice de sucesso no clareamento da via biliar com a litotripsia a laser, com taxas variando entre 79-97%<sup>31,49</sup>. Veld et al<sup>71</sup>, recentemente publicaram uma revisão sistemática comparando todos os tipos de litotripsia (laser, eletrohidráulica e extracorpórea) no tratamento de litíase biliar difícil após falha da CPRE. Neste estudo, a litotripsia com laser apresentou taxa de clareamento biliar de 95% (EHL 88% e ESWL 84% (litotripsia extracorpórea por ondas de choque) com taxa de morbidade geral de 10%, EHL 13% e ESWL 8% sem mortalidade reportada. Tal dado permitiu concluir que esta modalidade é a mais bem-sucedida no tratamento da coledocolitíase difícil. Porém, na nossa metanálise, os resultados favoreceram a técnica de litotripsia eletrohidráulica, quando comparada com a litotripsia laser, com significância estatística.

A discrepância entre os resultados de nosso estudo e os de Veld et al<sup>71</sup>, pode ser explicada. Estes autores, na análise de diferentes técnicas de litotripsia, incluíram artigos que realizaram litotripsia sob orientação fluoroscópica e não colangioscópica<sup>31,36,41,45,71</sup>. Eles também incluíram artigos nos quais os autores não relataram se usavam fluoroscopia ou POC<sup>13,54</sup>. Além disso, um estudo utilizou dois métodos alternativos para litotripsia; no entanto, não indicou quantos dos 26 pacientes usaram EHL e quantos a LL<sup>16</sup>. Por fim, outro estudo incluiu litotripsia sob orientação colangioscópica percutânea ou intraoperatória (tubo T trans ou transcístico)<sup>64</sup>. Por estes motivos, eles não foram incluídos em nossa análise de subgrupo comparando EHL e LL. Acreditamos que essa foi a causa da heterogeneidade dos resultados com os nossos, pois nossa análise verificou a vantagem do método EHL. Acreditamos que isso é importante porque sublinha as disparidades existentes na literatura atual sobre este assunto.

É interessante destacar que, nos ensaios clínicos realizados por Buxbaum et al<sup>10</sup> e Franzini et al<sup>18</sup>, os procedimentos foram realizados por endoscopistas com vasta experiência em CPRE, porém com experiência inicial no manuseio da colangioscopia. Por outro lado, Angsuwatcharakon et al<sup>4</sup>, realizaram seus estudos anos após o lançamento do sistema spyglass e os operadores já tinham alguma experiência inicial com a plataforma. Estudos demonstram que a experiência do operador está relacionada ao melhor desempenho e redução de eventos adversos<sup>19,56</sup>. Portanto, possíveis diferenças na experiência dos operadores que realizaram o procedimento entre os artigos, também podem explicar as diferenças encontradas em seus resultados individuais. Em referência à análise dos estudos observacionais, a taxa média de remoção foi de 88,29% com 72,7% de extração com sucesso com apenas uma sessão de litotripsia. Esses níveis de sucesso impactam significativamente quando comparados com os métodos convencionais, já que tem uma diferença quase de 10-20 % em relação às porcentagens de sucesso da CPRE na litíase biliar difícil (a probabilidade de sucesso é na faixa de 68% a 79%<sup>20</sup>). O número de procedimentos (colangioscopias) necessários para efetuar a remoção completa foi na média de 1,5±0,1 e na média necessitou-se de 47,50±6 min de tempo médio de procedimento por sessão. Observou-se no nosso estudo, taxa total de efeitos adversos de 8,7%, com 0,5% deles considerados como severos (avaliados por ASGE lexicon, Cotton et al., 2010)<sup>15</sup>, dados similares aos achados na literatura em relação à CPRE (taxa de eventos graves 1%, IC 95% 1%-2%)<sup>2,15</sup>. Os resultados da análise dos estudos observacionais, demonstraram que o uso de POCs para litíase difícil tem alta taxa de remoção de cálculos, além de ser efetivo e seguro para conseguir a extração nos pacientes com litíases biliares difíceis. Porém, considerando a taxa de sucesso da colangioscopia, cerca de 10% dos pacientes não conseguem remover a litíase por este método e é recomendável que sejam tratados em serviços de excelência.

