

# Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica para cálculos no ducto biliar comum: *overview* de revisões sistemáticas e estudos econômicos

*Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for common bile duct calculi: overview of systematic reviews and economic assessments*

André Soares Santos<sup>1,2</sup>, Ananda Jessyla Felix Oliveira<sup>1,3</sup>, José Luiz dos Santos Nogueira<sup>1</sup>, Kenya Valéria Micaela de Souza Noronha<sup>2</sup>, Mônica Viegas Andrade<sup>2</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v11.n2.p170-210

## Palavras-chave:

ducto colédoco, cirurgia, laparoscopia, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, revisão, cálculos biliares

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) comparada à exploração laparoscópica do ducto biliar comum (ELDBC) para coledocolitíase. **Métodos:** Foi realizada uma busca eletrônica nas bases de dados Medline, The Cochrane Library, Lilacs e *Center for Reviews and Dissemination* por revisões sistemáticas e estudos econômicos que reportassem dados sobre a comparação entre a CPRE e a ELDBC em pacientes com coledocolitíase. Uma busca complementar foi realizada nas referências dos estudos incluídos, periódicos, resumos de congresso e Google Acadêmico. A seleção foi realizada por dois pesquisadores independentes. Além da síntese qualitativa, uma res síntese quantitativa para os desfechos primários foi conduzida em Review Manager® 5.3 utilizando um modelo de efeitos randômicos. **Resultados:** Foram incluídos 15 estudos (9 revisões sistemáticas e 6 estudos econômicos). Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre a colecistectomia laparoscópica (CL)+CPRE e a CL+ELDBC em termos de remoção dos cálculos do colédoco (88,5% vs. 92,8%; RR = 0,97, valor-p = 0,08; N = 1.881), morbidade pós-operatória (14,1% vs. 13,8%; RR = 0,98, valor-p = 0,88; N = 1.469), mortalidade (0,8% vs. 0,2%; RR = 2,13, valor-p = 0,33; N = 1.471), cálculos retidos (7,3% vs. 5,8%; RR = 1,17, valor-p = 0,40; N = 1.731), conversão para outros procedimentos (8,7% vs. 6,7%; RR = 1,20, valor-p = 0,55; N = 1.287), duração do procedimento (MD = 10,91, valor-p = 0,61; N = 717) ou tempo de hospitalização (MD = 1,31, valor-p = 0,10; N = 757). A literatura de custo-efetividade é dividida, com alguns estudos favorecendo a CL+CPRE e outros, a CL+ELDBC. **Conclusão:** Não é possível concluir sobre a superioridade da ELDBC sobre a CPRE ou vice-versa para a remoção de cálculos no colédoco.

**Recebido em:** 26/04/2019. **Aprovado para publicação em:** 26/07/2019.

1. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

2. Departamento de Ciências Econômicas, Faculdade de Ciências Econômicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

3. Departamento de Enfermagem Aplicada, Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

**Nome da instituição onde o trabalho foi executado:** Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

**Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos – congressos onde o estudo foi apresentado:** Este estudo foi financiado pelas organizações de promoção à pesquisa: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig). Nenhuma indústria participou de nenhuma etapa da condução deste estudo. Este estudo ainda não foi apresentado em nenhum evento, é original e não foi submetido a nenhum outro periódico. Todos os autores contribuíram para a versão final do manuscrito.

**Conflito de interesses:** Os autores declaram não ter conflito de interesses que possam influenciar os resultados.

**Autor correspondente:** André Soares Santos. Departamento de Ciências Econômicas da Faculdade de Ciências Econômicas – Sala 2064 – da Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 31270-901. Telefone: +55 (31) 99180-8788. E-mail: andresantos111@ufmg.br

**Keywords:**

common bile duct, surgery, laparoscopy, cholangiopancreatography, endoscopic retrograde, review, gallstones

**ABSTRACT**

**Objective:** To evaluate the efficacy, safety and cost-effectiveness of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) compared to laparoscopic common bile duct exploration (LCBDE) for choledocholithiasis. **Methods:** An electronic search was conducted in the Medline, The Cochrane Library, Lilacs and Center for Reviews and Dissemination databases for systematic reviews and economic studies that reported data on the comparison between ERCP and LCBDE in patients with choledocholithiasis. A complementary search was conducted on references of included studies, journals, conference abstracts and Google Scholar. The selection was performed by two independent reviewers. In addition to the qualitative synthesis, a quantitative re-synthesis for primary outcomes was conducted in Review Manager® 5.3 using a random effects model. **Results:** Fifteen studies (9 systematic reviews and 6 economic studies) were included. There was no statistically significant difference between laparoscopic cholecystectomy (LC)+ERCP and LC+LCBDE in terms of removal of choledochal stones (88.5% vs. 92.8%, RR = 0.97, p-value = 0.08; N = 1,881), morbidity (14.1% vs. 13.8%, RR = 0.98, p-value = 0.88; N = 1,469), mortality (0.8% vs. 0.2%; RR = 2.13, p-value = 0.33, N = 1,471), retained stones (7.3% vs. 5.8%, RR = 1.17, p-value = 0.40; N = 1,731), conversion to other procedures (8.7% vs. 6.7%, RR = 1.20, p-value = 0.55, N = 1,287), duration of the procedure (MD = 10.91, p = 0.61, N = 717) or hospital stay (MD = 1.31, p-value = 0.10, N = 757). The cost-effectiveness literature is divided. Some studies favor LC+ERCP and others LC+LCBDE. **Conclusion:** It is not possible to conclude on the superiority of the LCBDE on ERCP or vice-versa for choledocholithiasis.

**Introdução**

A colelitíase é caracterizada por cálculos biliares – massas na vesícula biliar ou trato biliar causadas por níveis anormais de colesterol ou bilirrubina na bile. Ela ocorre em aproximadamente 15% a 20% da população e pode causar dor e infecções. Alguns dos fatores de risco para a colelitíase são sexo feminino, idade, gravidez, sedentarismo, obesidade e histórico familiar (Lammert *et al.*, 2016; Stinton & Shaffer, 2012; Zhu *et al.*, 2014). Esses cálculos podem migrar da vesícula biliar e ficar presos no ducto biliar comum (DBC), em um acometimento conhecido como coledocolitíase, obstruindo o fluxo da bile entre o fígado ou a vesícula biliar e o intestino delgado. Essa obstrução causa dor, icterícia e colangite. Quando crônica, pode causar abscesso hepático, cirrose biliar secundária e hipertensão portal (Dasari *et al.*, 2013). A coledocolitíase está presente em 5% a 20% dos pacientes que possuem colelitíase (Rai & Kumar, 2017; Tamrakar *et al.*, 2018; Tozatti *et al.*, 2015).

Cálculos no DBC são diagnosticados no pré-operatório por sintomas ou sinais de icterícia, pancreatite ou colangite, por desarranjo em testes de função hepática ou exames de imagem mostrando dilatação do ducto ou cálculos ductais (Dasari *et al.*, 2013). O tratamento envolve a remoção da vesícula biliar (colecistectomia), por meio de cirurgia, assim como a remoção dos cálculos desse ducto. Por muitos anos a colecistectomia associada a coledocotomia e/ou esfínterectomia cirúrgica, realizadas por meio de uma grande incisão feita na região abdominal, foram as alternativas predominantes no tratamento da colelitíase. Mais recentemente, a colecistectomia laparoscópica (CL) é a intervenção de escolha na maioria dos casos. Os cálculos presos no DBC eram retirados durante a cirurgia por meio da exploração do DBC. O desenvolvimento da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e da exploração laparoscópica do ducto biliar comum

(ELDBC) influenciaram novas abordagens no tratamento da coledocolitíase. O CPRE se tornou largamente disponível nas últimas décadas, enquanto a cirurgia aberta foi substituída pela laparoscópica (Alghamdi *et al.*, 2017; Dasari *et al.*, 2013).

Os procedimentos associados à remoção de cálculos do DBC consomem recursos expressivos do sistema de saúde. Rogers *et al.* (2010) calcularam o custo mediano de 24.399 USD para a CL associada à ELDBC e de 26.656 USD para a CL associada à CPRE. Eles demonstraram que existe uma diferença significativa nos honorários profissionais favorecendo o procedimento em estágio único (5.054 USD vs. 6.191 USD; valor-p = 0,001). Esse estudo tem número de participantes relativamente pequeno (N = 122), portanto muitos dos desfechos estudados não apresentaram significância estatística, porém indicam uma tendência a ser explorada (Rogers *et al.*, 2010). Na Índia, Bansal *et al.* (2014) observaram que a CL+CPRE teve custo significativamente maior de tratamento que a CL+ELDBC (394,10 USD vs. 506,50 USD; valor-p < 0,001). Também na Bélgica, foi observado menor custo para o procedimento de CL+ELDBC em relação à CL+CPRE (2.636 EUR vs. 4.608 EUR; valor-p < 0,0001). O custo incorrido somente durante CPRE foi de 2.648 EUR, durante a CL sem ELDBC foi de 2.101 EUR e durante a CL+ELDBC foi de 2.636 EUR (Topal *et al.*, 2010).

O tratamento da coledocolitíase evoluiu da exploração aberta do ducto biliar comum (EADBC), para a CPRE e posteriormente para a ELDBC (Alghamdi *et al.*, 2017). No entanto, o método preferencial para o tratamento da colelitíase associada a coledocolitíase é discutível (Bansal *et al.*, 2014). Existem dados na literatura que demonstram a eficácia e a segurança da ELDBC e sugerem vantagens como menor tempo de internação e menor número de procedimentos no paciente (Dasari *et al.*, 2013; Mattila *et al.*, 2017). Mesmo assim, a CPRE pré ou pós-operatória continua sendo a técnica

ca de escolha para tratar pacientes com cálculos retidos no DBC na maior parte dos centros. A CPRE, no entanto, está potencialmente associada a complicações como pancreatite, colangite, hemorragia, perfuração duodenal e morte (Dasari *et al.*, 2013). O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade da CPRE comparada à ELDBC para a retirada de cálculos retidos no DBC, por meio de uma avaliação sistemática da literatura.

## Métodos

Uma *overview* de revisões sistemáticas com ou sem metanálise e estudos econômicos foi conduzida para avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade da CPRE comparada à ELDBC para tratamento da coledocolitíase. Este relato seguiu os princípios do consenso *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (Aromataris *et al.*, 2015; Liberati *et al.*, 2009; Moher *et al.*, 2009).

### Pergunta de pesquisa

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica é segura, eficaz e eficiente para o tratamento da coledocolitíase quando comparada à exploração laparoscópica do ducto biliar comum? A pergunta de pesquisa no formato PICO está disponível em Materiais Suplementares – Apêndice A.

### Intervenções

#### Colecistectomia laparoscópica associada a exploração laparoscópica do ducto biliar comum (CL+ELDBC)

A CL é um procedimento cirúrgico minimamente invasivo, indicado para pacientes com cálculos biliares. A CL consiste na realização de quatro pequenos cortes na parede do abdome do paciente, sob anestesia geral, para a introdução de uma câmera de visualização interna e instrumentos cirúrgicos para a retirada da vesícula biliar (Kim & Donahue, 2018). A ELDBC, que tem por objetivo a retirada de pedras no DBC, é geralmente realizada com a CL devido ao deslocamento dos cálculos (Darkahi *et al.*, 2016). Assim, a CL associada a ELDBC se torna uma boa opção para pacientes com cálculos biliares, por evitar a realização de dois procedimentos em momentos distintos que expõem o paciente duas vezes à internação e aos riscos da anestesia (Zhu *et al.*, 2015).

#### Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

A CPRE combina um endoscópio com um aparelho de raios X para tratar problemas do ducto biliar e pancreático. Com o paciente sob sedação, um endoscópio é passado pelo esôfago até o duodeno, onde a abertura do ducto biliar e pancreático (ampola) é localizada. Um cateter é inserido através do endoscópio até o ducto biliar e um contraste é injetado. Se forem encontrados cálculos, um balão ou cesta podem ser utilizados para a extração (Tse & Yuan, 2012). A litotripsia mecânica pode ser usada para a extração de cálculos maiores. Esse procedimento pode ser realizado antes, durante ou após a cirurgia laparoscópica (Dasari *et al.*, 2013). Com isso,

são definidas duas fases distintas – a endoscópica e a cirúrgica –, que são realizadas com dias ou até semanas de separação. O paciente precisa ser admitido duas vezes, ser exposto duas vezes a anestesia/sedação e corre o risco que sua condição de saúde se deteriore entre os procedimentos. Existe uma predileção dos cirurgiões pela técnica pré-operatória para evitar que o paciente tenha que passar por outro procedimento caso a CPRE pós-operatória falhe (Zhu *et al.*, 2015).

### Desfechos avaliados

Os desfechos primários avaliados foram: remoção dos cálculos do DBC; mortalidade; morbidade, definida como complicações cirúrgicas e não cirúrgicas como sangramentos, perfuração, colangite, vazamento da bile, infecções nos locais de cirurgia, infarto do miocárdio e embolismo pulmonar (Zhu *et al.*, 2015); conversão para outros procedimentos; tempo de internação; e duração do procedimento. Adicionalmente, reportaram-se dados sobre falha em completar o procedimento, número de procedimentos necessários e necessidade de procedimentos adicionais, como desfechos secundários.

### Busca na literatura

Foi realizada uma busca sistemática, nas bases de dados Medline (via PubMed), The Cochrane Library, Lilacs e *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), por revisões sistemáticas e estudos econômicos que reportassem dados sobre a comparação entre a CPRE e a ELDBC em pacientes com coledocolitíase. Uma busca complementar foi realizada nas referências dos estudos incluídos, periódicos específicos da área, resumos de congresso e Google Acadêmico. As buscas foram conduzidas em 28 de fevereiro de 2019. As referências foram importadas para o EndNote® 7.5 para a remoção das duplicatas e, posteriormente, transportadas para o Microsoft Excel® 2013 para o processo de seleção. As estratégias de busca e resultados por base de dados estão disponíveis em Materiais Suplementares – Apêndice B.

### Seleção dos estudos

Foram incluídas revisões sistemáticas de literatura e avaliações econômicas completas que fizeram a comparação direta (*head-to-head*) da CPRE com a ELDBC para o tratamento da coledocolitíase. Não foram selecionados ensaios clínicos randomizados, coortes, estudos de caso-controle, estudos de caso ou opiniões de especialista. Revisões sistemáticas em rede também foram excluídas. Não foram feitas restrições de data, idioma ou localidade. Foram excluídos estudos para os quais não haviam relatos reportando métodos e resultados de forma completa. Na fase 1, as referências foram avaliadas quanto ao título e resumo. Na fase 2, os textos completos das referências que passaram pela fase 1 foram recuperados e avaliados para inclusão. Na fase 3, foi feita a coleta de dados referentes aos desfechos de interesse. As fases 1, 2 e 3 foram realizadas por dois pesquisadores (A. S. e A. O.) independentes e as divergências resolvidas por consenso.

## Análise dos dados

Uma síntese qualitativa dos resultados foi realizada agregando dados de diferentes estudos por desfecho. Uma ressíntese quantitativa para os desfechos primários – remoção de cálculos, mortalidade, morbidade, pedras retidas, tempo de internação, duração do procedimento e conversão para outros procedimentos – foi realizada no Review Manager® 5.3 para agregar os dados dos ensaios clínicos incluídos em diferentes metanálises utilizando um modelo de efeitos randômicos por meio do método de Mantel-Haenszel, para adotar uma perspectiva conservadora. Foram apresentados dados de risco relativo (RR) ou diferença média (MD) com os intervalos de confiança de 95% como medidas de associação dos resultados. Resultados com valor-p < 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. Análises com  $I^2 > 30\%$  foram consideradas como tendo heterogeneidade moderada e com  $I^2 > 75\%$  como tendo heterogeneidade alta. Os dados de heterogeneidade com valor-p do teste  $\chi^2 < 0,10$  foram considerados estatisticamente significativos (Higgins & Green, 2011). Os estudos econômicos que não reportaram dados de razão de custo-efetividade incremental (ICER) foram avaliados quanto aos custos e desfechos reportados. Quando houve possibilidade, o ICER foi calculado utilizando a taxa de sucesso como desfecho por meio da equação:  $(C_1 - C_2)/(E_1 - E_2)$ .

## Avaliação da qualidade metodológica, nível de evidência e força de recomendação

A avaliação da qualidade de revisões sistemáticas foi realizada por meio da escala *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR), um *checklist* de 11 itens desenvolvido de acordo com ferramentas previamente publicadas e opiniões de especialistas. Ela proporciona boa concordância interavaliador, confiabilidade e viabilidade. As respostas positivas nos 11 itens são somadas para gerar um escore (Shea *et al.*, 2007a, 2007b, 2009). A qualidade de avaliações econômicas foi estimada a partir do *checklist* proposto por Drummond *et al.* (2015). É um questionário composto por 35 itens, separados em 10 domínios, desenvolvido como um consenso sobre o relato de avaliações econômicas. Ele não provê escore (Drummond *et al.*, 2015). Para avaliação do nível de evidência e força de recomendação, foi utilizado o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). A qualidade da evidência foi classificada em quatro níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo (Brasil, 2014; Guyatt *et al.*, 2008a, 2008b, 2008c, 2008d; Higgins & Green, 2011; Toma *et al.*, 2017). De forma geral, dados de estudos prospectivos, com controle contemporâneo, randomizados, com maior número de participantes e mascaramento geram maiores níveis de evidência (Brasil, 2009).

## Resultados

### Seleção dos estudos

A busca da literatura identificou 603 referências. Foram excluídas 23 duplicatas, totalizando 580 referências incluídas no

processo de seleção. Na fase 1, 522 referências foram excluídas principalmente por tipo de estudo, população, intervenção e comparador e algumas duplicatas que permaneceram após a remoção com EndNote® 7.5. Cinquenta e oito referências entraram para a fase 2. Não foi possível encontrar o texto completo referente a 12 registros (Materiais Suplementares – Apêndice C). Das 46 referências avaliadas para inclusão na fase 2, 31 foram excluídas (Materiais Suplementares – Apêndice D). Foram incluídos 15 estudos na avaliação final (Figura 1).

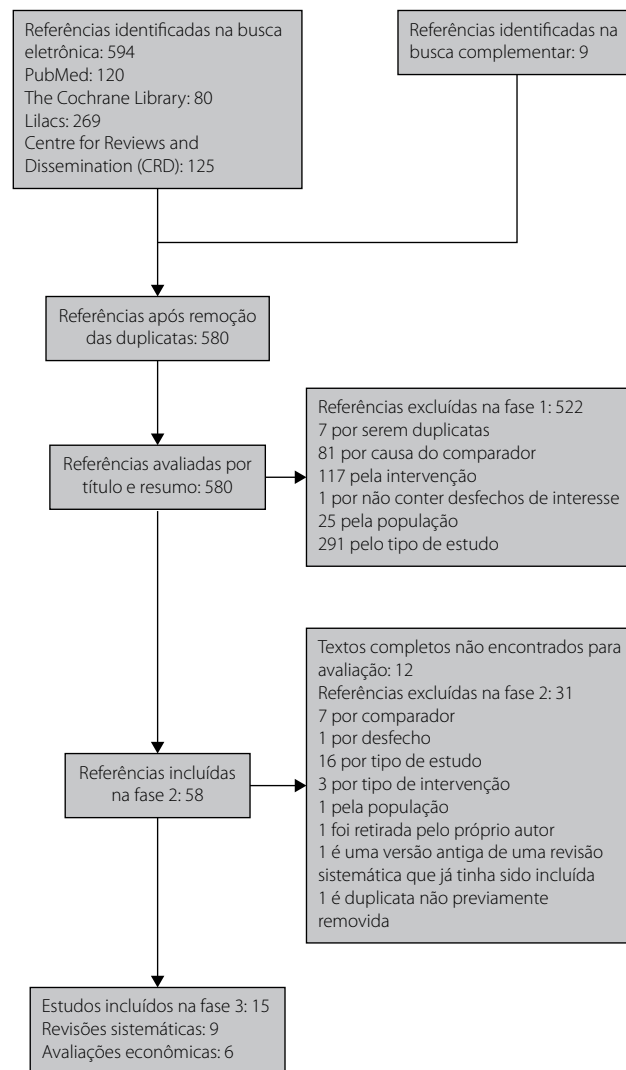


Figura 1. Diagrama de seleção de estudos.

### Características dos estudos incluídos

Foram incluídas nove revisões sistemáticas na análise dos dados (Ajayi *et al.*, 2015; Clayton *et al.*, 2006; Dasari *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2014; Lu *et al.*, 2012; Nagaraja *et al.*, 2014; Singh & Kilambi, 2018; Tranter & Thompson, 2002; Zhu *et al.*, 2015). A primeira foi publicada em 2006 (Clayton *et al.*, 2006) e a última em 2019 (Li *et al.*, 2019). As revisões sistemáticas em

conjunto incluíram dados de 35 estudos, que avaliaram, no total, 4.080 pacientes (Materiais Suplementares – Apêndice E). Onze bases de dados de literatura médica foram utilizadas pelos autores dos estudos incluídos na busca. As bases utilizadas foram Medline (9 estudos), Embase (7), Science Citation Index (7), Web of Science (3), Google Scholar (2), The Cochrane Library ou bases relacionadas (6), Chinese Biomedical Literature (1), China National Knowledge Infrastructure (1), Current Contents Connect (1), Science Direct (1) e Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register (1) (Materiais Suplementares – Apêndice F).

