

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
- PPGCS
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

PRISCYLA WALESKA TARGINO DE AZEVEDO SIMÕES

**PREVALÊNCIA DE PAPILOMAVÍRUS HUMANO NO CÂNCER
DE MAMA E APOIO AO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE
MAMA PELAS REDES BAYESIANAS: REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª. Maria Inês da Rosa.

**CRICIÚMA
2012**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

S593p Simões, PriscylaWaleska Targino de Azevedo.
Prevalência de Papilomavírus Humano no câncer de mama
e apoio ao diagnóstico de câncer de mama pelas Redes
Bayesianas : revisão sistemática e metanálise / Priscyla Waleska
Targino de Azevedo Simões; orientadora: Maria Inês da Rosa.
– Criciúma : Ed. do Autor, 2012.
134 f. : il. ; 21 cm.

Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul
Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,
Criciúma, SC, 2012.

1. Mama - Câncer. 2. Papilomavírus Humano. 3. Redes
Bayesianas. 4. Informática médica. I. Título.

CDD. 21ª ed. 616.99449



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC

Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão
Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde

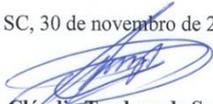
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 1.919 de 03.06.2005

PARECER

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado de Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado) reuniram-se para realizar a arguição da Tese de DOUTORADO apresentada pela candidata Priscyla Waleska Targino de Azevedo Simões sob o título “**Prevalência de Papilomavírus Humano no Câncer de Mama e Apoio ao Diagnóstico de Câncer de Mama pelas Redes Bayesianas: Revisão Sistemática e Metanálise**” para obtenção do grau de **DOUTOR EM CIÊNCIAS DA SAÚDE** do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.

Após haver analisado o referido trabalho e arguido á candidata, os membros são de parecer pela “**APROVAÇÃO**” da Tese, com conceito A.

Criciúma, SC, 30 de novembro de 2012.


Prof. Dr. Cláudio Teodoro de Souza
Membro Relator - UNESC


Profa. Dra. Vanessa Moraes de Andrade
Membro Interno – UNESC


Profa. Dra. Maria Marlene de Souza Pires
Membro Externo - UFSC


Profa. Dra. Silvia Modesto Nassar
Membro Externo - UFSC


Profa. Dra. Maria Inês da Rosa
Orientador


Prof. Dr. Emilio Luiz Streck
Coordenador do PPGCS

Dedico essa tese aos meus pais e
meu avô.

AGRADECIMENTOS

São muitos os agradecimentos aqueles que participaram direta ou indiretamente desse caminho que finaliza agora, quase 4 anos após o seu início.

Agradeço primeiramente aos meus pais Sonia e Celso que sempre me apoiaram e priorizaram a importância do saber em nossa família.

Ao meu querido avô também meu padrinho, com quem sempre pude contar em todas as fases de minha busca pelo conhecimento.

Um agradecimento especial à minha orientadora Maria Inês da Rosa pela sabedoria, elegância e generosidade com que me guiou; pela imensa confiança nos projetos de Informática em Saúde do qual essa tese pioneira nesse programa de pós-graduação faz parte; principalmente por ter me ensinado a ter uma visão prática e objetiva na resolução de problemas; por ser mais que orientadora uma grande gestora que entre vários projetos de sucesso, mobilizou a pesquisa num curso de graduação cuja equipe tenho orgulho de fazer parte.

Aos colegas e ex-colegas do Laboratório de Epidemiologia, Alexandre, Erik, Patrícia, Kristian, Ana Paula, Geraldo, Carla, Sueli, Bruna, Samuel, Alisson, Rafael, Alvaro, Matheus, Rita, Wiliam, pelo conhecimento compartilhado em muitos seminários, conversas em laboratório e troca de emails.

Aos queridos Cristian Cechinel e Merisandra que num dia pontual há mais de 10 anos me fizeram o convite providencial que mudou minha vida e resultou no desfecho aqui apresentado.