Nosso estudo não é isento de limitações. A primeira está

relacionada à deficiência de dados encontrados na literatura: existe um número limitado de ensaios clínicos randomizados e cada um deles com pequeno tamanho amostral. Outra limitação foi a análise comparativa que mostrou alta heterogeneidade. Utilizando-se o método do gráfico de funil (funnel plot), verificamos a presença de um estudo outlier, que foi removido. Assim tratou-se a heterogeneidade, com homogeneização da amostra, aumentando a força da evidência de nosso estudo. Além disso, dois dos três ECRs usaram o antigo sistema de colangioscopia, o que pode ter reduzido a eficácia da colangioscopia. Também não foi possível realizar análise de custos para os procedimentos, devido à omissão dessas informações nos artigos analisados. Por fim, a qualidade da evidência ainda apresenta crítica, pelo fato de que um dos autores fez a análise por intenção de protocolo, além de não realizar alocação vendada, o que reduz, de alguma forma, a confiabilidade de nossos resultados.

As limitações à análise dos artigos observacionais incluíram a heterogeneidade, devido ao uso de diferentes tipos de colangioscópios, equipamentos e acessórios de litotripsia, e variabilidade entre os operadores com seus níveis de habilidade. No entanto, acreditamos que a inclusão de muitos procedimentos realizados em vários centros diferentes pode expressar com mais precisão os resultados práticos e generalizáveis da litotripsia fora dos centros avaliados. Apesar dessas limitações, acreditamos que esta é a melhor evidência disponível na literatura para apoiar o uso de litotripsia guiada por colangioscopia.

Diante disso, acreditamos que estudos futuros devem se focar em pacientes que tiveram tentativa anterior de remoção da litíase e falharam, empregando-se colangioscópio único operador versão digital, com litotripsia eletrohidráulica. Ensaios clínicos randomizados precisam ser realizados e devem comparar litotripsia hidráulica e a laser, fornecendo assim evidências robustas e diretas para corroborar nossa comparação indireta. Com o aumento da experiência do operador usando a versão digital do colangioscópio e avaliando apenas pacientes com falha na remoção de cálculos na tentativa anterior da CPRE, é possível que esses estudos mostrem a superioridade da litotripsia pelo POC. Com base nos resultados encontrados em nossa metanálise e considerando o custo atual da colangioscopia, sugerimos que a litotripsia guiada por POC deve ser usada apenas para o tratamento de litíases biliares difíceis nos casos de falha das técnicas convencionais.

## CONCLUSÃO

Não houve diferença estatística na comparação entre a litotripsia guiada por colangioscopia e as terapêuticas convencionais guiadas por CPRE no tratamento das litíases biliares difíceis em relação ao sucesso terapêutico, tempo médio de fluoroscopia e taxa de eventos adversos. No entanto, as terapias convencionais guiadas por CPRE foram associadas a menor tempo de procedimento. Em pacientes que tiveram uma tentativa de CPRE prévia com falha na remoção da litíase, nossa análise verificou o benefício da colangioscopia no sucesso terapêutico para a extração de cálculos no ducto biliar comum. Considerando o custo atual da colangioscopia, acreditamos que a litotripsia guiada por POC deve ser usada principalmente nos casos em que a técnica convencional não conseguiu remover inicialmente as litíases no ducto biliar comum.

## REFERÊNCIAS

1. Akerman S, Rahman M, Bernstein DE. Direct cholangioscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1406-9.
2. 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. *Can J Gastroenterol* 2013;27:15-9.
3. Aljebreen A, Alharbi O, Azzam N, Almadi M. Efficacy of spyglass-guided electrohydraulic lithotripsy in difficult bile duct stones. *Saudi J Gastroenterol* 2014;20:366.