Foram incluídas seis avaliações econômicas na análise dos dados (Bansal *et al.*, 2014; Brown *et al.*, 2011; Mattila *et al.*, 2017; Poulouse *et al.*, 2007; Rogers *et al.*, 2010; Urbach *et al.*, 2001). Quanto ao desenho, um dos estudos é retrospectivo (Mattila *et al.*, 2017), dois são ensaios clínicos randomizados (Bansal *et al.*, 2014; Rogers *et al.*, 2010) e três são modelos de análise de decisão (Brown *et al.*, 2011; Poulouse *et al.*, 2007; Urbach *et al.*, 2001). Os estudos de Rogers *et al.* (2010), Bansal *et al.* (2014) e Mattila *et al.* (2017) não se propuseram especificamente a realizar uma avaliação de custo-efetividade. No entanto, como calcularam custos e desfechos do tratamento com CL+ELDBC e CL+CPRE, foram incluídos por meio da busca complementar. Um quadro com as características gerais dos estudos incluídos está disponível em Materiais Suplementares – Apêndice G e H.

### **Análise dos resultados dos estudos por desfecho** **Remoção dos cálculos do ducto biliar comum**

Com relação à remoção dos cálculos do DBC (*clearance*) após o procedimento, não foi demonstrada diferença significativa entre a CPRE e a ELDBC (Ajayi *et al.*, 2015; Clayton *et al.*, 2006; Li *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2014; Lu *et al.*, 2012; Zhu *et al.*, 2015). Ambas as alternativas terapêuticas apresentaram taxas altas de sucesso em todos os estudos. A CL+ELDBC obteve resultados próximos a 90% (70,8% a 92,7%) e a CPRE obteve resultados próximos a 85% (66,8% a 89,1%) na maioria das revisões sistemáticas. Um estudo especificamente encontrou resultados mais baixos para a CPRE e para a ELDBC (70,8% vs. 66,8%; OR = 1,23, IC 95% = 0,55 a 2,75, valor-p = 0,61;  $I^2 = 71%$ , valor-p = 0,002) (Ajayi *et al.*, 2015). Essa diferença se deve aos dados utilizados na metanálise. O estudo de Rogers *et al.* (2010), por exemplo, avaliou 57 pacientes no grupo da ELDBC e 55 no grupo da CPRE. Houve remoção de pedras no DBC em 15 e 30 pacientes respectivamente. No entanto, só foram detectados cálculos no colédoco em 17 e 31 pacientes, respectivamente, questão que não foi considerada. Dessa forma, os dados coletados por Ajayi *et al.* (2015) acabaram por subestimar a eficácia das alternativas terapêuticas. Também, apesar de ter sido publicado em 2015, só foram incluídos estudos até 2012, deixando outros estudos que poderiam ter sido considerados fora da análise. Um estudo que avaliou a CPRE pré-operatória e pós-operatória em comparação com

a ELDBC separadamente não observou diferença significativa em termos de remoção dos cálculos entre os dois grupos (CL+CPRE pré-operatória vs. CL+ELDBC: OR = 0,76, IC 95% = 0,29 a 1,99;  $I^2 = 59%$ , valor-p = 0,03; 6 estudos, N = 741; CL+CPRE pós-operatória vs. CL+ELDBC: 73,1% vs. 86,3%; OR = 0,29, IC 95% = 0,02 a 4,42;  $I^2 = 82%$ , valor-p = 0,02; 2 estudos, N = 166) (Nagaraja *et al.*, 2014).

Na ressíntese, não foi observada diferença significativa entre a CPRE e a ELDBC quanto à remoção de cálculos do DBC (88,5% vs. 92,8%; RR = 0,97, IC 95% = 0,93 a 1,00, valor-p = 0,08;  $I^2 = 50%$ , valor-p = 0,008; 18 estudos, N = 1.881). Os dados possuem heterogeneidade moderada e estatisticamente significativa (Figura 2). Em uma análise de sensibilidade, a remoção de dois *outliers* (Nathanson *et al.*, 2005; Noble *et al.*, 2009) faz com que a heterogeneidade desapareça, mas o resultado não se modifica significativamente (90,8% vs. 92,2%; RR = 0,98, IC 95% = 0,96 a 1,01, valor-p = 0,18;  $I^2 = 0%$ , valor-p = 0,97; 16 estudos, N = 1.721). A análise visual do gráfico de funil sugere que existe viés de publicação (Materiais Suplementares – Apêndice I). O nível de evidência para esse desfecho foi considerado baixo, devido à retirada de pontos por inconsistência e imprecisão. Independentemente da significância estatística, o RR de 0,97 também não possui grande importância clínica. A redução do risco relativo (RRR) de 3% não justificaria o argumento de que a ELDBC é melhor do que a CPRE para a remoção de cálculos do colédoco.

### **Morbidade pós-operatória**

Não foi demonstrada diferença significativa em termos de morbidade pós-operatória entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC. Ambas as alternativas apresentaram taxas de morbidade pós-operatória em torno de 14% a 20% (Ajayi *et al.*, 2015; Clayton *et al.*, 2006; Dasari *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2019; Lu *et al.*, 2012; Singh & Kilambi, 2018; Zhu *et al.*, 2015). No entanto, foram observados mais casos de pancreatite no grupo da CL+CPRE (3,50% vs. 0,47%; OR = 0,23, IC 95% = 0,08 a 0,69, valor-p = 0,008;  $I^2 = 0%$ , valor-p = 0,96; 5 estudos, N = 857), e mais casos de vazamento de bile foram observados no grupo da CL+ELDBC (1,29% vs. 8,06%; OR = 5,27, IC 95% = 2,06 a 13,47, valor-p = 0,0005;  $I^2 = 0%$ , valor-p = 0,74; 5 estudos, N = 619) (Zhu *et al.*, 2015). Também não foi demonstrada diferença significativa entre o subgrupo CL+CPRE pré-operatória e a CL+ELDBC (Dasari *et al.*, 2013; Nagaraja *et al.*, 2014) ou o subgrupo CL+CPRE pós-operatória e a CL+ELDBC (Dasari *et al.*, 2013; Nagaraja *et al.*, 2014).

Na ressíntese, não foi observada diferença significativa entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC em termos de morbidade pós-operatória (14,1% vs. 13,8%; RR = 0,98, IC 95% = 0,76 a 1,26, valor-p = 0,88;  $I^2 = 0%$ , valor-p = 0,76; 13 estudos, N = 1.469). A heterogeneidade foi considerada baixa (Figura 3). Não foi observada diferença importante entre o modelo de efeitos aleatórios, anteriormente reportado, e o modelo de efeitos fixos (RR = 1,02, IC 95% = 0,80 a 1,31, valor-p = 0,87). A análise



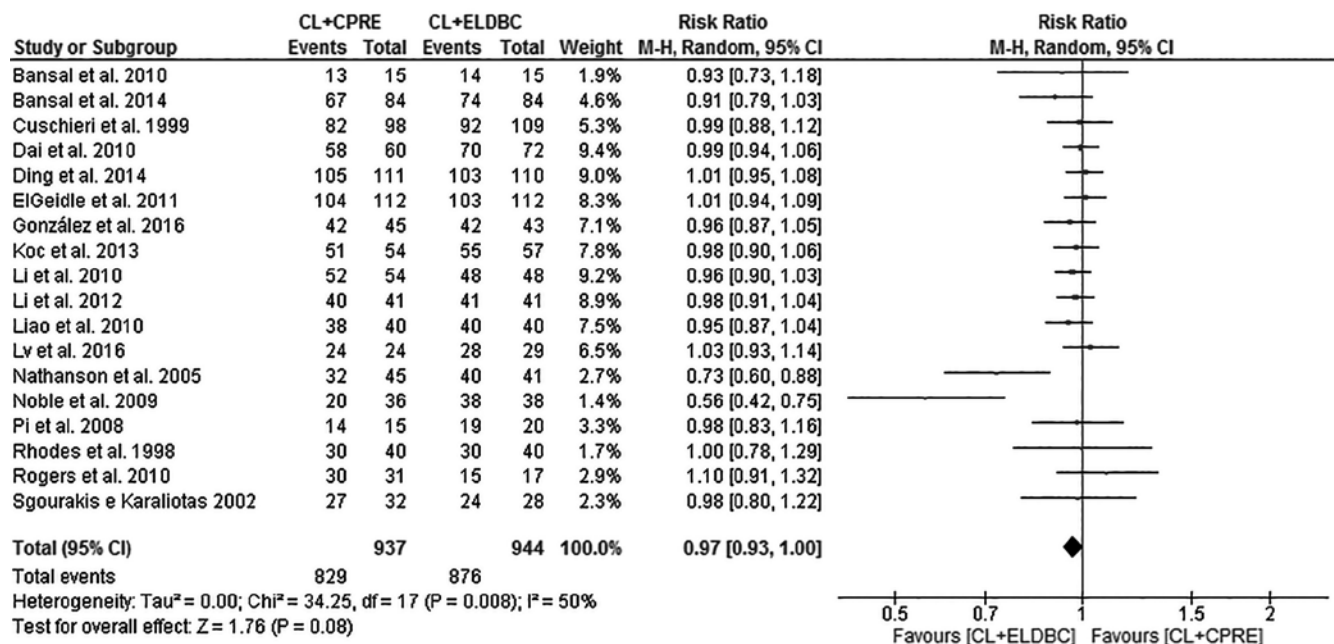


Figura 2. Metanálise comparando a CPRE com a ELDBC em relação à remoção de cálculos do ducto biliar comum.

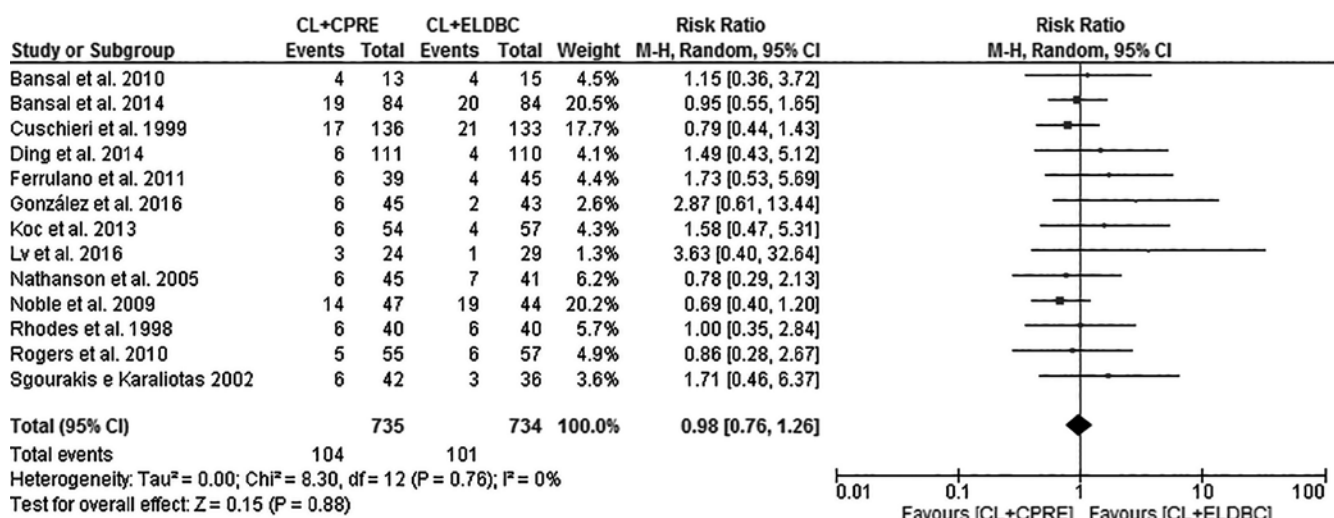


Figura 3. Metanálise comparando a CPRE com a ELDBC em relação à morbidade pós-operatória.

visual do gráfico de funil sugere a existência de viés de publicação (Materiais Suplementares – Apêndice J). Novamente, mesmo que houvesse significância estatística, o RR de 0,98 (RRR = 0,02) não é clinicamente importante.

### Mortalidade

As revisões sistemáticas não conseguiram demonstrar diferença significativa entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC quanto à mortalidade. Na maior parte dos estudos, a taxa de mortalidade fica abaixo de 2% (Ajayi *et al.*, 2015; Clayton *et al.*, 2006; Dasari *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2019; Lu *et al.*, 2012; Singh & Kilambi, 2018; Zhu *et al.*, 2015). Não foi observada diferença entre o subgrupo da CL+CPRE pré-operatória e a CL+ELDBC (Dasari *et al.*, 2013; Nagaraja *et al.*, 2014). O evento morte não foi

observado nos estudos incluídos na avaliação do subgrupo da CL+CPRE pós-operatória comparada à CL+ELDBC em uma das revisões sistemáticas (Dasari *et al.*, 2013).

Na ressíntese, não foi observada diferença significativa entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC em termos de mortalidade (0,8% vs. 0,2%; RR = 2,13, IC 95% = 0,46 a 9,90, valor-p = 0,33; I<sup>2</sup> = 0%, valor-p = 0,58; 13 estudos, N = 1.471). A heterogeneidade foi considerada baixa (Figura 4). Não foi observada diferença importante aplicando o modelo de efeitos fixos (RR = 2,47, IC 95% = 0,59 a 10,37, valor-p = 0,22). Não foi possível a avaliação do gráfico de funil devido ao pequeno número de estudos primários em que o evento morte ocorreu (três estudos) (Materiais Suplementares – Apêndice K). Apesar de

o RR apresentado ser considerável, o número de eventos que ocorreram é muito baixo; *i.e.*, os dados são imprecisos. Não é possível argumentar que existe uma diferença clinicamente significativa quando tão poucos eventos foram observados.

### Casos de cálculos retidos

Três das revisões sistemáticas que avaliaram a retenção de cálculos pós-procedimento não observaram diferença estatisticamente significativa entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC (Li *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2014; Singh & Kilambi, 2018). Dasari *et al.* (2013) não encontraram uma diferença significativa no modelo de efeitos aleatórios (13,7% vs. 8,5%; OR = 0,58, IC 95% = 0,28 a 1,22, valor-p = 0,15; I<sup>2</sup> = 36%, valor-p = 0,16; 7 estudos, N = 746), mas observaram no modelo de efeitos fixos que a CL+CPRE está associada a uma taxa maior de cálculos retidos (OR = 0,59, IC 95% = 0,37 a 0,94, valor-p = 0,03).

Na avaliação de subgrupos, não foi observada diferença significativa entre a CL+CPRE pré-operatória e a CL+ELDBC (10,5% vs. 8,4%; OR = 0,79, IC 95% = 0,45 a 1,39, valor-p = 0,42; I<sup>2</sup> = 0%, valor-p = 0,42; N = 580). Na comparação entre CL+CPRE pós-operatória e CL+ELDBC, não foi observada uma diferença significativa nos casos de cálculos retidos na análise de efeitos aleatórios (24,7% vs. 8,6%; OR = 0,25, IC 95% = 0,04 a 1,65, valor-p = 0,15; I<sup>2</sup> = 62%; 2 estudos, N = 166), mas foi encontrada no modelo de efeitos fixos (OR = 0,28, IC 95% = 0,11 a 0,72, valor-p = 0,008) (Dasari *et al.*, 2013).

Na ressíntese dos dados, não foi observada diferença significativa entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC quanto aos cálculos retidos no colédoco (7,3% vs. 5,8%; RR = 1,17, IC 95% = 0,81 a 1,69, valor-p = 0,40; I<sup>2</sup> = 0%, valor-p = 0,45; 17 estudos, N = 1.731). A heterogeneidade foi baixa entre os estudos (Figura 5).

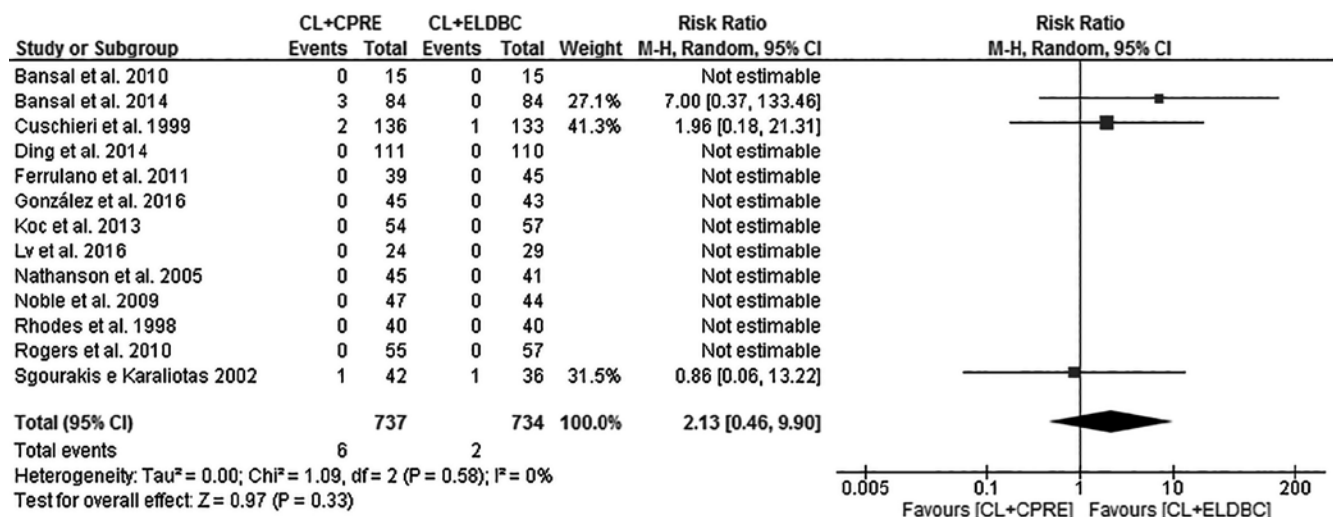


Figura 4. Metanálise comparando a CPRE com a ELDBC em relação à mortalidade.

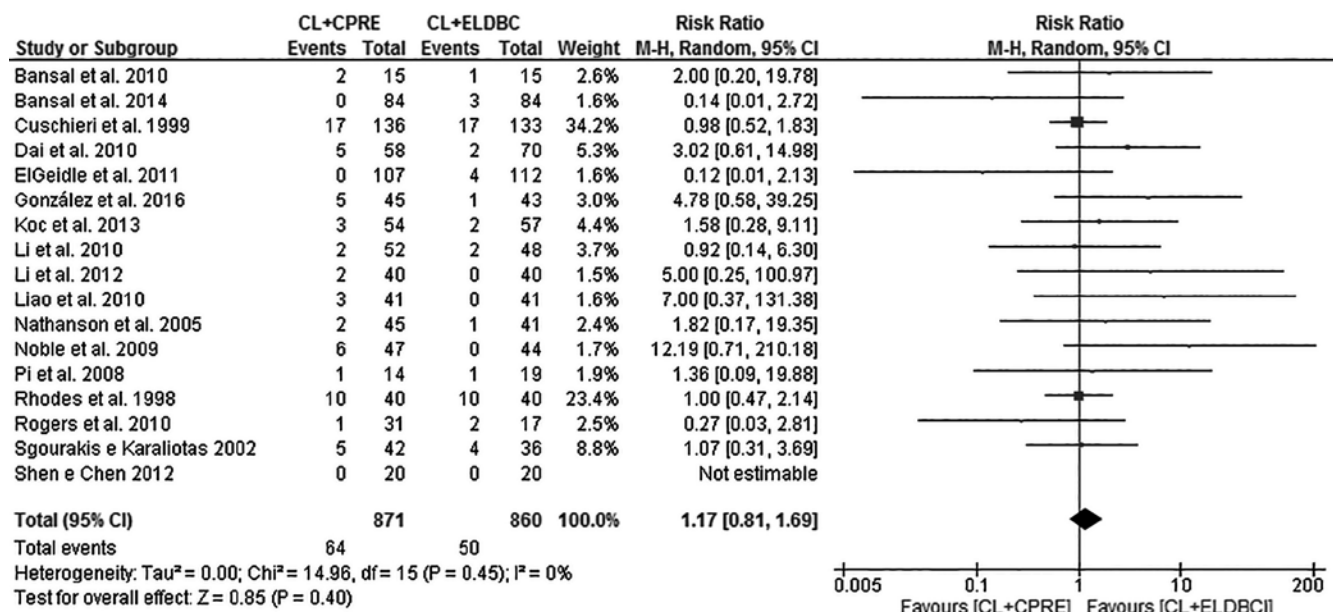


Figura 5. Metanálise comparando a CPRE com a ELDBC em relação aos cálculos retidos.

Não foi observada diferença importante nos resultados aplicando um modelo de efeitos fixos (RR = 1,24, IC 95% = 0,88 a 1,74, valor-p = 0,22). Não foi observada evidência de viés de publicação na análise visual do gráfico de funil (Materiais Suplementares – Apêndice L). O RR de 1,17 (RRR = -0,17) pode ser relevante clinicamente. No entanto, existe um grande número de estudos (17) que avaliaram esse desfecho, tendo randomizado um número razoável de indivíduos (1.731), que, agregados, não conseguiram demonstrar diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Há imprecisão importante nos dados.

### **Conversão para outros procedimentos**

Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC com relação à conversão para outros procedimentos (Dasari *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2019; Lu *et al.*, 2012; Zhu *et al.*, 2015). A taxa de conversão, no entanto, variou muito entre os estudos [4,7% vs. 6,8% (Dasari *et al.*, 2013) a 13,9% vs. 12,0% (Lu *et al.*, 2012)], incluindo mudança na direção do resultado. Não foi observada diferença significativa entre o subgrupo CL+CPRE pré-operatória e CL+ELDBC ou entre a CL+CPRE pós-operatória e a CL+ELDBC (Dasari *et al.*, 2013; Nagaraja *et al.*, 2014).