4. Angsuwatharakon P, Kulpatcharapong S, Riditid W, Boonmee C, Piyachaturawat P, Kongkam P, et al. Digital cholangioscopy-guided laser versus mechanical lithotripsy for large bile duct stone removal after failed papillary large-balloon dilation: a randomized study. *Endoscopy* [Internet] 2019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30786315>.
5. Arya N, Nelles SE, Haber GB, Kim Y-I, Kortan PK. Electrohydraulic Lithotripsy in 111 Patients: A Safe and Effective Therapy for Difficult Bile Duct Stones. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2330-4.
6. Beyna T, Farnik H, Sarrazin C, Gerges C, Neuhaus H, Albert J. Direct retrograde cholangioscopy with a new prototype double-bending cholangioscope. *Endoscopy* 2016;48:929-33.
7. 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. *Gastrointest Endosc* 2016;84:56-61.
8. Binmoeller KF, Brückner M, Thonke F, Soehendra N. Treatment of Difficult Bile Duct Stones Using Mechanical, Electrohydraulic and Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. *Endoscopy* 1993;25:201-6.
9. Brewer Gutierrez OI, Bekkali NLH, Rajjman I, Sturgess R, Sejjal D V, Aridi HD, et al. Efficacy and Safety of Digital Single-Operator Cholangioscopy for Difficult Biliary Stones. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:918-926.
10. Buxbaum J, Sahakian A, Ko C, Jayaram P, Lane C, Yu CY, Kankotia, et al. Randomized trial of cholangioscopy-guided laser lithotripsy versus conventional therapy for large bile duct stones (with videos). *Gastrointest Endosc* 2018;87:1050-60.
11. 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). *Gastrointest Endosc* 2011;74:805-14.
12. Chen YK, Pleskow DK. SpyGlass single-operator peroral cholangiopancreatography system for the diagnosis and therapy of bile-duct disorders: a clinical feasibility study (with video). *Gastrointest Endosc* 2007;65:832-41.
13. Cho YD, Cheon YK, Moon JH, Jeong SW, Jang JY, Lee JS, et al. Clinical role of frequency-doubled double-pulsed yttrium aluminum garnet laser technology for removing difficult bile duct stones (with videos). *Gastrointest Endosc* 2009;70:684-9.
14. Clemente Junior CC de, Bernardo WM, Franzini TP, Luz GO, dos Santos MEL, Cohen JM, et al. Comparison between endoscopic sphincterotomy vs endoscopic sphincterotomy associated with balloon dilation for removal of bile duct stones: A systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *World J Gastrointest Endosc* 2018; 10(8): 130-144.
15. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc* 2010;71:446-54.
16. Draganov PV, Lin T, Chauhan S, Wagh MS, Hou W, Forsmark CE. Prospective evaluation of the clinical utility of ERCP-guided cholangiopancreatography with a new direct visualization system. *Gastrointest Endosc* 2011;73:971-9.
17. 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. *Endoscopy* 2005;37:542-7.
18. Franzini T, Moura R, Bonifácio P, Luz G, de Souza T, dos Santos M, et al. Complex biliary stones management: cholangioscopy versus papillary large balloon dilation – a randomized controlled trial. *Endosc Int Open* 2018;06:E131-8.
19. Forbes N, Mohamed R, Raman M. Learning curve for endoscopy training: Is it all about numbers? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30:349-56.
20. Garg PK, Tandon RK, Ahuja V, Makharia GK, Batra Y. Predictors of unsuccessful mechanical lithotripsy and endoscopic clearance of large bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2004;59:601-5.
21. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
22. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928-d5928.
23. Huang Y, Chang H, Yao W, Zhang Y, Li K, Wang Y. A snare-assisted peroral direct choledochoscopy and pancreatoscopy using an ultra-slim upper endoscope: A case series study. *Dig Liver Dis* 2017;49:657-63.
24. Hui C-K, Lai K-C, Ng M, Wong W-M, Yuen M-F, Lam S-K, et al. Retained common bile duct stones: a comparison between biliary stenting and complete clearance of stones by electrohydraulic lithotripsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:289-96.
25. Itoi T, Reddy DN, Sofuni A, Ramchandani M, Itokawa F, Gupta R, et al. Clinical evaluation of a prototype multi-bending peroral direct cholangioscope. *Dig Endosc* 2014;26:100-7.
26. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
27. 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* 2007;44:137-40.
28. Jin Z, Wei Y, Tang X, Shen S, Yang J, Jin H, et al. Single-operator peroral cholangioscope in treating difficult biliary stones: A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc*. 2019 May;31(3):256-269.
29. 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. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:656-64.
30. Kim H II, Moon JH, Choi HJ, Lee JC, Ahn HS, Song AR, et al. Holmium laser lithotripsy under direct peroral cholangioscopy by using an ultraslim upper endoscope for patients with retained bile duct stones (with video). *Gastrointest Endosc* 2011;74:1127-32.
31. Kim T-H, Oh H-J, Choi C-S, Yeom D-H, Choi S-C. Clinical usefulness of transpapillary removal of common bile duct stones by frequency doubled double pulse Nd:YAG laser. *World J Gastroenterol* 2008;14:2863-6.
32. 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. *World J Gastroenterol* 2016;22:1891.
33. Korrapati P, Ciolino J, Wani S, Shah J, Watson R, Muthusamy V, et al. The efficacy of peroral cholangioscopy for difficult bile duct stones and indeterminate strictures: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2016;04:E263-75.
34. 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. *Surg Endosc* 2017;31:2223-32.
35. Landaeta J. Experiencia colangioscopia peroral monoperador (SPYGLASS) en patología biliar en un centro privado de tercer nivel en Venezuela. *Gen [Internet]* 2016;70:61-3 Available from: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0016-35032016000200005&lng=pt&nrm=iso&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0016-35032016000200005&lng=pt&nrm=iso&tlng=es).
36. Lee J, Moon J, Choi H, Song A, Jung E, Cheon Y, et al. Endoscopic treatment of difficult bile duct stones by using a double-lumen basket for laser lithotripsy – a case series. *Endoscopy* [Internet] 2009;42:169-72.
37. Lee TY, Cheon YK, Choe WH, Shim CS. Direct Cholangioscopy-Based Holmium Laser Lithotripsy of Difficult Bile Duct Stones by Using an Ultrathin Upper Endoscope Without a Separate Biliary Irrigating Catheter. *Photomed Laser Surg* 2012;30:31-6.
38. Lenze F, Bokemeyer A, Gross D, Nowacki T, Bettenworth D, Ullerich H. Safety, diagnostic accuracy and therapeutic efficacy of digital single-operator cholangioscopy. *United Eur Gastroenterol J* 2018;6:902-9.
39. Li J, Guo S-J, Zhang J-C, Wang H-Y, Li K, Niu S-H. A new hybrid anchoring balloon for direct peroral cholangioscopy using an ultraslim upper endoscope. *Dig Endosc* 2018;30:364-71.
40. Lim P, Aggarwal V, Craig P. Role of balloon-assisted cholangioscopy in a multiethnic cohort to assess complex biliary disease (with videos). *Gastrointest Endosc* 2015;81:932-42.
41. Liu F, Jin Z, Zou D, Li Z. Efficacy and safety of endoscopic biliary lithotripsy using FREDDY laser with a radiopaque mark under fluoroscopic guidance. *Endoscopy* 2011;43:918-21.
42. Maydeo A, Kwek BEA, Bhandari S, Bapat M, Dhir V. Single-operator cholangioscopy-guided laser lithotripsy in patients with difficult biliary and pancreatic ductal stones (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011;74:1308-14.
43. Meves V, El C, Pohl J. Efficacy and safety of direct transnasal cholangioscopy with standard ultraslim endoscopes: results of a large cohort study. *Gastrointest Endosc* 2014;79:88-94.
44. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
45. Moon JH, Cha SW, Ryu CB, Kim YS, Hong SJ, Cheon YK, et al. Endoscopic treatment of retained bile-duct stones by using a balloon catheter for electrohydraulic lithotripsy without cholangioscopy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:562-6.
46. Moon JH, Ko BM, Choi HJ, Koo HC, Hong SJ, Cheon YK, et al. Direct Peroral Cholangioscopy Using an Ultra-Slim Upper Endoscope for the Treatment of Retained Bile Duct Stones. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2729-33.
47. Moura EGH de, Franzini T, Moura RN, Carneiro FOAA, Artifon EL de A, Sakai P. Cholangioscopy in bile duct disease: a case series. *Arq Gastroenterol* 2014;51:250-4.
48. 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 pancreaticobiliary disorders: a multicenter clinical experience (with video). *Gastrointest Endosc* 2016;84:649-55.
49. Neuhaus H, Zillinger C, Born P, Ott R, Allescher H, Rösch T, et al. Randomized study of intracorporeal laser lithotripsy versus extracorporeal shock-wave lithotripsy for difficult bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 1998;47:327-34.
50. Neuhaus H, Hoffmann W, Zillinger C, Classen M. Laser lithotripsy of difficult bile duct stones under direct visual control. *Gut* 1993;34:415-21.
51. Omuta S, Maetani I, Ukita T, Nambu T, Gon K, Shigoka H, et al. Direct peroral cholangioscopy using an ultraslim upper endoscope for biliary lesions. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014;13:60-4.