Na ressíntese, não foi observada diferença significativa entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC quanto à conversão para outros procedimentos (8,7% vs. 6,7%; RR = 1,20, IC 95% = 0,66 a 2,18, valor-p = 0,55;  $I^2$  = 36%, valor-p = 0,13; 11 estudos, N = 1.287). A heterogeneidade foi considerada moderada, mas não significativa (Materiais Suplementares – Apêndice M). A aplicação de um modelo de efeitos fixos não modifica significativamente o resultado (RR = 1,25, IC 95% = 0,86 a 1,82, valor-p = 0,23). Não foi observada evidência de viés de publicação na análise visual do gráfico de funil (Materiais Suplementares – Apêndice N). O RR de 1,2 (RRR = -0,2) pode ter relevância clínica. Os dados, no entanto, foram calculados sob uma amostra relativamente grande (1.287 indivíduos) e não demonstraram significância estatística. Isso se dá porque há imprecisão importante nos dados. Não foi observada nenhuma fonte de inconsistência específica que possa ter tido impacto na análise de subgrupo.

### **Duração do procedimento**

Duas revisões sistemáticas incluídas não demonstraram diferença significativa entre a CPRE e a ELDBC com relação à duração do procedimento em minutos (Li *et al.*, 2019; Lu *et al.*, 2012). Em um dos estudos, foi observada alta heterogeneidade (Li *et al.*, 2019), mas não no outro (Lu *et al.*, 2012). Três estudos observaram diferença significativa favorecendo a ELDBC em relação à CPRE (Ajayi *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2014; Zhu *et al.*, 2015). Essa diferença variou entre aproximadamente 6 e 60 minutos (Ajayi *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2014). Não foi demonstrada diferença significativa entre a CPRE pré-operatória e a ELDBC (133,77 vs. 119,15, valor-p = 0,71) ou a CPRE pós-operatória e a ELDBC (126,5 vs. 124,4, valor-p = 0,90) (Nagaraja *et al.*, 2014).

Na ressíntese dos dados, não foi observada diferença significativa entre a CPRE e a ELDBC quanto à duração do procedimento em minutos no modelo de efeitos aleatórios (MD = 10,91, IC 95% = -30,64 a 52,47, valor-p = 0,61;  $I^2$  = 99%, valor-p < 0,00001; 7 estudos, N = 717). Um dos estudos primários reportou dados que aparentemente estão incorretos (Barreras González *et al.*, 2016). No estudo se lê que a duração da CPRE é de “9,8 minutos (30 – 240)”. Retirando os dados desse estudo, temos que não há diferença estatisticamente significativa entre a duração da CPRE e a da ELDBC (MD = 30,14, IC 95% = -12,36 a 72,64, valor-p = 0,16;  $I^2$  = 99%, valor-p < 0,00001; 6 estudos, N = 629). Há heterogeneidade significativa entre os estudos (Materiais Suplementares – Apêndice O). Não foi possível realizar a inspeção visual do gráfico de funil devido à escassez de estudos (Materiais Suplementares – Apêndice P). Essa MD de 30 minutos poderia representar alguma vantagem clínica, mas isso não foi demonstrado por meio dos outros desfechos avaliados.

### **Tempo de internação**

Três das revisões sistemáticas incluídas não conseguiram demonstrar diferença significativa no tempo de internação entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC (Ajayi *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2019; Lu *et al.*, 2012). Em outros três estudos, observou-se que a CL+ELDBC possibilitou um tempo menor de hospitalização quando comparada à CL+CPRE (Liu *et al.*, 2014; Singh & Kilambi, 2018; Zhu *et al.*, 2015). Os dados foram considerados muito heterogêneos nesses estudos (Ajayi *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2014; Lu *et al.*, 2012). Na comparação da CL+CPRE pré-operatória com a CL+ELDBC e da CL+CPRE pós-operatória com a CL+ELDBC, uma revisão sistemática não demonstrou dados que mostrassem diferença significativa entre os dois grupos (Nagaraja *et al.*, 2014). Alguns estudos primários relataram diferença entre os grupos, mas a significância clínica dessa diferença é incerta (Dasari *et al.*, 2013).

Não foi observada diferença significativa entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC quanto ao tempo de hospitalização em dias no modelo de efeitos aleatórios na ressíntese (MD = 1,31, IC 95% = -0,26 a 2,88, valor-p = 0,10;  $I^2$  = 94%, valor-p < 0,00001; 6 estudos, N = 757). Há heterogeneidade significativa entre os estudos (Materiais Suplementares – Apêndice Q). Não foi possível realizar a inspeção visual do gráfico de funil devido à escassez de estudos (Materiais Suplementares – Apêndice R). O valor-p encontrado indica uma chance de 10% de erro tipo 1 – rejeitar a hipótese nula quando ela é verdadeira. No entanto, a MD de 1,3 dia favorecendo a ELDBC pode ser relevante clinicamente, mesmo não sendo muito grande e estatisticamente significativa a 5%.

### **Falha de procedimento**

A CL+ELDBC proporcionou taxas inferiores de falha de procedimento em relação à CL+CPRE (17,8% vs. 12,0%; OR = 0,59, IC 95% = 0,38 a 0,93, valor-p = 0,02;  $I^2$  = 94%, valor-p < 0,00001; 11 estudos, N = 1.513) (Singh & Kilambi, 2018). Dasari *et al.* (2013) observaram a mesma tendência no modelo de efeitos fixos



(18,4% vs. 10,1%; OR = 0,50, IC 95% = 0,33 a 0,77, valor-p = 0,002;  $I^2 = 58\%$ , valor-p = 0,03; 7 estudos, N = 746), mas a diferença não foi significativa com um modelo de efeitos aleatórios (OR = 0,49, IC 95% = 0,20 a 1,18, valor-p = 0,11). Essa diferença não foi significativa para os grupos de CL+CPRE pré-operatória comparada a CL+ELDBC ou CL+CPRE pós-operatória comparada a CL+ELDBC (Dasari *et al.*, 2013).

### Número de procedimentos por paciente

Apenas dois ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão de Singh & Kilambi (2018) relataram o número de procedimentos. Eles observaram um número significativamente maior de procedimentos no grupo da CL+CPRE em relação ao grupo da CL+ELDBC (Singh & Kilambi, 2018).

### Necessidade de procedimentos adicionais

Não foi observada diferença significativa em termos de necessidade de procedimentos adicionais entre os grupos em uma revisão sistemática incluída (12,5% vs. 8,2%; OR = 1,37, IC 95% = 0,82 a 2,29, valor-p = 0,23) (Clayton *et al.*, 2006).

### Avaliações econômicas

Em um dos estudos, na Finlândia, a CL+ELDBC transcística obteve melhores resultados quando comparada à CL+CPRE em termos de custos, mas não em termos de efetividade, medida pelo sucesso na remoção de cálculos do colédoco. Com isso, a razão custo-efetividade incremental (RCEI) entre CL+ELDBC transcística e CL+CPRE foi de 9.142,86 EUR/sucesso. A estratégia CL+ELDBC transductal foi dominada (Mattila *et al.*, 2017). Um dado relevante apresentado por Mattila *et al.* (2017) é que as diferentes abordagens relacionadas ao procedimento de ELDBC têm custos diferentes, e o custo da abordagem trans-

cística é significativamente menor do que o custo associado à abordagem transductal (5.455 EUR vs. 9.364, valor-p < 0,001). O custo total médio das alternativas CL+ELDBC e CL+CPRE foi similar (6.785 EUR vs. 6.913, valor-p = 0,806). A taxa de remoção de cálculos observada foi de 96,9%, 97,0% e 98,3% para a abordagem transcística, transductal e endoscópica, respectivamente (valor-p = 0,79) (Mattila *et al.*, 2017).

Nos EUA, um estudo observou que a estratégia de tratamento com CL+CPRE com colangiografia intraoperatória para a detecção de cálculos no DBC e realização da CL+CPRE no caso de necessidade foi dominante sobre todas as outras alternativas (CL somente, CPRE+CL de rotina, CL+CPRE de rotina, CL+ELDBC) (Brown *et al.*, 2011). Um estudo norte-americano considerou a CL+ELDBC dominante sobre a CL+CPRE pós-operatória e encontrou um RCEI extremamente alto na comparação com CPRE pré-operatória de rotina (RCEI = 252.025 USD/sucesso) (Poulose *et al.*, 2007). No estudo de Rogers *et al.* (2010), a estratégia de tratamento com CL+CPRE foi mais efetiva e mais cara, com RCEI de 29.420 USD/sucesso. Na Índia, um trabalho considerou a estratégia CL+CPRE dominada (Bansal *et al.*, 2014) (Tabela 1).

### Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

A avaliação do AMSTAR gerou resultado mediano de 6 (variando entre 3 e 10). O maior resultado foi obtido por uma revisão sistemática publicada pela colaboração Cochrane (Dasari *et al.*, 2013). Apenas dois dos relatos reportaram projeto publicado *a priori* (Dasari *et al.*, 2013; Singh & Kilambi, 2018) e quatro reportaram ter realizado a seleção e a extração dos dados em duplicata por revisores independentes (Ajayi *et al.*, 2015; Dasari *et al.*, 2013; Singh & Kilambi, 2018; Zhu *et al.*, 2015). Possivelmen-

**Tabela 1.** Custo-efetividade da CPRE em relação à ELDBC para o tratamento da coledocolitíase

Estudo	Tecnologia	Efetividade	Efetividade incremental <sup>c</sup>	Custo	Custo incremental <sup>c</sup>	RCE	RCEI
Mattila <i>et al.</i> , 2017	CL+ELDBC transcística	96,9% <sup>a</sup>	-	5.455 EUR	-	5.629,51 EUR/sucesso	-
	CL+CPRE	98,3% <sup>a</sup>	1,4%	6.913 EUR	128 EUR	7.032,55 EUR/sucesso	9.142,86 EUR/sucesso
	CL+ELDBC transductal	97,0% <sup>a</sup>	-1,3%	9.364 EUR	2.451 EUR	9.653,61 EUR/sucesso	Dominado
Bansal <i>et al.</i> , 2014	CL+ELDBC	91,7% <sup>a</sup>	-	394,10 USD	-	429,77 EUR/sucesso	-
	CL+CPRE	88,1% <sup>a</sup>	-3,6%	506,50 USD	112,4 USD	574,91 EUR/sucesso	Dominado
Brown <i>et al.</i> , 2011	CL/CIO+CPRE	2,9 <sup>b</sup>	-	7.626 USD	-	2.629,66 USD/dia	-
	CL	3,1 <sup>b</sup>	-0,2	8.243 USD	617 USD	2.659,03 USD/dia	Dominado
	CPRE+LC	4,7 <sup>b</sup>	-1,8	8.349 USD	723 USD	1.776,38 USD/dia	Dominado
	CL+CPRE	4,7 <sup>b</sup>	0	8.354 USD	728 USD	1.777,45 USD/dia	Dominado
	CL/CIO+ELDBC	5,5 <sup>b</sup>	-2,6	11.492 USD	3.866 USD	2.089,46 USD/dia	Dominado
Rogers <i>et al.</i> , 2010	CL+ELDBC	88% <sup>a</sup>	-	27.675 USD	-	31.448,86 USD/sucesso	-
	CPRE+CL	98% <sup>a</sup>	10%	30.617 USD	2.942 USD	31.241,84 USD/sucesso	29.420 USD/sucesso
Poulose <i>et al.</i> , 2007	CL+CPRE	0,9 AVAQ	-	24.300 USD	-	27.000 USD	-
	CL+LDBC	0,88 AVAQ	-0,02	28.400 USD	4.100 USD	32.272,73 USD	Dominado
Urbach <i>et al.</i> , 2001	CL	90% <sup>a</sup>	-	0 USD <sup>d</sup>	-	0	-
	CL+ELDBC	98,1% <sup>a</sup>	8,1%	487,50 USD <sup>d</sup>	487,50 USD	496,94 USD/sucesso	6.135,06 USD/sucesso
	CL+CPRE	97,6% <sup>a</sup>	-0,5%	550,10 USD <sup>d</sup>	62,60 USD	563,63 USD/sucesso	Dominado
	CPRE+CL	98,5% <sup>a</sup>	0,4%	1495,60 USD <sup>d</sup>	1.008,10 USD	1.518,38 USD/sucesso	252.025 USD/sucesso

<sup>a</sup> Sucesso na remoção de cálculos do ducto biliar comum. <sup>b</sup> Tempo de hospitalização. <sup>c</sup> Cálculos realizados em relação à última alternativa não dominada. <sup>d</sup> Somente os custos associados à realização do procedimento para remoção de pedras do colédoco.

te os outros estudos também realizaram esse procedimento, no entanto não estava relatado no artigo. Todos os estudos realizaram uma busca que pode ser considerada abrangente na literatura. Muitos estudos fizeram restrições relacionadas a data, idioma ou *status* da publicação (se publicado ou não). Dessa forma, apenas três estudos foram considerados como tendo utilizado critérios adequados de inclusão e exclusão (Ajayi *et al.*, 2015; Dasari *et al.*, 2013; Zhu *et al.*, 2015). Apenas o estudo de Dasari *et al.* (2013) apresentou uma lista de estudos excluídos. Todos os estudos forneceram uma tabela de características dos estudos incluídos e usaram métodos adequados para síntese dos dados. Apenas três estudos não relataram a qualidade dos estudos incluídos (Clayton *et al.*, 2006; Liu *et al.*, 2014; Nagaraja *et al.*, 2014). No entanto, o uso dessas informações para auxiliar na conclusão do estudo só foi considerado adequado em três estudos (Dasari *et al.*, 2013; Lu *et al.*, 2012; Singh & Kilambi, 2018). A probabilidade de risco de viés foi relatada por cinco estudos (Ajayi *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2014; Lu *et al.*, 2012; Singh & Kilambi, 2018). Os conflitos de interesses também foram reportados por apenas cinco estudos (Dasari *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2019; Nagaraja *et al.*, 2014; Singh & Kilambi, 2018; Zhu *et al.*, 2015) (Materiais Suplementares – Apêndice S). O nível de evidência foi considerado de moderado a baixo. Os principais aspectos que colaboraram para o rebaixamento da qualidade da evidência foram inconsistência e imprecisão (Materiais Suplementares – Apêndice T). Não há argumentos, a partir da avaliação dos autores dessa *overview*, para tecer uma recomendação a favor ou contra. Dessa forma, a avaliação da força de recomendação não foi feita. Quanto à força, no entanto, ela seria fraca.

Na estimação da qualidade do relato dos estudos econômicos segundo protocolo de Drummond *et al.* (2015), foi encontrada uma mediana de 6,5 aspectos reportados corretamente entre os estudos (variando entre 5 e 8). Todos os estudos definiram precisamente a pergunta a ser respondida, estabeleceram a efetividade da tecnologia avaliada e valoraram custos e consequências com credibilidade. Não houve necessidade de ajuste temporal devido ao horizonte temporal curto das avaliações. Apenas um estudo apresentou uma descrição detalhada das alternativas terapêuticas sendo avaliadas (Bansal *et al.*, 2014). Considerou-se que todos os custos e consequências importantes e relevantes para cada alternativa foram adequadamente coletados ou apresentados em dois estudos (Brown *et al.*, 2011; Urbach *et al.*, 2001) e que eles foram medidos em unidades adequadas em quatro estudos (Bansal *et al.*, 2014; Mattila *et al.*, 2017; Rogers *et al.*, 2010; Urbach *et al.*, 2001). A avaliação incremental foi realizada em quatro estudos. Como dito anteriormente, os estudos de Bansal *et al.* (2014) e Rogers *et al.* (2010) não tinham pretensão de realizar uma avaliação econômica completa. A análise de sensibilidade foi realizada pelos três estudos de modelagem (Brown *et al.*, 2011; Poulouse *et al.*, 2007; Urbach *et al.*, 2001) (Materiais Suplementares – Apêndice U).

## Discussão

A introdução da ELDBC associada à CL no arsenal terapêutico dos cirurgiões na década de 1990 suscitou uma discussão sobre sua superioridade em relação à CL+CPRE, que já era praticada há algumas décadas. No entanto, o resultado agregado dos estudos primários não conseguiu demonstrar com clareza essa superioridade em termos de remoção dos cálculos do DBC (88,5% vs. 92,8%; RR = 0,97, IC 95% = 0,93 a 1,00, valor-p = 0,008;  $I^2 = 50\%$ , valor-p = 0,008, 18 estudos, N = 1.881), morbidade pós-operatória (14,1% vs. 13,8%; RR = 0,98, IC 95% = 0,76 a 1,26, valor-p = 0,88;  $I^2 = 0\%$ , valor-p = 0,76; 13 estudos, N = 1.469), mortalidade (0,8% vs. 0,2%; RR = 2,13, IC 95% = 0,46 a 9,90, valor-p = 0,33;  $I^2 = 0\%$ , valor-p = 0,58; 13 estudos, N = 1.471), cálculos retidos (7,3% vs. 5,8%; RR = 1,17, IC 95% = 0,81 a 1,69, valor-p = 0,40;  $I^2 = 0\%$ , valor-p = 0,45; 17 estudos, N = 1.731), conversão para outros procedimentos (8,7% vs. 6,7%; RR = 1,20, IC 95% = 0,66 a 2,18, valor-p = 0,55;  $I^2 = 36\%$ , valor-p = 0,13; 11 estudos, N = 1.287), duração do procedimento (MD = 30,14, IC 95% = -12,36 a 72,64, valor-p = 0,16;  $I^2 = 99\%$ , valor-p < 0,00001; 6 estudos, N = 629) ou tempo de hospitalização (MD = 1,31, IC 95% = -0,26 a 2,88, valor-p = 0,10;  $I^2 = 94\%$ , valor-p < 0,00001; 6 estudos, N = 757).

Os resultados desse estudo devem ser avaliados com discriminação. Um valor-p não significativo (no caso > 0,05) não significa necessariamente que o efeito não foi observado e muito menos que “não existe diferença entre as alternativas” quanto ao desfecho em tela. Apenas significa que o resultado não foi preciso o suficiente para demonstrar com 95% de confiança que os resultados são diferentes para as duas alternativas e não decorrem de uma variação aleatória. Isso pode ser devido a amostras insuficientes ou a variância acentuada, que diminuem a nossa confiança de que esse resultado se manterá se o estudo for repetido em igualdade de condições; *i.e.*, que o resultado representa a realidade. De qualquer forma, é importante entender que existe alguma arbitrariedade nesse limiar (Amrhein *et al.*, 2019). Mais do que não ser estatisticamente significativas, as diferenças demonstradas nesse trabalho também não são clinicamente importantes para os desfechos remoção de cálculos do DBC (RRR = 0,03), morbidade pós-operatória (RRR = 0,02) ou tempo de hospitalização (MD = 1,31). Alguns teriam alguma relevância se os dados não fossem muito imprecisos, como mortalidade (RR = 2,13), ou uma relevância moderada, como para cálculos retidos (RR = 1,17) ou conversão para outros procedimentos (RR = 1,20). A importância da variabilidade individual nesses tratamentos é incerta.

Foi relatada diferença significativa na literatura favorecendo a ELDBC para os desfechos falha em completar o procedimento (17,8% vs. 12,0%; OR = 0,59, IC 95% = 0,38 a 0,93, valor-p = 0,02;  $I^2 = 94\%$ , valor-p < 0,00001; 11 estudos, N = 1.513) (Singh & Kilambi, 2018), necessidade de procedimentos adicionais (12,5% vs. 8,2%; OR = 1,37, IC 95% = 0,82 a 2,29, valor-p = 0,23) (Clayton *et al.*, 2006) e número de procedimentos realizados no paciente (Singh & Kilambi, 2018). Esses achados têm

relevância clínica incerta, dado que o número maior de procedimentos realizados em pacientes em tratamento com CL+CPRE não se traduziu em melhoria significativa nos desfechos clínicos de interesse (como morbidade e mortalidade, por exemplo). Esses desfechos são, por natureza, intermediários e não têm uma boa associação com os desfechos finalísticos.

A maior parte das revisões sistemáticas incluídas reportam eficácia semelhante entre procedimentos com níveis de morbidade pós-operatória similares. Alguns autores chegam a sugerir que a CL+ELDBC venha a se tornar a alternativa de escolha para o tratamento de coledocolitíase com suspeita de coledocolitíase, dado que é realizada em apenas um estágio, evitando a necessidade de dois períodos anestésicos e ocasionalmente de duas internações, e que preserva a integridade do esfíncter de Oddi (Li *et al.*, 2019). No entanto, para a realização da ELDBC, há necessidade de alta qualidade técnica e treinamento para sua condução (Tarantino *et al.*, 2017). Quando a ELDBC foi desenvolvida, já existia a CPRE, que era considerada um procedimento eficaz e relativamente seguro para a remoção de cálculos do colédoco e há poucos dados justificando a mudança de tecnologia. Mesmo após a avaliação de 16 ensaios clínicos randomizados, o estudo de Dasari *et al.* (2013), uma revisão sistemática de alta qualidade metodológica publicada pela Colaboração Cochrane, não foi capaz de tecer uma recomendação para uma tecnologia em detrimento de outra. Curiosamente, apesar de a cirurgia aberta ser considerada uma tecnologia obsoleta ou de último recurso para o tratamento da coledocolitíase, as referências que a compararam com a CPRE não demonstraram a superioridade da última em termos de remoção dos cálculos ou morbidade e mortalidade (Tarantino *et al.*, 2017). Esses resultados, no entanto, são de estudos publicados até o final dos anos 1990, início do uso da endoscopia para a retirada de cálculos no DBC, e, portanto, podem ter sido influenciados pela menor experiência dos endoscopistas e baixo suporte tecnológico existentes na época (Dasari *et al.*, 2013).

As metanálises que tiveram  $I^2 < 30\%$  foram avaliadas também por um modelo de efeitos fixos. Não foi observada diferença significativa entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC em termos de morbidade pós-operatória (RR = 1,02, IC 95% = 0,80 a 1,31, valor-p = 0,87;  $I^2 = 0\%$ , valor-p = 0,76), mortalidade (RR = 2,13, IC 95% = 0,46 a 9,90, valor-p = 0,33;  $I^2 = 0\%$ , valor-p = 0,58) e cálculos retidos (RR = 1,17, IC 95% = 0,81 a 1,69, valor-p = 0,40;  $I^2 = 0\%$ , valor-p = 0,45). O resultado das metanálises não variou substancialmente entre o modelo de efeitos fixos e o modelo de efeitos aleatórios para os desfechos citados. Convém relatar que a avaliação do modelo de efeitos fixos para os desfechos duração do procedimento (MD = 8,00, IC 95% = 5,46 a 10,54, valor-p < 0,00001;  $I^2 = 99\%$ , valor-p < 0,00001; 6 estudos, N = 629) e tempo de internação (MD = 2,69, IC 95% = 2,43 a 2,95, valor-p < 0,00001;  $I^2 = 94\%$ , valor-p < 0,00001; 6 estudos, N = 757) mostrou resultados estatisticamente significativos. No entanto, essa avaliação não é adequada devido à alta hetero-

geneidade observada entre os estudos. De qualquer forma, para o desfecho duração do procedimento, a MD de 8 minutos não seria clinicamente importante. Já para o desfecho tempo de internação, a MD de 2,69 dias favorecendo o procedimento de ELDBC poderia ser importante clinicamente.

A literatura de custo-efetividade está claramente dividida. Por um lado, Brown *et al.* (2011), em estudo conduzido nos EUA, encontraram que a CL+CPRE, quando associada à colangiografia intraoperatória para a detecção dos cálculos no colédoco, é dominante sobre as outras alternativas. Por outro lado, Poulouse *et al.* (2007) consideraram a CL+ELDBC dominante sobre a CL+CPRE pós-operatória e encontraram um RCEI extremamente alto na comparação com a CPRE pré-operatória de rotina (RCEI = 252.025 USD/sucesso). Rogers *et al.* (2010) também apresentaram dados que indicam que a CL+CPRE pode ser uma estratégia mais cara e mais efetiva (RCEI = 29.420 USD/sucesso). Na Finlândia, Mattila *et al.* (2017) apresentaram dados que indicam que a abordagem transcística da CL+ELDBC tem custo menor que a CL+CPRE, mas efetividade menor (RCEI = 9.142,86 EUR/sucesso). E, por fim, na Índia, Bansal *et al.* (2014) consideraram a estratégia da CL+CPRE dominada pela CL+ELDBC. Há, inclusive, um afastamento dos resultados de efetividade observados nos estudos econômicos e nas revisões sistemáticas. As revisões sistemáticas, como demonstrado anteriormente, não apresentam clara vantagem para uma estratégia em relação às outras, mas indicam uma tendência em favor da ELDBC, diferentemente do que é considerado em alguns dos estudos econômicos (Brown *et al.*, 2011; Mattila *et al.*, 2017; Poulouse *et al.*, 2007; Rogers *et al.*, 2010). Alguns pressupostos limitantes da avaliação das alternativas terapêuticas podem ter prejudicado os modelos. A mortalidade referente às alternativas terapêuticas não foi considerada em alguns casos. Poulouse *et al.* (2007) usaram distribuições triangulares quando poderiam ter usado distribuições mais adequadas com os dados existentes. As complicações da colangiografia intraoperatória não foram explicitamente modeladas por Urbach *et al.* (2001), pois foram consideradas extremamente incomuns.

No geral, demonstra-se que não há consenso mesmo dentro do mesmo país sobre a estratégia mais custo-efetiva para tratar pacientes com coledocolitíase associada à coledocolitíase. Houve um grande número de textos completos não recuperados nos registros identificados. Muitos desses registros sequer possuíam resumo disponível. É provável que a maioria desses estudos teria sido excluída na primeira fase do processo de seleção. Mesmo que tivessem sido selecionados, não é de esperar que o resultado dessa *overview* se modificasse por conta deles, dado o tamanho da amostra obtida. O *checklist* proposto por Drummond *et al.* (2015) não é uma avaliação da qualidade do estudo ou do relato propriamente dito. Dessa forma, o fato de os estudos terem sido mais mal ou mais bem valorados, segundo esses critérios, pode não ter significado prático importante. Os autores des-

conhecem uma escala validada para avaliação da qualidade metodológica de estudos econômicos. O estudo de Liu *et al.* (2014) apresentou diversas inconsistências nos dados reportados em relação ao de outras revisões sistemáticas. Os dados de tempo de internação e duração do procedimento não estavam adequadamente reportados em vários estudos primários (Cuschieri *et al.*, 1999; Noble *et al.*, 2009; Rogers *et al.*, 2010). Com isso, alguns intervalos de confiança tiveram que ser estimados e variaram entre as diferentes revisões sistemáticas, diminuindo a confiança nos dados. Dados de um estudo primário não foram considerados na metanálise, por dúvidas quanto ao desenho metodológico (Chen *et al.*, 2009). De forma geral, há dúvida no desenho de alguns dos estudos incluídos por Liu *et al.* (2014) (Chen *et al.*, 2009; Dai & Hu, 2010; Li, 2012; Pi *et al.*, 2008; Shen & Chen, 2012).

## Conclusão

A partir dos dados apresentados pelas revisões sistemáticas incluídas, estudos econômicos e pela ressíntese dos dados, não é possível concluir com clareza sobre a superioridade da ELDBC sobre a CPRE, ou vice-versa. Cada uma das alternativas tem pequenas vantagens em relação à outra, com significância clínica incerta. Para os desfechos primários estudados nessa *overview*, não foi observada diferença significativa a 95% entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC com relação à remoção de cálculos, morbidade, mortalidade, conversão para outros procedimentos, tempo de hospitalização e duração do procedimento. As metanálises contam com números relativamente grandes de participantes, sem conseguir determinar as vantagens entre as alternativas terapêuticas. Consequentemente, a análise GRADE apresenta alta imprecisão nesses desfechos. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas é aceitável na maior parte dos casos. O nível de evidência variou entre baixa e moderada, principalmente em decorrência de problemas de inconsistência e imprecisão. As avaliações econômicas indicam resultados inconsistentes, variando com o local de realização e pressupostos adotados nos modelos.

## Referências bibliográficas

- Ajayi O, Dimitrov BD, Barry M, Kell MR. Meta-analysis of the efficacy of a single-stage laparoscopic management versus two-stage endoscopic management of symptomatic gallstones with common bile duct stones. *Acta Chirurgica Croatica*. 2015;12:19-28.
- Alghamdi BS, Sindi OB, Rajab WH, Alzahrani SH, Alrayes HAT, Moshref LH, et al. Open Surgery versus Endoscopic Intervention in the Management of Bile Duct Stones. *Egypt J Hosp Med*. 2017;67(2):705-12.
- Amrhein V, Greenland S, McShane B. Scientists rise up against statistical significance. *Nature*. 2019;567(7748):305-7.
- Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):132-40.
- Bansal VK, Misra MC, Rajan K, Kilambi R, Kumar S, Krishna A, et al. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with concomitant gallbladder stones and common bile duct stones: a randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2014;28(3):875-85.
- Barreras González JE, Torres Peña R, Ruiz Torres J, Martínez Alfonso MÁ, Brizuela Quintanilla R, Morera Pérez M. Endoscopic versus laparoscopic treatment for choledocholithiasis: a prospective randomized controlled trial. *Endosc Int Open*. 2016;4(11):E1188-93.
- Brasil. Avaliação de Tecnologias em Saúde: Ferramentas para a Gestão do SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força da recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Brown LM, Rogers SJ, Cello JP, Brasel KJ, Inadomi JM. Cost-effective treatment of patients with symptomatic cholelithiasis and possible common bile duct stones. *J Am Coll Surg*. 2011;212(6):1049-60.e1-7.
- Chen CZ, Chen CL, Zeng Y. [Clinical research on LC-CBDE and EST combined LC treatment on small diameter gallstone and common bile duct stones]. *Qiqihaer Yixueyuan Xuebao*. 2009;30:1285-6.
- Clayton ES, Connor S, Alexakis N, Leandros E. Meta-analysis of endoscopy and surgery versus surgery alone for common bile duct stones with the gallbladder in situ. *Br J Surg*. 2006;93(10):1185-91.
- Cuschieri A, Lezoche E, Morino M, Croce E, Lacy A, Toouli J, et al. E.A.E.S. multicenter prospective randomized trial comparing two-stage vs single-stage management of patients with gallstone disease and ductal calculi. *Surg Endosc*. 1999;13(10):952-7.
- Dai GQ, Hu H. [Clinical research of gallbladder and common bile duct stones treated by LC and LCBDE]. *Zhongguo Putongwaikue Zazhi*. 2010;19:843-5.
- Darkahi B, Liljeholm H, Sandblom G. Laparoscopic Common Bile Duct Exploration: 9 Years Experience from a Single Center. *Front Surg*. 2016;3:23.
- Dasari BV, Tan CJ, Gurusamy KS, Martin DJ, Kirk G, McKie L, et al. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD003327.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4th ed. United Kingdom: Oxford University Press; 2015.
- Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al.; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008a;336(7652):1049-51.
- Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al.; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008b;336(7654):1170-3.
- Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008c;336(7651):995-8.
- Guyatt G, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008d;336(7650):924-6.
- Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011.
- Kim SS, Donahue TR. Laparoscopic Cholecystectomy. *JAMA*. 2018;319(17):1834.
- Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel JF, Méndez-Sánchez N, Portincasa P, et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16024.
- Li FL. [Comparison of two treatments on cholelithiasis with common bile duct stone: 82 cases]. *Zhongguo Putongwaikue Zazhi*. 2012;8:1019-20.

- Li ZQ, Sun JX, Li B, Dai XQ, Yu AX, Li ZF. Meta-analysis of single-stage versus two-staged management for concomitant gallstones and common bile duct stones. *J Minim Access Surg*. 2019. [Epub ahead of print]
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
- Liu JG, Wang YJ, Shu GM, Lou C, Zhang J, Du Z. Laparoscopic versus endoscopic management of choledocholithiasis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2014;24(5):287-94.
- Lu J, Cheng Y, Xiong XZ, Lin YX, Wu SJ, Cheng NS. Two-stage vs single-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones. *World J Gastroenterol*. 2012;18(24):3156-66.
- Mattila A, Mrena J, Kellokumpu I. Cost-analysis and effectiveness of one-stage laparoscopic versus two-stage endolaparoscopic management of cholecystocholedocholithiasis: a retrospective cohort study. *BMC Surg*. 2017;17(1):79.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
- Nagaraja V, Eslick GD, Cox MR. Systematic review and meta-analysis of minimally invasive techniques for the management of cholecystocholedocholithiasis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014;21(12):896-901.
- Nathanson LK, O'Rourke NA, Martin IJ, Fielding GA, Cowen AE, Roberts RK, et al. Postoperative ERCP versus laparoscopic choledochotomy for clearance of selected bile duct calculi: a randomized trial. *Ann Surg*. 2005;242(2):188-92.
- Noble H, Tranter S, Chesworth T, Norton S, Thompson M. A Randomized, Clinical Trial to Compare Endoscopic Sphincterotomy and Subsequent Laparoscopic Cholecystectomy with Primary Laparoscopic Bile Duct Exploration During Cholecystectomy in Higher Risk Patients with Choledocholithiasis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2009;19(6):713-20.
- Pi Y, et al. [The clinical research of laparoscopic choledochotomy vs endoscopic sphincterotomy combined with laparoscopic cholecystectomy in the treatment of common bile duct stones]. *Linchuang Waike Zazhi*. 2008;16:392-4.
- Poulose BK, Speroff T, Holzman MD. Optimizing choledocholithiasis management: a cost-effectiveness analysis. *Arch Surg*. 2007;142(1):43-8; discussion 49.
- Rai MK, Kumar V. Incidence of choledocholithiasis in gallstone disease in eastern zone of India: A single centre study. *IJMDS*. 2017;6(1).
- Rogers SJ, Cello JP, Horn JK, Siperstein AE, Schechter WP, Campbell AR, et al. Prospective randomized trial of LC+LCBDE vs ERCP/S+LC for common bile duct stone disease. *Arch Surg*. 2010;145(1):28-33.
- Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, Boers M, Andersson N, Ortiz Z, et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PLoS One*. 2007a;2(12):e1350.
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007b;7:10.
- Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1013-20.
- Shen HJ, Chen GY. [Clinical analysis of the therapeutic effect of cholelithiasis and common bile duct by three kind of surgical methods]. *Gandanyi Waike Zazhi*. 2012;1(24):33-5.
- Singh AN, Kilambi R. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with gallbladder stones with common bile duct stones: systematic review and meta-analysis of randomized trials with trial sequential analysis. *Surg Endosc*. 2018;32(9):3763-76.
- Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2012;6(2):172-87.
- Tamrakar KK, Bhattarai A, Devakota P. Incidence of choledocolitiasis in gallstone disease. *JCMC*. 2018;8(23):43-5.
- Tarantino G, Magistri P, Ballarin R, Assirati G, Di Cataldo A, Di Benedetto F. Surgery in biliary lithiasis: from the traditional "open" approach to laparoscopy and the "rendezvous" technique. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017;16(6):595-601.
- Toma TS, Pereira TV, Vanni T, Barreto JOM. Avaliação de Tecnologias de Saúde & Políticas Informadas por Evidências. São Paulo: Instituto de Saúde; 2017.
- Topal B, Vromman K, Aerts R, Verslype C, Van Steenberghe W, Penninckx F. Hospital cost categories of one-stage versus two-stage management of common bile duct stones. *Surg Endosc*. 2010;24(2):413-6.
- Tozatti J, Mello ALP, Frazon O. Predictor factors for choledocholithiasis. *Arq Bras Cir Dig*. 2015;28(2):109-12.
- Tranter SE, Thompson MH. Comparison of endoscopic sphincterotomy and laparoscopic exploration of the common bile duct. *Br J Surg*. 2002;89(12):1495-504.
- Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD009779.
- Urbach DR, Khajanchee YS, Jobe BA, Standage BA, Hansen PD, Swanstrom LL. Cost-effective management of common bile duct stones: a decision analysis of the use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), intraoperative cholangiography, and laparoscopic bile duct exploration. *Surg Endosc*. 2001;15(1):4-13.
- Zhu HY, Xu M, Shen HJ, Yang C, Li F, Li KW, et al. A meta-analysis of single-stage versus two-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39(5):584-93.
- Zhu L, Aili A, Zhang C, Saïding A, Abudureyimu K. Prevalence of and risk factors for gallstones in Uighur and Han Chinese. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14942-9.

### Apêndice A. Pergunta de pesquisa no formato PICO

P – População	Pacientes submetidos a procedimento para retirada de cálculos do ducto biliar comum.
I – Intervenção	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) pré, intra ou pós-colecistectomia (CL+CPRE)
C – Comparador	Colecistectomia laparoscópica associada a exploração laparoscópica do ducto biliar comum (CL+ELDBC)
O – Desfechos	Remoção de cálculos do ducto biliar comum, mortalidade, morbidade, pedras retidas, tempo de hospitalização e duração do procedimento.
S – Ambiente	Tratamento hospitalar.
Estudo	Revisões sistemáticas e estudos econômicos completos.

### Apêndice B. Estratégia de busca

Base de dados	Estratégia	N																						
PubMed	<p>(((((Cost-Benefit Analysis[MeSH Terms]) OR (Cost-Benefit Analysis[Publication Type]) OR (Analyses, Cost-Benefit[Text Word]) OR (Cost-Benefit Analysis[Text Word]) OR (Analysis, Cost-Benefit[Text Word]) OR (Cost-Benefit Analyses[Text Word]) OR (Cost Benefit Analysis[Text Word]) OR (Analyses, Cost Benefit[Text Word]) OR (Analysis, Cost Benefit[Text Word]) OR (Cost Benefit Analyses[Text Word]) OR (Cost Effectiveness[Text Word]) OR (Effectiveness, Cost[Text Word]) OR (Cost-Benefit Data[Text Word]) OR (Cost Benefit Data[Text Word]) OR (Data, Cost-Benefit[Text Word]) OR (Cost-Utility Analysis[Text Word]) OR (Analyses, Cost-Utility[Text Word]) OR (Analysis, Cost-Utility[Text Word]) OR (Cost Utility Analysis[Text Word]) OR (Cost-Utility Analyses[Text Word]) OR (Economic Evaluation[Text Word]) OR (Economic Evaluations[Text Word]) OR (Evaluation, Economic[Text Word]) OR (Evaluations, Economic[Text Word]) OR (Marginal Analysis[Text Word]) OR (Analyses, Marginal[Text Word]) OR (Analysis, Marginal[Text Word]) OR (Marginal Analyses[Text Word]) OR (Cost Benefit[Text Word]) OR (Costs[Text Word] AND Benefits[Text Word]) OR (Benefits[Text Word] AND Costs[Text Word]) OR (Cost-Effectiveness Analysis[Text Word]) OR (Analysis, Cost-Effectiveness[Text Word]) OR (Cost Effectiveness Analysis[Text Word]) OR (Cost-effectiveness[Text Word]) OR (cost-minimization[Text Word]) OR (cost-minimisation[Text Word]) OR (cost-utility[Text Word]) OR (cost-benefit[Text Word]))) OR (“meta-analysis”[publication type] OR meta-anal*[Text Word] OR metaanal*[Text Word] OR metanal*[Text Word] OR ((quantitativ*[Text Word] OR systematic*[Text Word] OR methodologic*[Text Word]) AND (review*[Text Word] OR overview*[Text Word] OR evaluation*[Text Word])) OR (“review”[publication type] AND (medline[Text Word] OR pubmed[Text Word] OR cochrane[Text Word]))) AND (((((((Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde[MeSH Terms]) OR Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde[Text Word]) OR Retrograde Cholangiopancreatography, Endoscopic[Text Word]) OR Cholangiopancreatographies, Endoscopic Retrograde[Text Word]) OR Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatographies[Text Word]) OR Retrograde Cholangiopancreatographies, Endoscopic[Text Word]) OR Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography[Text Word]) OR ERCP[Text Word])) AND (((((((Gallstones[MeSH Terms]) OR Gallstones[Text Word]) OR Gallstone[Text Word]) OR Gall Stones[Text Word]) OR Biliary Calculi[Text Word]) OR Calculi, Biliary[Text Word]) OR Gall Stone[Text Word]) OR Common Bile Duct Calculi[Text Word]) OR Gallstones, Common Bile Duct[Text Word]) OR Common Bile Duct Gallstones[Text Word]) OR Gall Stones, Common Bile Duct[Text Word]) OR Biliary Calculi, Common Bile Duct[Text Word]) OR Common Bile Duct Gall Stones[Text Word])</p> <p>Search Name: Gallstones-CPRE Last Saved: 28/02/2019 12:11:47 Comment:</p>	120																						
The Cochrane Library	<table border="1"> <thead> <tr> <th>ID</th> <th>Search</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>#1</td> <td>MeSH descriptor: [Gallstones] explode all trees</td> </tr> <tr> <td>#2</td> <td>Gallston*</td> </tr> <tr> <td>#3</td> <td>Biliary Calculi</td> </tr> <tr> <td>#4</td> <td>Bile Duct</td> </tr> <tr> <td>#5</td> <td>MeSH descriptor: [Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde] explode all trees</td> </tr> <tr> <td>#6</td> <td>Cholangiopancreatography</td> </tr> <tr> <td>#7</td> <td>Endoscopic</td> </tr> <tr> <td>#8</td> <td>#1 OR #2 OR #3 OR #4</td> </tr> <tr> <td>#9</td> <td>#5 or #6 or #7</td> </tr> <tr> <td>#10</td> <td>#8 AND #9</td> </tr> </tbody> </table>	ID	Search	#1	MeSH descriptor: [Gallstones] explode all trees	#2	Gallston*	#3	Biliary Calculi	#4	Bile Duct	#5	MeSH descriptor: [Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde] explode all trees	#6	Cholangiopancreatography	#7	Endoscopic	#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4	#9	#5 or #6 or #7	#10	#8 AND #9	80
ID	Search																							
#1	MeSH descriptor: [Gallstones] explode all trees																							
#2	Gallston*																							
#3	Biliary Calculi																							
#4	Bile Duct																							
#5	MeSH descriptor: [Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde] explode all trees																							
#6	Cholangiopancreatography																							
#7	Endoscopic																							
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4																							
#9	#5 or #6 or #7																							
#10	#8 AND #9																							



Base de dados	Estratégia	N
Lilacs	(tw:(mh:(Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde)) OR (tw:(Cholangiopancreatograph\$)) OR (tw:(Endoscop\$))) AND (tw:(mh:(Gallstones)) OR (tw:(Gallsto\$)) OR (tw:(Biliary Calculi)) OR (tw:(Bile Duct Calculi)) OR (tw:(Bile Duct Stone)))	269
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	(gallstone OR gallstones OR "bile duct") AND (Endoscopic OR Cholangiopancreatography OR ERCP OR RECP)	125
Contribuições de outras fontes		9
Total		603
Duplicatas		23
Total após remoção das duplicatas		580
Referências na segunda fase		58
Estudos completos não recuperados		12
Referências incluídas		15

### Apêndice C. Lista de referências com textos completos não recuperados para avaliação na fase 2

Número	Estudo
1	Carr Locke DL. Manejo endoscópico de la pancreatitis biliar aguda. <i>Endoscopia (México)</i> . 1999;10(2).
2	Figueira A. Tratamento cirúrgico da colelitíase com coledocolitíase com e sem remoção endoscópica prévia dos cálculos do colédoco [tese de livre-docência]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); 1995.
3	Hay JM. [Symptomatic common bile duct lithiasis: endoscopic treatment or open surgery?]. <i>J Chir (Paris)</i> . 1998;135(1):4-9.
4	Heili MJ, Wintz NK, Fowler DL. Choledocholithiasis: endoscopic versus laparoscopic management. <i>Am Surg</i> . 1999;65(2):135-8.
5	Liberman MA, Phillips EH, Carroll BJ, Fallas MJ, Rosenthal R, Hiatt J. Cost-effective management of complicated choledocholithiasis: laparoscopic transcystic duct exploration or endoscopic sphincterotomy. <i>J Am Coll Surg</i> . 1996;182(6):488-94.
6	Liu WT, Wu ZH, Li CE, Jin L, Yao YM. Comparison on two minimally invasive procedures for gallstones combined with common bile duct stones: a systematic review. <i>Chinese Journal of Evidence-Based Medicine</i> . 2011; 11(11): 1313-20.
7	Lu J, Xiong XZ, Cheng Y, Lin YX, Zhou RX, You Z, <i>et al</i> . One-stage versus two-stage management for concomitant gallbladder stones and common bile duct stones in patients with obstructive jaundice. <i>Am Surg</i> . 2013;79(11):1142-8.
8	Matzen P. [Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with acute gallstone-associated pancreatitis]. <i>Ugeskr Laeger</i> . 2006;168(3):271-3.
9	Millat B, Borie F, Decker G. Treatment of choledocholithiasis: therapeutic ERCP versus peroperative extraction during laparoscopic cholecystectomy. <i>Acta Gastroenterol Belg</i> . 2000;63(3):301-3
10	Pichon Riviere A, Augustovski F, Bardach A, Garcia Marti S, Lopez A, Glujovsky D. Laparoscopy usefulness in the management of biliary tract stones. Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS); 2005.
11	Traverso LW, Roush TS, Koo K. CBD stones – outcomes and costs. Laparoscopic transcystic techniques other than choledochoscopy. <i>Surg Endosc</i> . 1995;9(11):1242-4.
12	Jianli J, Zhou Q, Ling Y. Calculus removed for common bile duct stones: a meta-analysis. <i>Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences)</i> . 2008;29(1).