52. Passos M, Ribeiro I, de Moura D, Korkischko N, Silva G, Franzini T, et al. Efficacy and safety of carbon dioxide insufflation versus air insufflation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in randomized controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2019;07:E487–97.
53. Patel SN, Rosenkranz L, Hooks B, Tarnasky PR, Rajjman 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). *Gastrointest Endosc* 2014;79:344–8.
54. Prachayakul V, Aswakul P, Kachintorn U. Electrohydraulic lithotripsy as an highly effective method for complete large common bile duct stone clearance. *J Interv Gastroenterol* 2013;4:59–63.
55. Prinz C, Weber A, Goecke S, Neu B, Meining A, Frimberger E. A new peroral mother-baby endoscope system for biliary tract disorders. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6:20.
56. Reason J. James Reason: patient safety, human error, and Swiss cheese. Interview by Karolina Peltomaa and Duncan Neuhauser. *Qual Manag Health Care* 2012;21:59–63.
57. Rocha RS de P, Minata MK, de Moura DTH, de Moura EGH, Franzini TAP. Common bile duct intussusception during ERCP for stone removal. *VideoGIE* [Internet] 2018;3:28–30 Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468448117301911>.
58. Sánchez Cerna V, Alcántara Figueroa C, Reyes Mugruza T, Acorda Sifuentes L, Valverde Huamán M, Valdivia Roldán M, et al. Diagnostic and therapeutic cholangioscopy in biliary diseases: a prospective study in Peru. *Rev Gastroenterol Peru* 2017;37:329–34.
59. Sauer BG, Cerefice M, Swartz DC, Gaidhane M, Jain A, Haider S, et al. Safety and efficacy of laser lithotripsy for complicated biliary stones using direct choledochoscopy. *Dig Dis Sci* 2013;58:253–6.
60. Sepe PS, Berzin TM, Sanaka S, Patel N, Sawhney MS, Chuttani R, et al. Single-operator cholangioscopy for the extraction of cystic duct stones (with video). *Gastrointest Endosc* 2012;75:206–10.
61. Serrano J, de Moura D, Bernardo W, Ribeiro I, Franzini T, de Moura E, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus placebo for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2019;07:E477–86.
62. Shah R, Neuhaus H, Parsi M, Reddy D, Pleskow D. Randomized study of digital single-operator cholangioscope compared to fiberoptic single-operator cholangioscope in a novel cholangioscopy bench model. *Endosc Int Open* 2018;06:E851–6.
63. Shah R, Rajjman I, Brauer B, Gumustop B, Pleskow D. Performance of a fully disposable, digital, single-operator cholangiopancreatroscope. *Endoscopy* 2017;49:651–8.
64. Shamamian P, Grasso M. Management of complex biliary tract calculi with a holmium laser. *J Gastrointest Surg* 2004;8:191–9.
65. Sharma SS, Jain P. Should we redefine large common bile duct stone?. *World J Gastroenterol* 2008;14(4):651–652.
66. Sioulas AD, El-Masry MA, Groth S, Schachschal G, Anders M, Rösch T, et al. Prospective evaluation of the short access cholangioscopy for stone clearance and evaluation of indeterminate strictures. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017;16:96–103.
67. Stefanidis G, Christodoulou C, Manolakopoulos S, Chuttani R. Endoscopic extraction of large common bile duct stones: A review article. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4(5): 167–179.
68. Tieu AH, Kumbhari V, Jakhete N, Onyimba F, Patel Y, Shin EJ, et al. Diagnostic and therapeutic utility of SpyGlass® peroral cholangioscopy in intraductal biliary disease: Single-center, retrospective, cohort study. *Dig Endosc* 2015;27:479–85.
69. Tsuyuguchi T, Sakai Y, Sugiyama H, Ishihara T, Yokosuka O. Long-term follow-up after peroral cholangioscopy-directed lithotripsy in patients with difficult bile duct stones, including Mirizzi syndrome: an analysis of risk factors predicting stone recurrence. *Surg Endosc* 2011;25:2179–85.
70. Turowski F, Hügle U, Dormann A, Bechtler M, Jakobs R, Gottschalk U, Nötzel E, et al. Diagnostic and therapeutic single-operator cholangiopancreatography with SpyGlass DSTM: results of a multicenter retrospective cohort study. *Surg Endosc* 2018;32:3981–8.
71. Veld J, van Huijgevoort N, Boermeester M, Besselink M, van Delden O, Fockens P, et al. A systematic review of advanced endoscopy-assisted lithotripsy for retained biliary tract stones: laser, electrohydraulic or extracorporeal shock wave. *Endoscopy* 2018;50:896–909.
72. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:135.
73. Wong J, Tang R, Teoh A, Sung J, Lau J. Efficacy and safety of novel digital single-operator peroral cholangioscopy-guided laser lithotripsy for complicated biliary stones. *Endosc Int Open* 2017;05:E54–8.