**Apêndice D. Lista de referências excluídas na fase 2**

<b>Número</b>	<b>Estudo</b>	<b>Motivo</b>
1	Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, van Goor H, Gooszen HG, Boermeester MA. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2015;(3):CD007884.	População
2	Alexakis N, Connor S. Meta-analysis of one- vs. two-stage laparoscopic/endoscopic management of common bile duct stones. <i>HPB (Oxford).</i> 2012;14(4):254-9.	Intervenção
3	Alghamdi B, Sind O, Rajab W, Alzahrani S, Alrayes H, Moshref L, et al. Open Surgery versus Endoscopic Intervention in the Management of Bile Duct Stones. <i>Egyptian J Hosp Med.</i> 2017;67(2).	Comparador
4	Aronson NF, Flamm CR, Mark D, Lefevre F, Bohn RL, Finkelstein B. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. In: <i>AHRQ Evidence Report Summaries.</i> Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2001.	Estudo
5	Ayub K, Slavin J, Imada R. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2010;(1):CD003630.	Retirada pelos autores
6	Behrns KE, Ashley SW, Hunter JG, Carr-Locke D. Early ERCP for gallstone pancreatitis: for whom and when? <i>J Gastrointest Surg.</i> 2008;12(4):629-33.	Estudo
7	Berggren U, Zethraeus N, Arvidsson D, Haglund U, Jonsson B. A cost-minimization analysis of laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy. <i>Am J Surg.</i> 1996;172(4):305-10.	Intervenção
8	Burstow MJ, Yunus RM, Hossain MB, Khan S, Memon B, Memon MA. Meta-Analysis of Early Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) ± Endoscopic Sphincterotomy (ES) Versus Conservative Management for Gallstone Pancreatitis (GSP). <i>Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.</i> 2015;25(3):185-203.	Comparador
9	Cappell MS, Stavropoulos SN, Friedel D. Systematic review of safety and efficacy of therapeutic endoscopic-retrograde-cholangiopancreatography during pregnancy including studies of radiation-free therapeutic endoscopic-retrograde-cholangiopancreatography. <i>World J Gastrointest Endosc.</i> 2018;10(10):308-21.	Estudo
10	Chowbey P, Sharma A, Goswami A, Afaq Y, Najma K, Bajjal M, et al. Residual gallbladder stones after cholecystectomy: A literature review. <i>J Minim Access Surg.</i> 2015;11(4):223-30.	Estudo
11	da Costa DW, Schepers NJ, Römken TE, Boerma D, Bruno MJ, Bakker OJ; Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic sphincterotomy and cholecystectomy in acute biliary pancreatitis. <i>Surgeon.</i> 2016;14(2):99-108.	Estudo
12	Date RS, Kaushal M, Ramesh A. A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy. <i>Am J Surg.</i> 2008;196(4):599-608.	Estudo
13	Devière J, Bell RH Jr, Beger HG, Traverso LW. Treatment of Chronic Pancreatitis with Endotherapy or Surgery: Critical Review of Randomized Control Trials. <i>J Gastrointest Surg.</i> 2008;12(4):640-4.	Estudo
14	Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Štimac D, Davidson BR. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus intraoperative cholangiography for diagnosis of common bile duct stones. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2015;(2):CD010339.	Intervenção
15	Kenny R, Richardson J, McGlone ER, Reddy M, Khan OA. Laparoscopic common bile duct exploration versus pre or post-operative ERCP for common bile duct stones in patients undergoing cholecystectomy: is there any difference? <i>Int J Surg.</i> 2014;12(9):989-93.	Estudo
16	Li ZQ, Sun JX, Li B, Dai XQ, Yu AX, Li ZF. Meta-analysis of single-stage versus two-staged management for concomitant gallstones and common bile duct stones. <i>J Minim Access Surg.</i> 2019.	Duplicata
17	Li MK, Tang CN, Lai EC. Managing concomitant gallbladder stones and common bile duct stones in the laparoscopic era: a systematic review. <i>Asian J Endosc Surg.</i> 2011;4(2):53-8.	Estudo
18	Manterola C, Pineda V, Tort M, Targarona EM, Villegas-Portero R, Alonso P. Effectiveness of laparoscopic surgery for gallstones and common bile duct lithiasis: a systematic overview. <i>Int J Morphol.</i> 2010;28(3):729-42.	Estudo
19	Mark D, Lefevre F, Bohn RL, Finkelstein B. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: treatment strategies. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence Report/Technology; 2002.	Estudo
20	Martin DJ, Vernon DR, Toouli J. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2006;(2):CD003327.	Versão antiga de revisão sistemática incluída
21	Memon MA, Hassaballa H, Memon MI. Laparoscopic common bile duct exploration: the past, the present, and the future. <i>Am J Surg.</i> 2000;179(4):309-15.	Estudo

<b>Número</b>	<b>Estudo</b>	<b>Motivo</b>
22	Morris S, Gurusamy KS, Patel N, Davidson BR. Cost-effectiveness of early laparoscopic cholecystectomy for mild acute gallstone pancreatitis. <i>Br J Surg</i> . 2014;101(7):828-35.	Comparador
23	Orlando R 3rd, Russell JC. Managing gallbladder disease in a cost-effective manner. <i>Surg Clin North Am</i> . 1996;76(1).	Estudo
24	Prasson P, Bai X, Zhang Q, Liang T. One-stage laproendoscopic procedure versus two-stage procedure in the management for gallstone disease and biliary duct calculi: a systemic review and meta-analysis. <i>Surg Endosc</i> . 2016;30(8):3582-90.	Comparador
25	Ricci C, Pagano N, Taffurelli G, Pacilio CA, Migliori M, Bazzoli F, et al. Comparison of Efficacy and Safety of 4 Combinations of Laparoscopic and Intraoperative Techniques for Management of Gallstone Disease With Biliary Duct Calculi: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>JAMA Surg</i> . 2018;153(7):e181167.	Estudo
26	Sharma VK, Howden CW. Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. <i>Am J Gastroenterol</i> . 1999;94(11):3211-4.	Comparador
27	Tarantino G, Magistri P, Ballarin R, Assirati G, Di Cataldo A, Di Benedetto F. Surgery in biliary lithiasis: from the traditional "open" approach to laparoscopy and the "rendezvous" technique. <i>Hepatobiliary Pancreat Dis Int</i> . 2017;16(6):595-601.	Desfecho
28	Tranter SE, Thompson MH. Comparison of endoscopic sphincterotomy and laparoscopic exploration of the common bile duct. <i>Br J Surg</i> . 2002;89(12):1495-504.	Estudo
29	Uy MC, Daez ML, Sy PP, Banez VP, Espinosa WZ, Talingdan-Te MC. Early ERCP in acute gallstone pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis. <i>JOP</i> . 2009;10(3):299-305.	Comparador
30	Vettoretto N, Arezzo A, Famiglietti F, Cirocchi R, Moja L, Morino M. Laparoscopic-endoscopic rendezvous versus preoperative endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2013.(4): CD010507.	Comparador
31	Wei Q, Wang JG, Li LB, Li JD. Management of choledocholithiasis: comparison between laparoscopic common bile duct exploration and intraoperative endoscopic sphincterotomy. <i>World J Gastroenterol</i> . 2003;9(12):2856-8.	Estudo

Apêndice E. Ensaios clínicos randomizados incluídos em cada revisão sistemática

ID	Estudo	Li <i>et al.</i> , 2019	Singh e Kilambi, 2018	Ajayi <i>et al.</i> , 2015	Zhu <i>et al.</i> , 2015	Liu <i>et al.</i> , 2014	Nagaraja <i>et al.</i> , 2014	Dasari <i>et al.</i> , 2013	Lu <i>et al.</i> , 2012	Clayton <i>et al.</i> , 2006	Número de participantes
1	González <i>et al.</i> , 2016	+	+								300
2	Lv <i>et al.</i> , 2016	+	+								53
3	Bansal <i>et al.</i> , 2014	+	+		+						168
4	Ding <i>et al.</i> , 2014	+	+		+						221
5	Koc <i>et al.</i> , 2013	+	+		+		+				111
6	Li <i>et al.</i> , 2012					+					82
7	Shen e Chen, 2012					+					40
8	Tzovaras <i>et al.</i> , 2012						+				99
9	ElGeidle <i>et al.</i> , 2011a						+				198
10	ElGeidle <i>et al.</i> , 2011b					+	+				226
11	Ferrulano <i>et al.</i> , 2011		+								124
12	Bansal <i>et al.</i> , 2010	+	+	+	+	+	+	+	+		30
13	Chen <i>et al.</i> , 2010					+					58
14	Dai <i>et al.</i> , 2010					+					132
15	Li <i>et al.</i> , 2010					+					102
16	Liao <i>et al.</i> , 2010					+					80
17	Rogers <i>et al.</i> , 2010	+	+	+	+	+	+	+	+		122
18	Noble <i>et al.</i> , 2009	+	+	+	+	+	+	+	+		91
19	Pi <i>et al.</i> , 2008					+					33
20	Hong <i>et al.</i> , 2006						+	+		+	234
21	Lella <i>et al.</i> , 2006						+				120
22	Morino <i>et al.</i> , 2006						+				91
23	Rábago <i>et al.</i> , 2006						+				123
24	Nathanson <i>et al.</i> , 2005	+		+		+	+	+	+	+	86
25	Sgourakis e Karaliotas, 2002	+	+	+	+	+	+	+	+	+	78
26	Cuschieri <i>et al.</i> , 1999	+	+	+	+	+	+	+	+	+	269
27	Rhodes <i>et al.</i> , 1998			+		+	+	+	+	+	80
28	Suc <i>et al.</i> , 1998						+		+		202
29	Kapoor <i>et al.</i> , 1996						+		+		29
30	Tagarona <i>et al.</i> , 1996						+		+		98
31	Hammarstrom <i>et al.</i> , 1995						+		+		80
32	Bornman <i>et al.</i> , 1992						+				120
33	Stiegmann <i>et al.</i> , 1992						+		+		34
34	Stain <i>et al.</i> , 1991						+		+		52
35	Neptolemos <i>et al.</i> , 1987						+		+		114
	<b>Número de estudos</b>	11	11	7	8	15	15	16	7	12	<b>35</b>
	<b>Número de participantes</b>	1.338	1.513	746	1.130	1.410	1.992	1.758	787	1.357	<b>4.080</b>

## Referências bibliográficas

- Bansal VK, Misra MC, Garg P, Prabhu M. A prospective randomized trial comparing two-stage versus single-stage management of patients with gallstone disease and common bile duct stones. *Surg Endosc.* 2010;24(8):1986-9.
- Bansal VK, Misra MC, Rajan K, Kilambi R, Kumar S, Krishna A, et al. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with concomitant gallbladder stones and common bile duct stones: A randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2014;28(3):875-85.
- Barreras González JE, Torres Peña R, Ruiz Torres J, Martínez Alfonso MÁ, Brizuela Quintanilla R, Morera Pérez M, et al. Endoscopic versus laparoscopic treatment for choledocholithiasis: A prospective randomized controlled trial. *Endosc Int Open* 2016;4(11):E1188-93.
- Bornman PC, Funnell IC, van Wyk MEC, Krige JEJ, Graham S. Does ERCP before planned cholecystectomy benefit patients with suspected bile duct stones? A randomised trial. *South African Med J.* 1992;81:41.
- Chen CZ, Chen CL, Zeng Y. [Clinical research on LC-CBDE and EST combined LC treatment on small diameter gallstone and common bile duct stones]. *Qiqihaer Yixueyuan Xuebao.* 2009;30:1285-6.
- Cuschieri A, Lezoche E, Mornino M, Croce E, Lacy A, Tooulo J, et al. E.A.E.S. multicenter prospective randomized trial comparing two-stage vs single-stage management of patients with gallstone disease and ductal calculi. *Surg Endosc.* 1999;13(10):952-7.
- Dai GQ, Hu H. [Clinical research of gallbladder and common bile duct stones treated by LC and LCBDE]. *Zhongguo Putongwaikexue Zazhi.* 2010;19:843-5.
- Ding G, Cai W, Qin M. Single-stage vs. two-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones: a prospective randomized trial with long-term follow-up. *J Gastrointest Surg.* 2014;18:947-51.
- ElGeidie AA, ElEbidy GK, Naeem YM. Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy for management of common bile duct stones. *Surg Endosc.* 2011a;25:1230-7.
- ElGeidie AA, ElShobary MM, Naeem YM. Laparoscopic exploration versus intraoperative endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones: a prospective randomized trial. *Dig Surg.* 2011b;28:424-31.
- Ferulano GP, Dilillo S, D'Ambra M, Lionetti R, Silverio PD, Capasso S, et al. Laparoscopic one-stage vs endoscopic plus laparoscopic management of common Bile duct stones – a prospective randomized study. In: *lancu C (Ed.). Advances in endoscopic surgery. Intech; 2011. Available from: <http://www.intechopen.com/books/advances-in-endoscopic-surgery/laparoscopic-one-stage-vs-endoscopic-plus-laparoscopic-management-of-common-bile-duct-stones-a-prosp>.*
- Hammarstrom LE, Holmin T, Stridbeck H, Ihse I. Long-term follow-up of a prospective randomized study of endoscopic versus surgical treatment of bile duct calculi in patients with gallbladder in situ. *Br J Surg.* 1995;82(11):1516-21.
- Hong DF, Xin Y, Chen DW. Comparison of laparoscopic cholecystectomy combined with intraoperative endoscopic sphincterotomy and laparoscopic exploration of the common bile duct for cholecystocholedocholithiasis. *Surgical Endoscopy* 2006;20(3):424-7.
- Kapoor R, Kaushik SP, Saraswat VA, Choudhuri G, Sikora SS, Saxena R, et al. Prospective randomized trial comparing endoscopic sphincterotomy followed by surgery with surgery alone in good risk patients with choledocholithiasis. *HPB Surg.* 1996;9(3):145-8.
- Koc B, Karahan S, Adas G, Tural F, Guven H, Ozsoy A. Comparison of laparoscopic common bile duct exploration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis: a prospective randomized study. *Am J Surg.* 2013;206(4):457-63.
- Lella F, Bagnolo F, Rebuffat C, Scalambra M, Bonassi U, Colombo E. Use of the laparoscopic-endoscopic approach, the so-called “rendezvous” technique, in cholecystocholedocholithiasis: a valid method in cases with patient-related risk factors for post-ERCP pancreatitis. *Surg Endosc.* 2006;20(3):419-23.
- Li FL. [Comparison of two treatments on cholelithiasis with common bile duct stone: 82 cases]. *Zhongguo Putong Waikexue Zazhi.* 2012;8:1019-20.
- Li YH. [Laparoscopic cholecystectomy combined treatment of gallbladder stone with different methods of common bile duct stones]. *Henan Waikexue Zazhi.* 2010;16:7-9.
- Liao LK. Minimally invasive treatment of cholecystolithiasis with choledocholithiasis in controlled clinical study. *Zhongguo Yiyao Zhinan.* 2010;8:60-1.
- Lv F, Zhang S, Ji M, Wang Y, Li P, Han W, et al. Single-stage management with combined tri-endoscopic approach for concomitant cholecystolithiasis and choledocholithiasis. *Surg Endosc.* 2016;30:5615-20.
- Morino M, Baracchi F, Miglietta C, Furlan N, Ragona R, Garbarini A. Preoperative endoscopic sphincterotomy versus laparoendoscopic rendezvous in patients with gallbladder and bile duct stones. *Ann Surg.* 2006;244:889-93.
- Nathanson LK, O'Rourke NA, Martin IJ, Fielding GA, Cowen AE, Roberts RK, et al. Postoperative ERCP versus laparoscopic choledochotomy for clearance of selected bile duct calculi: a randomized trial. *Ann Surg.* 2005;242 (2):188-92.
- Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, Fossard DP. Prospective randomised study of preoperative endoscopic sphincterotomy versus surgery alone for common bile duct stones. *BMJ.* 1987;294(6570):470-4.
- Noble H, Tranter S, Chesworth T, Norton S, Thompson MD. A randomized, clinical trial to compare endoscopic sphincterotomy and subsequent laparoscopic cholecystectomy with primary laparoscopic bile duct exploration during cholecystectomy in higher risk patients with choledocholithiasis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2009;19(6):713-20.
- Pi Y, Chen DJ, Chen ZD, et al. [The clinical research of laparoscopic choledochotomy vs endoscopic sphincterotomy combined with laparoscopic cholecystectomy in the treatment of common bile duct stones]. *Linchuang Waikexue Zazhi.* 2008;16:392-394.
- Rhodes M, Sussman L, Cohen L, Lewis MP. Randomised trial of laparoscopic exploration of common bile duct versus postoperative endoscopic retrograde cholangiography for common bile duct stones. *Lancet.* 1998;351(9097):159-61.
- Rábago LR, Vicente C, Soler F, Delgado M, Moral I, Guerra I, et al. Two-stage treatment with preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) compared with single-stage treatment with intraoperative ERCP for patients with symptomatic cholelithiasis with possible choledocholithiasis. *Endoscopy.* 2006;38:779-86.
- Rogers SJ, Cello JP, Horn JK, Siperstein AE, Schechter WP, Campbell AR, et al. Prospective randomised trial of LC+LCBDE vs ERCP/S+LC for common bile duct stone disease. *Arch Surg.* 2010;145(1):28-33.
- Sgourakis G, Karaliotas K. Laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus endoscopic stone extraction and laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis. A prospective randomized study. *Minerva Chir.* 2002;57(4):467-74.
- Shen HJ, Chen GY. [Clinical analysis of the therapeutic effect of cholelithiasis and common bile duct by three kind of surgical methods]. *Gandanyai Waikexue Zazhi.* 2012;1(24):33-35.
- Stain SC, Cohen H, Tsuishoysha M, Donovan AJ. Choledocholithiasis. Endoscopic sphincterotomy or common bile duct exploration. *Ann Surg.* 1991;213 (6):627-34.

Stiegmann GV, Goff JS, Mansour A, Pearlman N, Reveille RM, Norton L. Precholecystectomy endoscopic cholangiography and stone removal is not superior to cholecystectomy, cholangiography, and common duct exploration. *Am J Surg.* 1992;163(2): 227-30

Suc B, Escat J, Cherqui D, Fourtanier G, Hay JM, Fingerhut A, et al. Surgery vs endoscopy as primary treatment in symptomatic patients with suspected common bile duct stones: a multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research. *Arch Surg.* 1998;133(7):702-8.

Targarona EM, Perez Ayuso RM, Bordas JM, Ros E, Pros I, Martinez J, et al. Randomised trial of endoscopic sphincterotomy with gall bladder left in situ versus open surgery for common bile duct calculi in high risk patients. *Lancet.* 1996;347:926-9.

Tzovaras G, Baloyiannis I, Zachari E, Symeonidis D, Zacharoulis D, Kapsoritakis A, et al. Laparoendoscopic rendezvous versus preoperative ERCP and laparoscopic cholecystectomy for the management of cholecysto-choledocholithiasis: interim analysis of a controlled randomized trial. *Ann Surg.* 2012;255:435-9.

#### Apêndice F. Bases de dados pesquisadas pelas revisões sistemáticas

Estudo	Li <i>et al.</i> , 2019	Singh e Kilambi, 2018	Ajayi <i>et al.</i> , 2015	Zhu <i>et al.</i> , 2015	Liu <i>et al.</i> , 2014	Nagaraja <i>et al.</i> , 2014	Dasari <i>et al.</i> , 2013	Lu <i>et al.</i> , 2012	Clayton <i>et al.</i> , 2006
Medline	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Embase	+		+	+	+	+	+	+	
Science Citation Index	+	+	+	+		+	+	+	
Web of science		+				+			+
Google Scholar		+				+			
The Cochrane Library		+	+	+		+	+	+	
Chinese Biomedical Literature database (CBM)					+				
China National Knowledge Infrastructure (CNKI)					+				
Current Contents Connect						+			
Science Direct						+			
Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register							+		



**Apêndice G. Características gerais das revisões sistemáticas incluídas**

<b>Estudo</b>	<b>Li et al., 2019</b>
Características gerais	Objetivos: comparar a efetividade e segurança da estratégia CL+ELDBC e CL+CPRE no tratamento dos cálculos na vesícula biliar e ducto biliar comum concomitantemente.
	Métodos: revisão sistemática com metanálise.
	Tipos de estudos incluídos: ensaios clínicos randomizados.
	Bases de dados: PubMed, Embase e Science Citation Index.
	Data da busca: dezembro de 2017.
	Intervenções: CL+ELDBC vs. CL+CPRE.
	População: pacientes com cálculos na vesícula e ducto biliar comum concomitantemente.
	N (estudos): 11.
	N (pessoas): 1.338 (666 no grupo da CL+ELDBC e 672 no grupo da CL+CPRE).
Resultados	Retirada dos cálculos do DBC
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (91,59% vs. 85,74%; RR = 1,06; IC 95% = 0,99 a 1,14; valor-p = 0,12; $I^2 = 70\%$ , valor-p = 0,0002).
	Morbidade pós-operatória
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (14,20% vs. 13,93%; RR = 1,03; IC 95% = 0,79 a 1,34; valor-p = 0,81; $I^2 = 0\%$ , valor-p = 0,77).
	Mortalidade
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (0,16% vs. 0,96%; RR = 0,30; IC 95% = 0,06 a 1,41; valor-p = 0,13; $I^2 = 0\%$ , valor-p = 0,80).
	Cálculos retidos
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (7,11% vs. 7,88%; RR = 0,91; IC 95% = 0,57 a 1,47; valor-p = 0,71; $I^2 = 0\%$ , valor-p = 0,52).
	Conversão para outros procedimentos
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (6,71% vs. 8,67%; RR = 0,80; IC 95% = 0,55 a 0,16; valor-p = 0,23; $I^2 = 36\%$ , valor-p = 0,13).
	Tempo de hospitalização
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (WMD = 1,24; IC 95% = 3,57 a 1,09, valor-p = 0,30; $I^2 = 98\%$ , valor-p < 0,0001).
	Duração do procedimento
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (WMD = 25,42, IC 95% = 22,38 a 73,22, valor-p = 0,30; $I^2 = 98\%$ , valor-p < 0,0001).
Conclusão	A CL+ELDBC é segura e eficaz para o tratamento de pacientes com colelitíase e coledocolitíase concomitantemente, evitando a necessidade de mais de um procedimento.
Notas	Só incluiu artigos em inglês. Foi observada assimetria no <i>funnel plot</i> , o que indica presença de viés de publicação.
Referência	Li ZQ, Sun JX, Li B, Dai XQ, Yu AX, Li ZF. Meta-analysis of single-stage versus two-staged management for concomitant gallstones and common bile duct stones. J Minim Access Surg. 2019. [Epub ahead of print]

<b>Estudo</b>	<b>Singh e Kilambi, 2018</b>
Características gerais	Objetivos: comparar o tratamento de único estágio (CL+ELDBC) com o tratamento em dois estágios (CPRE+CL) para colelitíase associada a coledocolitíase.
	Métodos: revisão sistemática e metanálise.
	Tipos de estudos incluídos: ensaios randomizados controlados.
	Bases de dados: PubMed/Medline, Web of science, Science Citation Index, Google scholar e Cochrane Central Register of Controlled trials
	Data da busca: junho de 2017.
	Intervenções: ELDBC vs. CPRE+CL.
	População: pacientes com cálculos concomitantemente na vesícula biliar e no ducto biliar comum.
	N (estudos): 11.
	N (pessoas): 1.513 (751 – ELDBC e 762 – CPRE+CL; 11 estudos).
Resultados	Sucesso técnico
	A ELDBC obteve sucesso em 88,1% dos pacientes e o CPRE+CL em 82,2%.
	Falha de procedimento
	A ELDBC proporcionou taxas inferiores de falha de procedimento em relação à CPRE+CL (OR = 0,59; IC 95% = 0,38 a 0,93, valor-p = 0,02).
	Tempo de internação
	A ELDBC proporcionou menor tempo de internação em relação à CPRE+CL (4,9 vs. 6,5; MD = -1,63; IC 95% = - 3,23 a - 0,03, valor-p = 0,05).
	Mortalidade
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (0,3% ELDBC vs. 0,9% CPRE+CL; OR = 0,37; IC 95% = 0,09 a 1,51, valor-p = 0,17).
	Morbidade
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (13,9% ELDBC vs. 14,6% CPRE+CL; OR = 0,97; IC 95% = 0,70 a 1,33, valor-p = 0,84).
	Custo
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (MD = -379,13; IC 95% = -784,80 a 111,2, valor-p = 0,13).
	Número de procedimentos por paciente
	Apenas dois estudos relataram o número de procedimentos e encontraram um número significativamente maior de procedimentos em CPRE+CL.
	Cálculos retidos/recorrentes
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (OR = 1,01; IC 95% = 0,38 a 2,73, valor-p = 0,98).
	Qualidade de vida
	Apenas um estudo reportou dados sobre qualidade de vida e não demonstrou diferença entre os grupos.
Conclusão	A ELDBC é uma estratégia preferível para o tratamento de cálculos concomitantemente no ducto biliar comum e na vesícula biliar em termos de sucesso e tempo de internação que a CPRE+CL quando há capacidade técnica, tempo de operação e instrumentos disponíveis.
Notas	Os estudos têm alta taxa de exclusão por terem incluído pacientes sob a suspeita de cálculos no DBC, portanto, se fossem incluídos todos os pacientes da análise de ITT, os dados poderiam ser viesados.
Referência	Singh AN, Kilambi R. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with gallbladder stones with common bile duct stones: systematic review and meta-analysis of randomized trials with trial sequential analysis. Surg Endosc. 2018;32(9):3763-76.

<b>Estudo</b>	<b>Ajayi et al., 2015</b>
Características gerais	Objetivos: realizar uma metanálise para comparar as duas estratégias mais comuns de tratamento da colelitíase associada à coledocolitíase.
	Métodos: revisão sistemática com metanálise.
	Tipos de estudos incluídos: ensaios clínicos randomizados
	Bases de dados: Medline, Embase, Cochrane e Science Citation Index.
	Data da busca: março 2012.
	Intervenções: CL+ELDBC vs. CL+CPRE.
	População: pacientes com cálculo na vesícula e ducto biliar comum.
	N (estudos): 7.
	N (pessoas): 746 (366 no grupo da ELDBC e 380 no grupo da CPRE).
Resultados	Remoção dos cálculos
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (70,8% vs. 66,8%; OR = 1,23; IC 95% = 0,55 a 2,75; valor-p = 0,61; I <sup>2</sup> = 71%, valor-p = 0,002).
	Morbidade
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (20,2% vs. 16,6%; RR = 1,23; IC 95% = 0,92 a 1,66; valor-p = 0,17; I <sup>2</sup> = 0%; valor-p = 1,00).
	Mortalidade
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (RD = -0,00; IC 95% = -0,02 a 0,01, valor-p = 0,59; I <sup>2</sup> = 0%, valor-p = 1,00).
	Tempo de hospitalização
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (MD = -0,31; IC 95% = -1,68 a 1,06, valor-p = 0,66; I <sup>2</sup> = 93%, valor-p < 0,00001).
	Duração do procedimento
	Foi observada uma diferença significativa de tempo de duração do procedimento favorecendo o grupo da ELDBC (MD = -6,83; IC 95% = -9,59 a -4,07, valor-p < 0,00001; I <sup>2</sup> = 0%, valor-p = 0,58).
Conclusão	As duas estratégias terapêuticas apresentadas têm eficácia similar para o tratamento da colelitíase associada à coledocolitíase.
Notas	Não incluiu todos os estudos de interesse.
Referência	Ajayi O, Dimitrov BD, Barry M, Kell M. Meta-analysis of the efficacy of a single stage laparoscopic management versus two-stage endoscopic management of symptomatic gallstones with common bile duct stones. <i>Acta Chir Croatica</i> . 2015;12:19-28.

Estudo	Zhu <i>et al.</i> , 2015
Características gerais	Objetivos: conduzir uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados que compararam o tratamento em um estágio com o tratamento em dois estágios para pacientes com cálculos na vesícula e no ducto biliar comum concomitantemente.
	Métodos: revisão sistemática com metanálise.
	Tipos de estudos incluídos: ensaios clínicos randomizados.
	Bases de dados: PubMed, Embase, Science Citation Index e Cochrane Library.
	Data da busca: agosto 2014.
	Intervenções: tratamento endoscópico (pré-operatório CPRE+CL) vs. exploração laparoscópica do ducto biliar comum (CL+ELDBC).
	População: pacientes com cálculo na vesícula e no ducto biliar comum concomitantemente.
	N (estudos): 8.
	N (pessoas): 1.130 pacientes.
Resultados	Liberação de pedra da CBD
	A estratégia CL+ELDBC possibilitou maior taxa de remoção dos cálculos do ducto biliar comum (90,2% CL+ELDBC vs. 85,7% CPRE+CL; OR = 1,56; IC 95% = 1,05 a 2,33, valor-p = 0,03; I <sup>2</sup> = 42%, valor-p = 0,10).
	Mortalidade
	Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos (0,4% CL+ELDBC vs. 2,3% CPRE+CL) e não houve heterogeneidade significativa entre os ensaios (I <sup>2</sup> = 0%, valor-p = 0,79)
	Morbidade pós-operatória
	Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos (15,3% CL+ELDBC vs. 14,2% CPRE+CL; OR = 1,12; IC 95% = 0,79 a 1,59, valor-p = 0,52). No entanto, foram observados mais casos de pancreatite no grupo de CPRE+CL (3,50% vs. 0,47%; OR = 0,23, IC 95% = 0,08 a 0,69, valor-p = 0,008) e mais casos de vazamento de bile foram observados no grupo da CL+ELDBC (8,06% vs. 1,29%; OR = 5,27, IC 95% = 2,06 a 13,47, valor-p = 0,0005).
	Conversões para outros procedimentos
	Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos (OR = 0,82; IC 95% = 0,37 a 1,82, valor-p = 0,62; I <sup>2</sup> = 51%, valor-p = 0,05).
	O tempo total de operação
	Houve apenas dois ensaios que incluíram informações em relação ao tempo operatório total e desvios-padrão. As estimativas combinadas desses dois estudos revelaram uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (MD = -16,78; IC 95% = -27,55 a -6,01, valor-p = 0,002).
	Os períodos de internação hospitalar
	Apenas dois estudos relataram tempo de internação hospitalar e DP. O tempo de permanência hospitalar foi significativamente menor no grupo de CL+ELDBC do que na CPRE+CL.
Conclusão	O tratamento CL+ELDBC para colecisto-coledocolitíase tem mortalidade e taxa de complicações similares ao tratamento CPRE+CL; no entanto, o tratamento CL+ELDBC foi melhor em termos de tempo de intervenção, taxa de remoção de cálculos no ducto biliar comum e tempo total de cirurgia.
Referência	Zhu HY, Xu M, Shen HJ, Yang C, Li F, Li KW, et al. A meta-analysis of single-stage versus two-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2015;39(5):584-93.

<b>Estudo</b>	<b>Liu <i>et al.</i>, 2014</b>
Características gerais	Objetivos: comparar a efetividade clínica do ELDBC com a EE para o tratamento de cálculos no DBC.
	Métodos: revisão sistemática com metanálise.
	Tipos de estudos incluídos: ensaios clínicos randomizados.
	Bases de dados: Medline, Embase, PubMed, CBM e CNKI.
	Data da busca: dezembro de 2012.
	Intervenções: ELDBC vs. EE.
	População: pacientes com coledocolitíase com ou sem colelitíase.
	N (estudos): 15.
	N: 1.410 (708 ELDBC vs. 702 EE).
Resultados	Sucesso do caso
	A ELDBC proporcionou maior taxa de sucesso (92,7% ELDBC vs. 89,1% EE; OR = 1,55, IC 95% = 1,04 a 2,29; P = 0,03; I <sup>2</sup> = 13,7%, valor-p = 0,31).
	Casos de pedras retidas
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em termos de pedras retidas (5,1% vs. 6,0%; OR = 0,87, IC 95% = 0,54 a 1,39; valor-p = 0,58; I <sup>2</sup> = 0%, valor-p = 0,58).
	Complicações totais
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em termos de complicações (OR = 0,88, IC 95% = 0,64 a 1,2; P = 0,58; I <sup>2</sup> = 41,1%, valor-p = 0,05).
	Tempo médio de operação (minutos)
	A ELDBC proporcionou menor duração de procedimento (WMD = -61,84; IC 95% = -114,42 a -9,26; valor-p = 0,02; I <sup>2</sup> = 98,8%, valor-p < 0,00001).
	Internação hospitalar (dias)
	A ELDBC proporcionou menor tempo de hospitalização (WMD = -3,32; IC 95% = -5,69 a -0,95; valor-p = 0,006; I <sup>2</sup> = 96,8%, valor-p < 0,00001).
Conclusão	O tratamento laparoscópico pode ser mais adequado que o tratamento endoscópico.
Notas	Fontes de dados estreitadas
	Viés de relatório
	Falta de padrões uniformes para avaliação
Referência	Liu JG, Wang YJ, Shu GM, Lou C, Zhang J, Du Z. Laparoscopic versus endoscopic management of choledocholithiasis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. <i>J Laparoendosc Adv Surg Tech A</i> . 2014;24(5):287-94.

<b>Estudo</b>	<b>Nagaraja et al., 2014</b>
Características gerais	Objetivos: comparar a eficácia e a segurança de procedimentos minimamente invasivos para coledocolitíase.
	Métodos: revisão sistemática com metanálise.
	Tipos de estudos incluídos: ensaios clínicos randomizados.
	Bases de dados: Medline, PubMed, Embase, Current Contents Connect, Cochrane Library, Google Scholar, Science Direct e Web of Science.
	Data da busca: 08/2014.
	Intervenções: CPRE pré-operatória vs. esfínterectomia endoscópica intraoperatória (EEI) vs. ELDBC vs. CPRE pós-operatória.
	População: pacientes com coledocolitíase.
	N (estudos): 15.
	N (pessoas): 1.992.
Resultados	CPRE pré-operatória vs. EEI (N = 632, 5 estudos)
	Taxa de depuração
	Não foi demonstrada diferença significativa na taxa de depuração do DBC entre os dois grupos (92,08% vs. 94,34%; OR = 0,77; IC 95% = 0,26 a 2,29; I <sup>2</sup> = 51,91%; valor-p = 0,08).
	Tempo de operação
	Não foi demonstrada diferença significativa no tempo de operação entre os dois grupos (100,20 min vs. 127,00 min, valor-p = 0,29).
	Incidência de complicações
	Não foi demonstrada diferença significativa na incidência de complicações entre os dois grupos (11,2% vs. 8,4%, OR = 1,35; IC 95% = 0,64 a 2,85).
	Taxa de conversão para cirurgia aberta
	Não foi demonstrada diferença significativa na taxa de conversão para cirurgia aberta entre os dois grupos (3,0% vs. 3,0%, OR = 0,93; IC 95% = 0,35 a 2,46; I <sup>2</sup> = 0,0%; valor-p = 0,57).
	Tempo de internação
	O grupo da CPRE pré-operatória teve maior tempo de internação (6,1% vs. 3,5% dias, valor-p < 0,01).
	Incidência de complicações associadas
	O grupo da CPRE pré-operatória teve maior incidência de complicações associadas (9,7% vs. 4,2%; OR = 2,40; IC 95% = 1,21 a 4,75; I <sup>2</sup> = 0%; valor-p = 0,711).
	CPRE pós-operatória vs. ELDBC (N = 166, 2 estudos)
	Taxa de depuração
	Não foi demonstrada diferença significativa em termos de depuração dos cálculos entre os dois grupos (73,1% vs. 86,3%, OR = 0,29; IC 95% = 0,02 a -4,42; I <sup>2</sup> = 82,0%; valor-p = 0,02).
	Morbidade pós-operatória
	Não foi demonstrada diferença significativa em morbidade pós-operatória entre os dois grupos (14,8% vs. 17,3%, OR = 0,79; IC 95% = 0,34 a -1,82 I <sup>2</sup> = 0%; valor-p = 0,90).
	Conversão para outros procedimentos
	Não foi demonstrada diferença significativa na conversão para outros procedimentos entre os dois grupos (3,4% vs. 15%, OR = 0,27; IC 95% = 0,01 a -9,4; I <sup>2</sup> = 77,37%; valor-p = 0,04).
	Tempo de hospitalização
	Não foi demonstrada diferença significativa no tempo de hospitalização entre os dois grupos (5,6 vs. 3,7 dias, valor-p = 0,19).
	Tempo total do procedimento
	Não foi demonstrada diferença significativa no tempo total do procedimento entre os dois grupos (126,5 vs. 124,4 min, valor-p = 0,90).
	CPRE pré-operatória vs. ELDBC (N = 741, 6 estudos)



<b>Estudo</b>	<b>Nagaraja <i>et al.</i>, 2014</b>
	Taxa de depuração
	Não foi observada diferença significativa em termos de taxa de depuração dos cálculos entre os dois grupos (OR = 0,76; IC 95% = 0,29 a -1,99; $I^2 = 59,03\%$ ; valor-p = 0,03).
	Morbidade pós-operatória
	Não foi demonstrada diferença significativa em morbidade pós-operatória entre os dois grupos (OR = 0,81; IC 95% = 0,53 a -1,23; $I^2 = 0\%$ ; valor-p = 0,72).
	Mortalidade
	Não foi demonstrada diferença significativa em mortalidade entre os dois grupos (2,3% vs. 0,4%, OR = 2,25; IC 95% = 0,36 a -13,89; $I^2 = 0\%$ ; valor-p = 0,79).
	Conversão para outros procedimentos
	Não foi demonstrada diferença significativa na conversão a outros procedimentos entre os dois grupos (OR = 1,73; IC 95% = 0,73 a -4,11; $I^2 = 51,17\%$ ; valor-p = 0,07).
	Tempo de internação
	Não foi demonstrada diferença significativa no tempo de internação entre os dois grupos (5,85 vs. 4,65 dias, valor-p = 0,39).
	Duração do procedimento
	Não foi demonstrada diferença significativa na duração do procedimento entre os dois grupos (133,77 vs. 119,15 min, valor-p = 0,71).
	EEI vs. ELDBC (N = 453, 2 estudos)
	Taxa de depuração
	Não foi demonstrada diferença significativa em termos de depuração dos cálculos entre os dois grupos (94,3 vs. 90,6%, OR = 1,69; IC 95% = 0,757 a -3,77; $I^2 = 10,55\%$ ; valor-p = 0,29).
	Morbidade operatória
	Não foi demonstrada diferença significativa em morbidade operatória entre os dois grupos (9,4% vs. 6,3%, OR = 1,53; IC 95% = 0,76 a -3,08).
	Conversão para outros procedimentos
	Não foi demonstrada diferença significativa na conversão para outros procedimentos entre os dois grupos (6% vs. 9%, OR = 0,92; IC95% = 0,423 a -1,995; $I^2 = 0\%$ ; valor-p = 0,52).
	Tempo de hospitalização
	Não foi demonstrada diferença significativa no tempo de hospitalização entre os dois grupos (3,7 vs. 3,4 dias, valor-p = 0,77).
	Duração do procedimento
	Não foi demonstrada diferença significativa na duração do procedimento entre os dois grupos (104,2 vs. 95,4 min , valor-p = 0,16).
Conclusão	CPRE pré-operatória não deve ser rotineiramente conduzida.
Notas	
Referência	Nagaraja V, Eslick GD, Cox MR. Systematic review and meta-analysis of minimally invasive techniques for the management of cholecysto- choledocholithiasis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014;21(12):896-901.

<b>Estudo</b>	<b>Dasari et al., 2013</b>
Características gerais	Objetivos: revisar sistematicamente os benefícios e prejuízos das diferentes abordagens para colelitíase comum.
	Métodos: revisão sistemática com metanálise.
	Tipos de estudos incluídos: ensaios clínicos randomizados.
	Bases de dados: Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Library, Medline, Embase e Science Citation Index Expanded.
	Data da busca: 05/2013.
	Intervenções: tratamento endoscópico (CPRE pré, pós ou intraoperatória) vs. cirurgia aberta + exploração do ducto biliar comum ou cirurgia laparoscópica + exploração laparoscópica do ducto biliar comum.
	População: pacientes adultos (> 18 anos) com colelitíase submetidos a CPRE, cirurgia aberta ou laparoscopia para retirada dos cálculos.
	N (estudos): 16.
	N (pessoas): 1.758 (737 CPRE vs. cirurgia aberta; 621 pré-CPRE vs. laparoscopia; 166 pós-CPRE vs. laparoscopia; 234 CPRE intraoperatória vs. CLEDB).
Resultados principais	<u>CPRE vs. cirurgia aberta (8 estudos; N = 737)</u>
	Mortalidade
	Não foi observada diferença significativa entre CPRE e cirurgia aberta quanto à mortalidade (2,8% vs. 1,3%; OR = 0,51; IC 95% = 0,18 a 1,44; valor-p = 0,20; N = 733; 8 estudos; I <sup>2</sup> = 0,0%; valor-p = 0,95).
	Morbidade total
	Não foi observada diferença significativa entre CPRE e cirurgia aberta quanto à morbidade total (OR = 1,12; IC 95% = 0,77 a 1,62; valor-p = 0,55; I <sup>2</sup> = 0,0%; valor-p = 0,77; N = 733; 8 estudos).
	Pedras retidas após intervenção primária
	Os pacientes no grupo da cirurgia aberta tiveram menos pedras retidas (OR = 0,36; IC 95% = 0,21 a 0,62; valor-p = 0,0002; I <sup>2</sup> = 0,0%; valor-p = 0,74; N = 609; 7 estudos).
	Falha do procedimento
	Sete ensaios encontraram um risco significativamente menor de falha para completar o procedimento no grupo de cirurgia aberta em comparação com o grupo CPRE (OR = 0,31; IC 95% = 0,19 a 0,51; valor-p = 0,00001; I <sup>2</sup> = 0,0%; valor-p = 0,85).
	Qualidade de vida
	Não foram encontrados dados sobre qualidade de vida.
	Duração do procedimento
	Dois estudos relataram a duração do procedimento, entretanto, como não são paramétricos, eles não puderam ser submetidos à metanálise.
	Internação hospitalar
	Todos, exceto um, relataram esses dados, entretanto, como não são paramétricos, eles não puderam ser submetidos à metanálise.
	Custos
	Dois estudos reportaram os custos. Um relatou diferença significativa favorecendo CPRE (valor-p < 0,007); o outro relatou uma diferença não significativa entre os grupos cirúrgico e endoscópico.
	<u>CL+LEDBC vs. CPRE pré-operatória + CL (5 estudos; N = 621)</u>
	Mortalidade
	Não foi observada diferença significativa entre CL+LEDBC e CPRE pré-operatória + CL quanto à mortalidade (OR = 0,72; IC 95% = 0,12 a 4,33; valor-p = 0,72; I <sup>2</sup> = 0,0%; valor-p = 0,66, N = 580).
	Morbidade total
	Não foi observada diferença significativa entre CL+LEDBC e CPRE pré-operatória + CL quanto morbidade (OR = 1,28; IC 95% = 0,80 a 2,05; valor-p=0,31; I <sup>2</sup> = 0,0%; valor-p = 0,62, N = 580).
	Pedras retidas após intervenção primária

Estudo	Dasari <i>et al.</i> , 2013
	Não foi observada diferença significativa entre CL+LEDBC e CPRE pré-operatória + CL quanto a pedras retidas (OR = 0,79; IC 95% = 0,45 a 1,39; valor-p = 0,42; I <sup>2</sup> = 0,0%; valor-p = 0,42, N = 580).
Falha do procedimento	
	Um número reduzido de falhas foi encontrado no LCBDE (26/285) em comparação com o grupo pré-operatório de CPRE (49/295) (efeitos aleatórios de HM OR = 0,51; IC 95% = 0,16 a 1,59; valor-p = 0,25; I <sup>2</sup> = 56%; valor-p = 0,06).
Conversão para cirurgia aberta	
	Não foi observada diferença significativa entre CL+LEDBC e CPRE pré-operatória + CL quanto à conversão para cirurgia aberta (MH OR = 1,20; IC 95% = 0,40 a 3,60, valor-p = 0,75; I <sup>2</sup> = 41%).
Qualidade de vida	
	Não foram encontrados dados sobre qualidade de vida, além de um estudo que não observou diferença significativa.
Duração do procedimento	
	Dois ensaios clínicos randomizados relataram a duração do procedimento. Um estudo relatou um tempo mediano de procedimento no grupo de cirurgia de 90 (70 a 310) minutos e 105 (60 a 255) minutos no grupo CPRE. O outro estudo relatou tempo médio de procedimento de 174 minutos (DP ± 67) no grupo de cirurgia em comparação com 183 (DP ± 39) minutos no grupo CPRE (valor-p = 0,44).
Internação hospitalar	
	Dois estudos relataram uma diferença significativa em favor do braço somente cirúrgico com valor-p < 0,05 e valor-p < 0,001.
	Outros três estudos relataram mediana de internação pós-operatória total, mas não encontraram diferença significativa entre os dois grupos.
Custos	
	Apenas um estudo comparou os custos e não houve diferença significativa nas taxas totais entre os dois grupos de intervenção.
	<u>CL+LEDBC vs. CL+CPRE pós-operatória (2 estudos; N = 166)</u>
Mortalidade	
	Não houve mortes relatadas em nenhum dos dois estudos
Total morbidade	
	Não foi observada diferença significativa entre CL+LEDBC e CL+CPRE pós-operatória quanto à morbidade total (OR = 1,16; IC 95% = 0,50 a 2,72; valor-p = 0,73).
Pedras retidas após intervenção primária	
	Houve uma diferença significativa (na análise de efeito fixo) no número de participantes com pedras retidas entre os dois braços: 7/81 CL+LEDBC vs. 21/85 CL+CPRE (OR = 0,28; IC 95% = 0,11 a 0,72; valor-p = 0,008). No entanto, na análise de efeitos aleatórios, essa diferença não é significativa (OR = 0,25; IC 95% = 0,04 a 1,65; valor-p = 0,15, I <sup>2</sup> = 62%).
Falha do procedimento	
	Metanálise demonstrou heterogeneidade acentuada (I <sup>2</sup> = 0%) sem diferença significativa entre os dois grupos análise de efeito fixo (OR = 0,47; IC 95% = 0,21 a 1,06), bem como análise de efeito aleatório (OR = 0,33; IC 95% = 0,02 a 4,31).
Conversão para cirurgia aberta	
	Não houve diferença significativa na proporção de participantes que foram submetidos a conversão para cirurgia aberta entre CL+LEDBC e CL+CPRE pós-operatória (M-H efeito fixo OU 1,77; IC 95% = 0,23 a 13,81), P = 0,58 (Análise 4.4).
Qualidade de vida	
	Não foram encontrados dados sobre qualidade de vida.
Duração do procedimento	
	Não foi observada diferença significativa entre CL+LEDBC e CL+CPRE pós-operatória quanto à duração do procedimento.
	Em um, a duração mediana foi de 90 (25 a 310) minutos para CL+LEDBC vs. 105 (60 a 255) minutos para CL+CPRE pós-operatória (P = 0,1). E outro relatou duração de 158,8 minutos para CL+LEDBC e 147,9 minutos para CL+CPRE pós-operatória (P = 0,49).
Internação hospitalar	
	Ambos os estudos relataram uma estadia mais curta em CL+LEDBC. Em um estudo 1 dia <i>versus</i> 3,5 dias (valor-p = 0,0001) e em outro 6,4 dias <i>versus</i> 7,7 dias (sem referência ao valor-p).

Estudo	Dasari <i>et al.</i> , 2013
	Custos
	Os custos não foram relatados.
	<u>CL+LEDBC vs. CL+CPRE intraoperatória (1 estudo; N = 234)</u>
	Mortalidade
	Nenhuma morte foi relatada nas duas intervenções.
	Morbidade total
	Não foi observada diferença significativa entre CL+LEDBC vs. CL+CPRE intraoperatória quanto a morbidade (6/141 CL+LEDBC vs. 8/93 CL+CPRE; OR = 0,47; IC 95% = 0,16 a 1,41; valor-p = 0,18).
	Pedras retidas
	Não foi observada diferença significativa entre CL+LEDBC vs. CL+CPRE intraoperatória quanto a pedras retidas (6/141 CL+LEDBC vs. 6/93 CL+CPRE; valor-p = 0,46).
	Falhas de procedimento
	Não foi observada diferença significativa entre CL+LEDBC vs. CL+CPRE intraoperatória quanto a falhas de procedimento (OR = 0,88; IC 95% = 0,19 a 4,01; valor-p = 0,10).
	Conversão para cirurgia aberta
	Não foi observada diferença significativa entre CL+LEDBC vs. CL+CPRE intraoperatória quanto a conversão para cirurgia aberta (15/141 CL+LEDBC vs. 8/93 CL+CPRE; valor-p = 0,61).
	Qualidade de vida
	Não foi encontrado dado sobre qualidade de vida.
	Duração do procedimento
	O ensaio clínico randomizado incluído relatou que não houve diferença significativa nos tempos cirúrgicos entre CL+LEDBC vs. CL+CPRE. O tempo médio processual no grupo cirúrgico foi de 133,83 (DP ± 58,24) minutos em relação à média intraoperatória do CPRE, tempo de 140,32 (DP ± 56,55) minutos.
	<u>CL+LEDBC em um estágio vs. CL+CPRE pós-operatória ou CPRE pré-operatória + CL em dois estágios (7 estudos)</u>
	Mortalidade
	Não foi observada diferença significativa entre os grupos quanto à mortalidade (OR = 0,72; IC 95% = 0,12 a 4,33; valor-p = 0,72; N = 746).
	Morbidade
	Não foi observada diferença significativa entre os grupos quanto à morbidade (OR = 1,25; IC 95% = 0,83 a 1,89; valor-p = 0,29; N = 746).
	Pedras retidas
	Os pacientes no grupo de único estágio tiveram menos pedras retidas. Essa diferença não foi significativa no modelo de efeitos aleatórios (OR = 0,58; IC 95% = 0,28 a 1,22, valor-p = 0,15; I <sup>2</sup> = 36%), mas foi significativa em um modelo de efeito fixo (OR = 0,59; IC 95% = 0,37 a 0,94, valor-p = 0,03).
	Falha ao concluir o procedimento
	O procedimento planejado foi completado com sucesso em mais participantes em estágio único (37 falhas em 366 participantes) em comparação com o procedimento de dois estágios (70 falhas em 380 participantes). Essa diferença é estatisticamente significativa e favorece o procedimento de estágio único com um modelo de efeito fixo (M-H OR = 0,50; IC 95% = 0,33 a 0,77; valor-p = 0,002, I <sup>2</sup> = 58%), mas a diferença não foi significativa com um modelo de efeitos aleatórios (OR = 0,49; IC 95% = 0,20 a 1,18; valor-p = 0,11)
	Conversão para cirurgia aberta
	Não houve diferença significativa entre os dois grupos (OR = 1,49; IC 95% = 0,80 a 2,77; valor-p = 0,21).
Conclusão	A cirurgia aberta e laparoscópica parece tão eficaz e segura quando as técnicas endoscópicas para retirada dos cálculos do ducto biliar comum.
Notas	Não houve dados suficientes para realizar uma metanálise de tempo de internação, qualidade de vida e custo. Todos os ECRs incluídos apresentaram alto risco de viés.
Referência	Dasari BV, Tan CJ, Gurusamy KS, Martin DJ, Kirk G, McKie L, et al. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2013;(9):CD003327.

<b>Estudo</b>	<b>Lu et al., 2012</b>
Características gerais	Objetivos: avaliar a eficácia do tratamento em duas fases em comparação ao tratamento em uma fase para cálculos na vesícula associados a cálculos do ducto biliar comum.
	Métodos: revisão sistemática com metanálise.
	Tipos de estudos incluídos: ensaios clínicos randomizados.
	Bases de dados: PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials e Science Citation Index.
	Data da busca: setembro 2011.
	Intervenções: CL+CPRE vs. CL+ELDBC
	População: Pacientes com colelitíase e coledocolitíase.
	N (estudos): 7.
	N (pessoas): 787.
Resultados	Liberação de pedra da CBD
	Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos em termos de depuração dos cálculos (78,8% CL+CPRE vs. 87,2% CL+ELDBC; RD = -0,10; IC 95% = -0,24 a 0,04; valor-p = 0,17; I <sup>2</sup> = 82%, valor-p < 0,00001).
	Morbidade pós-operatória
	Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos em termos de morbidade pós-operatória (15,2% CL+CPRE vs. 19% CL+ELDBC; RR = 0,79; IC 95% = 0,58 a 1,10, valor-p = 0,16; I <sup>2</sup> = 0%, valor-p = 0,99).
	Mortalidade
	Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos em termos de mortalidade (RR = 2,19, IC 95% = 0,33 a 14,67, valor-p = 0,42; I <sup>2</sup> = 0%, valor-p = 0,88).
	Conversão para outros procedimentos
	Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos em termos de conversão para outros procedimentos (13,9% CL+CPRE vs. 12,0% CL+ELDBC; RR = 1,21, IC 95% = 0,54 a 2,70, valor-p = 0,39; I <sup>2</sup> = 57%, valor-p = 0,03).
	Tempo de internação hospitalar
	Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos em termos de tempo de hospitalização (MD = 0,99; IC 95% = -1,59 a 3,57, valor-p = 0,45; I <sup>2</sup> = 98%, valor-p < 0,001).
	Duração do procedimento
	Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos em termos de duração do procedimento (MD = 12,14, IC 95% = -1,83 a 26,10, valor-p = 0,09; I <sup>2</sup> = 0%, valor-p = 0,92).
	Custos de hospitalização
	Apenas um estudo relatou o custo de hospitalização, entretanto não houve diferença significativa no total das taxas de hospitalização entre os dois grupos.
	Aceitação do paciente e escores de qualidade de vida
	Apenas um estudo relatou a aceitação do paciente e a qualidade de vida. Entretanto, o estudo não forneceu dados específicos.
Conclusão	O procedimento em um estágio é equivalente em desfechos clínicos ao procedimento em dois estágios.
Notas	Limitações:
	A análise do gráfico de funil detectou viés de publicação, que resulta em sobre-representação de estudos significativos ou positivos.
	Presença de heterogeneidade significativa em três desfechos, incluindo liberação de pedra da CBD, a conversão para outros procedimentos e o tempo de internação hospitalar, o que pode influenciar a confiabilidade e a validade das conclusões até certo ponto.
	Restrição de incluir apenas estudos publicados em inglês.
Referência	Lu J, Cheng Y, Xiong XZ, Lin YX, Wu SJ, Cheng NS. Two-stage vs single-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones. <i>World J Gastroenterol.</i> 2012;18(24):3156-66.

Estudo	Clayton <i>et al.</i> , 2006
Características gerais	Objetivos: comparar a eficácia e a segurança da CPRE associada a cirurgia e cirurgia para o tratamento de coledocolitíase.
	Métodos: revisão sistemática com metanálise.
	Tipos de estudos incluídos: ensaios clínicos randomizados.
	Bases de dados: Medline e ISI-Web of Science.
	Data da busca: 03/2006.
	Intervenções: cirurgia vs. CPRE + cirurgia (juntou cirurgia laparoscópica e aberta no mesmo grupo).
	População: pacientes com coledocolitíase.
	N (estudos): 12.
	N (pessoas): 1.357 (652 CPRE vs. 705 cirurgia).
Resultados	Sucesso na liberação do duto
	Não foi observada diferença significativa em termos de depuração dos cálculos entre os grupos (77,1% CPRE + cirurgia vs. 80,1% cirurgia; OR = 0,85; IC 95% = 0,64 a 1,12; valor-p = 0,250).
	Mortalidade
	Não foi observada diferença significativa em termos de mortalidade entre os grupos (1,7% CPRE + cirurgia vs. 0,9% cirurgia; RR = 1,79; IC 95% = 0,66 a 4,83; valor-p = 0,250).
	Morbidade total
	Não foi observada diferença significativa em termos de morbidade total entre os grupos (16,3% CPRE + cirurgia vs. 18,2% cirurgia; RR = 0,89; IC 95% = 0,71 a 1,13; valor-p = 0,350).
	Morbidade grave
	Não foi observada diferença significativa em termos de morbidade grave entre os grupos (8,9% CPRE + cirurgia vs. 6,1% cirurgia; RR = 1,34; IC 95% = 0,92 a 1,97; valor-p = 0,130).
	Necessidade de procedimentos adicionais
	Não foi observada diferença significativa em termos de necessidade de procedimentos adicionais entre os grupos (12,5% CPRE + cirurgia vs. 8,2% cirurgia; OR = 1,37; IC 95% = 0,82 a 2,29; valor-p = 0,230).
Conclusão	Ambos as intervenções proporcionam resultados similares.
Notas	Apenas quatro randomizaram mais de 50 pacientes para o grupo. Existe um risco significativo de um erro tipo 2 em cada tentativa individual.
Referência	Clayton ES, Connor S, Alexakis N, Leandros E. Meta-analysis of endoscopy and surgery versus surgery alone for common bile duct stones with the gallbladder in situ. <i>Br J Surg.</i> 2006;93(10):1185-91.



**Apêndice H. Características gerais dos estudos econômicos incluídos**

<b>Estudo</b>	<b>Mattila <i>et al.</i>, 2017</b>
Características gerais	Objetivos: examinar retrospectivamente os desfechos e custos hospitalares da CL+ELDBC comparada à CL+CPRE.
	Métodos: estudo retrospectivo de custos e desfechos.
	Intervenções: CL+ELDBC vs. CL+CPRE.
	Desfecho: custo, sucesso do tratamento, morbidade pós-operatória e tempo de hospitalização pós-operatória.
	População: pacientes em tratamento eletivo para coledocolitíase.
	N: 217 (97 CL+ELDBC vs. 120 CL+CPRE).
	País: Finlândia.
	Ano-base dos custos: 2014.
Resultados	Custos
	No caso geral, o custo médio hospitalar do CL+ELDBC e CL+CPRE foi similar (6,785 EUR vs. 6,913, valor-p = 0,806). A exploração transcística laparoscópica foi associada ao menor custo quando comparada à abordagem transductal (5,455 EUR vs. 9,364, valor-p < 0,001) ou CPRE (6,913 EUR, valor-p = 0,02). O custo associado a dispositivos descartáveis foi significativamente maior no grupo da CPRE (739 EUR vs. 526; valor-p < 0,001).
	Taxa de sucesso
	A taxa de remoção de cálculos observada foi de 96,9%, 97,0% e 98,3% para a abordagem transcística, transductal e endoscópica, respectivamente (valor-p = 0,79).
	Morbidade pós-operatória
	A taxa de morbidade pós-operatória foi de 15,5% vs. 7,5% (valor-p = 0,64) para a CL+ELDBC e CL+CPRE, respectivamente.
	Tempo de internação
	O tempo de internação mediano foi de 2 dias vs. 4,5 dias para a CL+ELDBC e CL+CPRE, respectivamente (valor-p < 0,001).
	Conversão para procedimento aberto
	Não foi observada diferença significativa entre os grupos (8,2% vs. 13,3%; valor-p = 0,36).
	Duração do procedimento
	A duração mediana do procedimento em duas etapas foi significativamente menor do que do procedimento em uma etapa (150 min vs. 112 min; valor-p < 0,001).
	Taxa de readmissão hospitalar
	A taxa de readmissão hospitalar foi significativamente superior no grupo da ELDBC (19,6% vs. 5,8%; valor-p = 0,002) devido à remoção mais frequente do tubo T e CPRE pós-operatória.
Conclusão	A abordagem laparoscópica transcística resultou em alta taxa de sucesso, menos procedimentos por paciente, tempo de hospitalização menor e custo mais baixo do que o procedimento CL+CPRE.
Notas	Não é uma avaliação de custo-efetividade propriamente dita, mas reportou os custos hospitalares e a efetividade das estratégias concorrentes. Conclui sobre a superioridade do procedimento em uma etapa, mas deixa dúvida devido a alguns dos resultados de efetividade que não foram foco do estudo.
Referência	Mattila A, Mrena J, Kellokumpu I. Cost-analysis and effectiveness of one-stage laparoscopic versus two-stage endolaparoscopic management of cholecystocholedocholithiasis: a retrospective cohort study. <i>BMC Surg.</i> 2017;17:79.

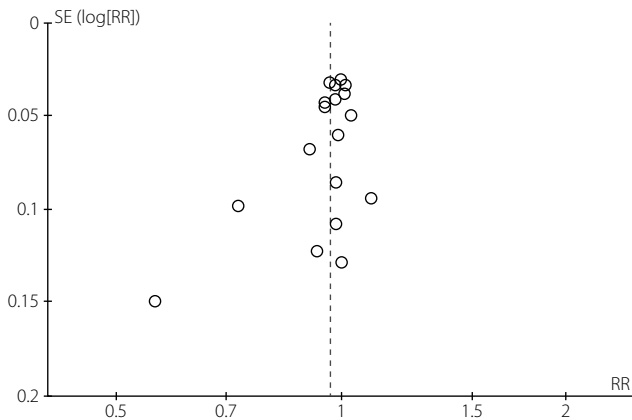
Estudo	Bansal <i>et al.</i> , 2014
Características gerais	Objetivos: comparar a taxa de sucesso e custo-efetividade da estratégia de tratamento em uma etapa com a estratégia em duas etapas para cálculos na vesícula biliar e ducto biliar comum concomitantemente.
	Métodos: ensaio clínico randomizado controlado.
	Intervenções: CL+ELDBC vs. CL+CPRE.
	Desfecho: remoção de cálculos e custo.
	População: pacientes com colelitíase e coledocolitíase.
	N: 168 (84 em cada grupo).
	País: Índia.
	Ano-base dos custos: 2012.
Resultados	Remoção de pedras do DBC
	A taxa de remoção de pedras do DBC foi similar entre os grupos (91,7 vs. 88,1%).
	Sucesso do tratamento CL + limpeza do ducto
	A taxa de sucesso do tratamento foi similar entre os grupos (88,1% vs. 79,8%; valor-p = 0,20).
	Mortalidade
	A taxa de mortalidade foi similar entre os dois grupos (0 vs. 3; valor-p = 0,5).
	Duração do procedimento
	A duração do procedimento foi significativamente maior no grupo da CL+ELDBC (135,7 ± 36,6 vs. 72,4 ± 27,6 min; valor-p ≤ 0,001).
	Tempo de hospitalização
	O tempo de hospitalização foi significativamente menor no grupo da CL+ELDBC (4,6 ± 2,4 vs. 5,3 ± 6,2 dias; valor-p = 0,03).
	Número de procedimentos
	O grupo da CL+CPRE teve número significativamente maior de procedimentos realizados (1 vs. 2,4; valor-p < 0,001).
	Custo
	O grupo da CL+CPRE teve custo significativamente maior de tratamento (394,10 vs. 506,50; valor-p < 0,001).
Conclusão	Os dois grupos tiveram dados de eficácia e segurança similares, mas a CL+ELDBC foi superior em termos de tempo de hospitalização, necessidade de menos procedimentos e custo-efetividade. A ELDBC foi considerada dominante considerando o número de pacientes sem eventos no pós-operatório.
Notas	
Referência	Bansal VK, Misra MC, Rajan K, Kilambi R, Kumar S, Krishna A, et al. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with concomitant gallbladder stones and common bile duct stones: a randomized controlled trial. <i>Surg Endosc.</i> 2014;28(3):875-85.

<b>Estudo</b>	<b>Brown <i>et al.</i>, 2011</b>
Características gerais	Objetivos: determinar a estratégia mais custo-efetiva para pacientes com colelitíase sintomática e possível coledocolitíase. Métodos: modelo de análise de decisão. Estudo de custo-efetividade. Intervenções: CPRE pré-operatória + CL vs. CL/CIO+ELDBC vs. LC+CPRE pós-operatória vs. LC/CIO+CPRE pós-operatória. Desfecho: dias de internação evitados. População: o caso-base é uma mulher de 65 anos que se apresenta à emergência com colelitíase sintomática com 10% de chance de ter coledocolitíase. País: EUA. Ano-base do custo: 2006.
Resultados	A estratégia CL/CIO+CPRE pós-operatória foi considerada dominante sobre as outras alternativas terapêuticas entre probabilidades de 4% a 100% de coledocolitíase. Se a probabilidade de coledocolitíase fosse 0%, somente o LC seria o mais econômico.
Conclusão	A estratégia mais custo-efetiva para o tratamento de colelitíase é a CL+CIO. Se cálculos no DBC foram identificados, os pacientes devem ser tratados com CPRE. Para aqueles pacientes com probabilidade de 0% de pedras no DBC, o LC sozinho seguido por gestão expectante é a estratégia mais rentável.
Notas	Muitos pressupostos limitantes foram utilizados. Isso faz com que o modelo escape de um cenário de mundo real.
Referência	Brown LM, Rogers SJ, Cello JP, Brasel KJ, Inadomi JM. Cost-effective treatment of patients with symptomatic cholelithiasis and possible common bile duct stones. <i>J Am Coll Surg.</i> 2011;212(6):1049-1060.e1-7.

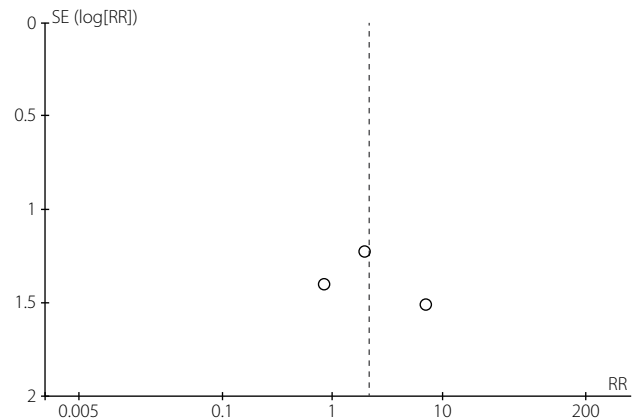
Estudo	Rogers <i>et al.</i> , 2010
Características gerais	Objetivos: comparar os desfechos de pacientes com sinais clássicos, sintomas e exames laboratoriais e abdominais de colelitíase associada a coledocolitíase submetidos à CL+ELDBC ou CL+CPRE.
	Métodos: ensaio clínico randomizado controlado.
	Intervenções: CL+ELDBC vs. CL+CPRE.
	Desfecho: remoção de pedras, tempo de hospitalização, custo de internação, honorários do profissional, cobrança hospitalar, aceite do paciente e qualidade de vida.
	População: pacientes com sinais, sintomas e exames indicativos de colelitíase associada a coledocolitíase.
	N: 122 (61 em cada grupo).
	País: EUA.
Resultados	Remoção de pedras
	A taxa de remoção de pedras foi similar entre os dois grupos.
	Duração do procedimento
	Não foi demonstrada diferença significativa na duração do procedimento nos dois grupos (MD = 9, IC95% = -13 a 27; valor-p = 0,44).
	Tempo de internação
	O tempo desde o primeiro procedimento até a alta foi significativamente menor no grupo da LC+ELDBC [média = 55 SD = (45) horas vs. 98 (83) horas; valor-p = 0,001].
	Cobrança hospitalar
	A cobrança pelos serviços hospitalares foi inferior na média para o grupo da CL+ELDBC, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa.
	Honorários profissionais
	Os honorários profissionais foram significativamente menores no grupo da CL+ELDBC [média (SD), \$4820 (1637) vs. \$6139 (1583); valor-p < 0,001].
	Aceitação do paciente
	Os resultados para aceitação do paciente foram similares entre os grupos.
Qualidade de vida	
Os resultados de qualidade de vida foram similares entre os grupos.	
Conclusão	Tanto a CPRE quanto a ELDBC foram eficazes para a detecção e remoção de cálculos do ducto biliar comum e equivalentes em termos de custos totais e cobrança hospitalar. Os honorários profissionais e tempo de internação foram menores para o grupo da ELDBC.
Notas	O número de participantes é relativamente pequeno e não houve cegamento no estudo. Alguns desses resultados, no entanto, apesar de não terem apresentado significância estatística, podem estar indicando uma tendência a ser explorada.
Referência	Rogers SJ, Cello JP, Horn JK, Siperstein AE, Schecter WP, Campbell AR, et al. Prospective randomized trial of LC+LCBDE vs ERCP/S+LC for common bile duct stone disease. Arch Surg. 2010;145(1):28-33.

<b>Estudo</b>	<b>Poulose <i>et al.</i>, 2007</b>
Características gerais	Objetivos: avaliar a relação de custo-efetividade entre CL+ELDBC comparada à CL+CPRE pós-operatória para coledocolitíase.
	Métodos: modelo de análise de decisão. Estudo de custo-efetividade.
	Intervenções: CL+ELDBC vs. CL+CPRE pós-operatória.
	Desfecho: QALY.
	População: o caso-base estudado foi de uma mulher de 18 anos ou mais com colelitíase sintomática e cálculos no ducto biliar comum descoberto durante a CL.
	País: EUA.
	Ano-base do custo: 2004.
Resultados	CPRE foi considerada a intervenção dominante, com uma efetividade de 0,9 QALYs e custo de \$24.300 USD, comparada à ELDBC, com efetividade de 0,88 e custo de \$28.400 USD.
Conclusão	A CPRE é dominante sobre a ELDBC.
Notas	Pressupostos limitantes da avaliação das alternativas terapêuticas podem ter prejudicado o modelo. A mortalidade referente às alternativas terapêuticas não foi considerada. Usou distribuições triangulares quando poderia ter usado distribuições mais adequadas com os dados existentes.
Referência	Poulose BK, Speroff T, Holzman MD. Optimizing choledocholithiasis management: a cost-effectiveness analysis. <i>Arch Surg.</i> 2007;142(1):43-8; discussion 49.

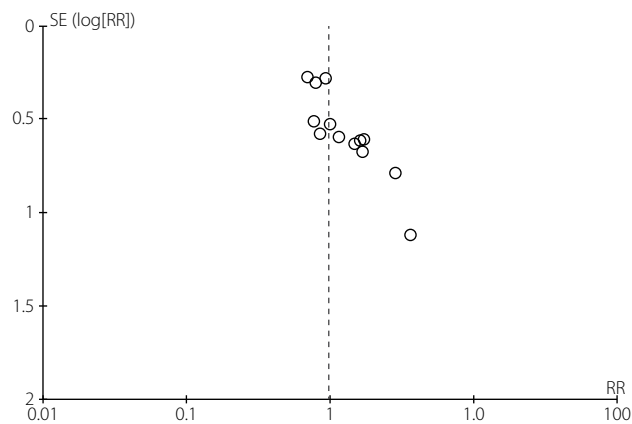
<b>Estudo</b>	<b>Urbach <i>et al.</i>, 2001</b>
Características gerais	Objetivos: avaliar a custo-efetividade relativa de quatro alternativas terapêuticas para pacientes com colelitíase e possível coledocolitíase.
	Métodos: modelo de análise de decisão. Estudo de custo-efetividade.
	Intervenções: CPRE pré-operatória vs. CL+LEDBC vs. CL+CPRE pós-operatória vs. CL.
	Desfecho: casos de cálculos retidos evitados.
	População: pacientes em preparo para cirurgia de colelitíase e possível cálculo no ducto biliar comum.
	País: EUA.
	Ano-base do custo: 2000.
Resultados	A CL sozinha foi considerada a alternativa de menor custo. A CPRE pós-operatória foi dominada pela alternativa de CL+LEDBC. Quando a prevalência de cálculos no ducto biliar comum é menor do que 80%, entretanto, a CPRE pós-operatória é preferível à CPRE pré-operatória.
Conclusão	A LEDBC é uma alternativa custo-efetiva para manejo de cálculos no ducto biliar comum quando comparada a outras estratégias comumente utilizadas.
Notas	Limitações
	Suposições simplificadoras para criar um modelo de decisão de trabalho que pode não capturar muitas das sutilezas que ocorrem na prática clínica.
	Não foram considerados testes de diagnóstico "indeterminados", nem foi permitida a repetição de testes.
	Não foram contabilizadas conversões laparoscópicas para abrir colecistectomia, exceto para o caso de coledocotomia laparoscópica sem sucesso.
	Complicações da colangiografia intraoperatória não foram explicitamente modeladas, pois foram consideradas extremamente incomuns.
	Não foram consideradas complicações de uma CPRE não terapêutica, uma vez que as complicações são mais frequentes após papilotomia.
Referência	Urbach DR, Khajanchee YS, Jobe BA, Standage BA, Hansen PD, Swanstrom LL. Cost-effective management of common bile duct stones: a decision analysis of the use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), intraoperative cholangiography, and laparoscopic bile duct exploration. <i>Surg Endosc.</i> 2001;15(1):4-13.



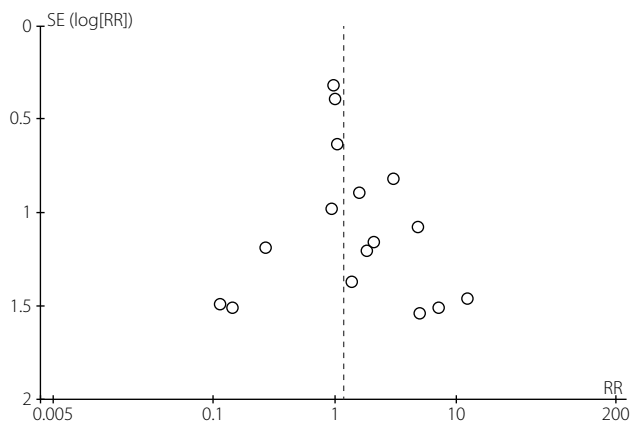
**Apêndice I.** Gráfico de funil da metanálise comparando a CPRE com a ELDBC quanto à remoção de cálculos do ducto biliar comum



**Apêndice K.** Gráfico de funil da metanálise comparando a CPRE com a ELDBC quanto à mortalidade



**Apêndice J.** Gráfico de funil da metanálise comparando a CPRE com a ELDBC quanto à morbidade pós-operatória

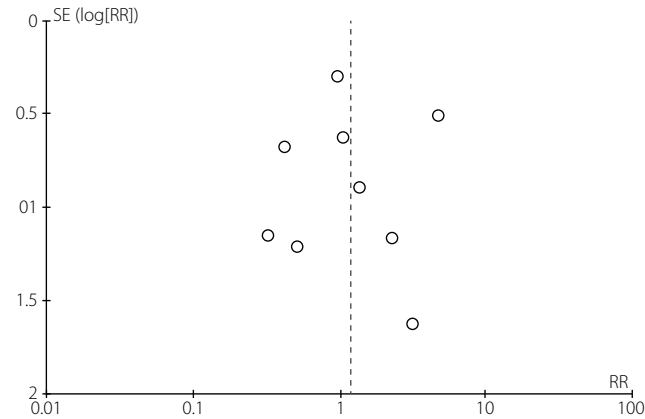


**Apêndice L.** Gráfico de funil da metanálise comparando a CPRE com a ELDBC quanto aos casos de cálculos retidos

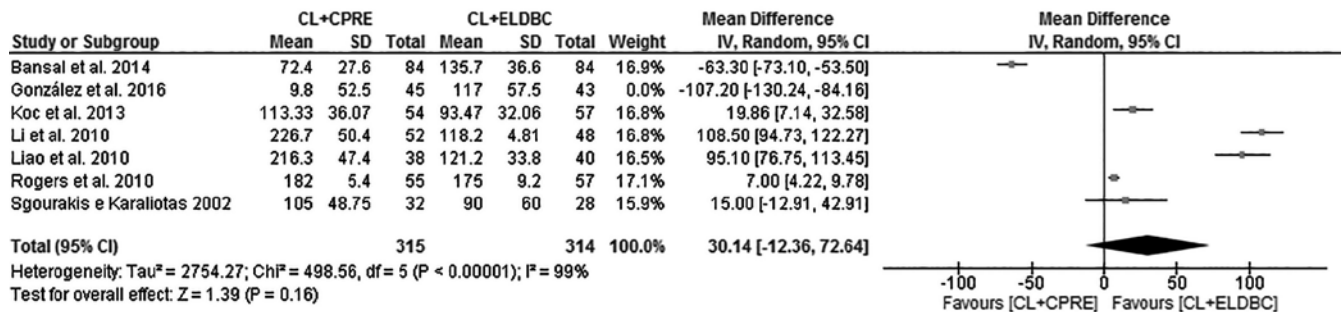
**Apêndice M.** Metanálise comparando a CPRE com a ELDBC em relação à conversão a outros procedimentos

Study or Subgroup	CL+CPRE		CL+ELDBC		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
Bansal et al. 2010	2	13	1	15	5.7%	2.31 [0.24, 22.62]	
Bansal et al. 2014	3	84	7	84	12.9%	0.43 [0.11, 1.60]	
Cuschieri et al. 1999	20	136	20	133	26.4%	0.98 [0.55, 1.73]	
Ding et al. 2014	1	111	3	110	5.8%	0.33 [0.03, 3.13]	
González et al. 2016	0	45	0	43		Not estimable	
Koc et al. 2013	1	54	0	57	3.2%	3.16 [0.13, 76.02]	
Ly et al. 2016	0	24	0	29		Not estimable	
Nathanson et al. 2005	3	45	2	41	8.8%	1.37 [0.24, 7.77]	
Noble et al. 2009	20	47	4	44	17.7%	4.68 [1.74, 12.62]	
Rogers et al. 2010	1	55	2	57	5.3%	0.52 [0.05, 5.55]	
Sgourakis e Karaliotas 2002	5	32	4	28	14.2%	1.09 [0.33, 3.68]	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>646</b>		<b>641</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.20 [0.66, 2.18]</b>	
Total events	56		43				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.26; Chi <sup>2</sup> = 12.60, df = 8 (P = 0.13); I <sup>2</sup> = 36%							
Test for overall effect: Z = 0.60 (P = 0.55)							

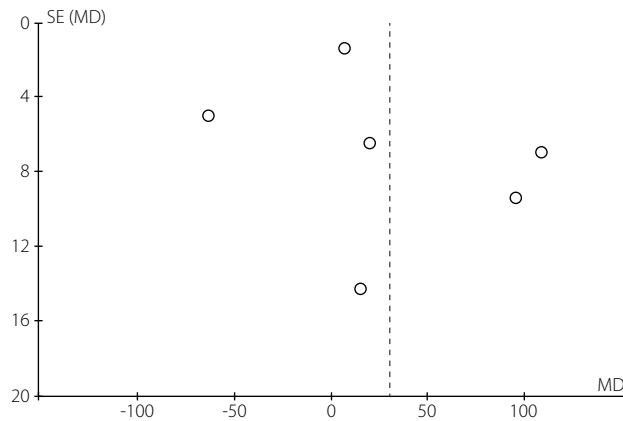
**Apêndice N.** Gráfico de funil da metanálise comparando a CPRE com a ELDBC quanto à conversão a outros procedimentos.



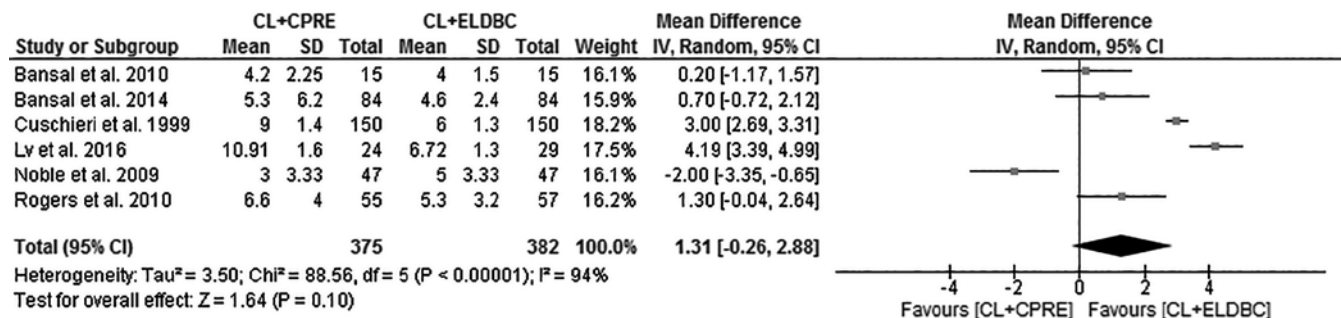
**Apêndice O.** Metanálise comparando a CPRE com a ELDBC em relação à duração do procedimento em minutos



**Apêndice P.** Gráfico de funil da metanálise comparando a CPRE com a ELDBC quanto à duração do procedimento em minutos.

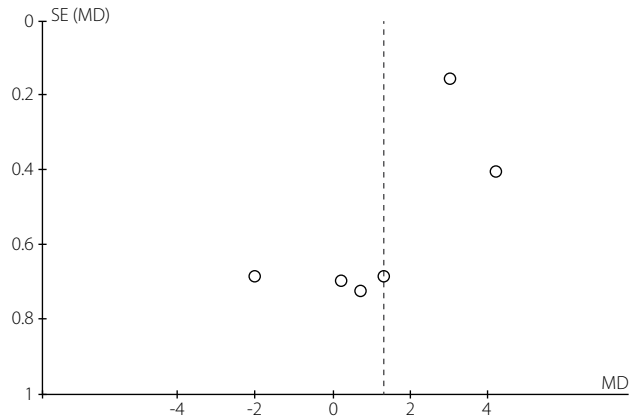


**Apêndice Q.** Metanálise comparando a CPRE com a ELDBC em relação ao tempo de hospitalização.





**Apêndice R.** Gráfico de funil da metanálise comparando a CPRE com a ELDBC quanto ao tempo de hospitalização.



**Apêndice S.** Avaliação AMSTAR

Estudo	1. Foi fornecido um projeto a priori?	2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?	3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?	4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?	5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?	7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?	9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?	10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?	11. Os conflitos de interesse foram informados?	Total
Li <i>et al.</i> 2019	-	?	+	-	-	+	+	-	+	+	+	6/11
Singh & Kilambi 2018	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	9/11
Ajayi <i>et al.</i> 2015	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	7/11
Zhu <i>et al.</i> 2015	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	7/11
Liu <i>et al.</i> 2014	-	?	+	-	-	+	-	-	+	+	-	4/11
Nagaraja <i>et al.</i> 2014	-	?	+	-	-	+	-	-	+	-	+	3/11
Dasari <i>et al.</i> 2013	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	10/11
Lu <i>et al.</i> 2012	-	?	+	-	-	+	+	+	+	+	-	6/11
Clayton <i>et al.</i> 2006	-	?	+	-	-	+	-	-	+	-	-	3/11

**Apêndice T.** Avaliação GRADE para os desfechos explorados via metanálise

Desfecho	Avaliação da qualidade da evidência						Resultado			Qualidade da evidência
	Número de participantes	Risco de viés	Inconsistência	Avaliação indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Intervenção CPRE	Controle ELDBC	RR (IC95%) ou MD (IC95%)	
Remoção de cálculos do DBC	1881	0	-1	0	0	0	829/937	876/944	0,97 (0,93-1,00)	Moderada
Morbidade pós-operatória	1469	0	0	0	-1	-1	104/735	101/634	0,98 (0,76-1,26)	Baixa
Mortalidade	1471	0	0	0	-1	0	6/737	2/734	2,13 (0,46-9,90)	Moderada
Cálculos retidos	1731	0	0	0	-1	0	64/871	50/860	1,17 (0,81-1,69)	Moderada
Conversão a outros procedimentos	1287	0	-1	0	-1	0	56/646	43/641	1,20 (0,66-2,18)	Baixa
Duração do procedimento	717	0	-1	0	-1	0	-	-	10,91 (-30,64-52,47)	Baixa
Tempo de internação	757	0	-1	0	-1	0	-	-	1,31 (-0,26-2,88)	Baixa

**Apêndice U.** Checklist proposto por Drummond e colaboradores (2015) para a avaliação do relato de estudos econômicos

Estudo	Financiamento	Checklist										Total
		1. A pergunta de pesquisa foi bem definida numa forma que se pode responder?	2. Foi apresentada uma descrição detalhada das alternativas concorrentes?	3. A efetividade dos programas, produtos ou serviços foi estabelecida?	4. Todos os custos e consequências importantes e relevantes foram identificados para cada alternativa?	5. Os custos e consequências foram medidos acuradamente em unidades apropriadas?	6. Os custos e consequências foram valorados com credibilidade?	7. Os custos e consequências foram ajustados no tempo?	8. Uma avaliação incremental de custos e consequências foi realizada?	9. Foi realizada uma análise de sensibilidade?	10. Os resultados do estudo apresentaram todas as questões relevantes para os usuários?	
Mattila <i>et al.</i> , 2017	Sem financiamento externo	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	5
Bansal <i>et al.</i> , 2014	ND	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	7
Brown <i>et al.</i> , 2011	National Institute of Health	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	7
Rogers <i>et al.</i> , 2010	National Institute of Health	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	5
Poulose <i>et al.</i> , 2007	Agency for Healthcare Research and Quality	+	-	+	-	-	+	+	+	+	-	6
Urbach <i>et al.</i> , 2001	ND	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	8

ND: Não disponível.