Às queridas Silvia Nassar e Maria Marlene Pires, exemplos de maestria, que me mostraram como uma grande família o caminho da Informática em Saúde, o qual me apaixonei e segui adiante.

Ao Gustavo Moretti que se tornou um grande amigo, me apoiando, ajudando e socorrendo durante toda essa fase.

Ao Jeison Pandini, Felipe Tomaz e ex-integrantes do Laboratório de Informática Médica, por estarem sempre prontos a me ajudar, e pela parceria como uma verdadeira equipe.

Às queridas amigas do Curso de Medicina Giovana, Isabela, Elisandra e ex-integrante da equipe Patrícia Medeiros pelo companheirismo ao longo desses anos.

Aos meus ex-alunos já graduados Diego Garcia e Edroaldo que participaram de algumas ou várias idéias que surgiram durante percurso dessa longa caminhada.

À minha querida irmã Adrienne que agradeço de coração pelo profissionalismo, por ter formado comigo uma grande equipe focada na conclusão da tese, pois sem sua ajuda não poderia ter finalizado essa pesquisa nesse momento.

Minha grande amiga Sandra que sempre me socorreu perante as aflições relacionadas à imensa quantidade de termos técnicos relacionados à saúde, que representaram um grande desafio para uma profissional da área de Tecnologia da Informação como eu que trilha o caminho da interdisciplinaridade.

A minha querida amiga Dalva por ter me oferecido muito mais que um ombro amigo nos momentos de aflição, ter me mostrado o caminho da vitória.

Aos companheiros e ex-colegas do Departamento de Tecnologia da Informação Rogério Casagrande, Fabrízio, Laenio e Fabio pela parceria em algumas idéias que surgiram no início dessa pesquisa.

Ao meu querido irmão Max, sobrinhos Gabriel, Sáskya e Ryan, e ao meu cunhado Robson, afinal família é tudo.

Ao estimado professor Napoleão cujo empurrão foi mais que providencial para o início dessa pesquisa.

Aos queridos professores Claudio e Vanessa, pelas sábias palavras proferidas na banca.

A Universidade do Extremo Sul Catarinense pelo apoio financeiro recebido para a realização dessa pesquisa.

E agradeço finalmente a Jesus por ter iluminado meus passos nessa longa caminhada.

“A Medicina é uma ciência de incerteza e
uma arte de probabilidade”

Sir. William Osler

RESUMO

Introdução: O Câncer de Mama é o mais comum entre as mulheres. Estudos epidemiológicos com enfoque em fatores de risco e diagnóstico são importantes na prevenção e detecção precoce podendo aumentar a probabilidade de sucesso no tratamento e recuperação. Durante as últimas duas décadas alguns estudos têm investigado a possibilidade de associação do Papilomavírus Humano (HPV) ao Câncer de Mama, assim como o uso de inteligência artificial tornou-se amplamente aceito em aplicações médicas, e entre suas atuações, as Redes Bayesianas têm sido utilizadas como método preciso e não invasivo no apoio ao diagnóstico de diversas neoplasias incluindo o Câncer de Mama.

Objetivo: Determinar a acurácia das Redes Bayesianas no apoio ao diagnóstico de Câncer de Mama (Artigo 1); e determinar a prevalência do HPV no Câncer de Mama (Artigo 2). **Metodologia:** Revisão Sistemática e Metanálise. A estratégia de busca foi realizada fazendo-se uma pesquisa exaustiva nas bases de dados Medline, Cancerlit, Lilacs, Embase, Scopus, Cochrane, IBECs, BIOSIS, Web of Science e Literatura Cinza, por publicações realizadas entre janeiro de 1990 e janeiro de 2012 (Artigo 1), e janeiro de 1990 e janeiro de 2011 (Artigo 2). Foram incluídos estudos primários de acurácia diagnóstica prospectivos ou retrospectivos, transversais, que avaliaram lesões de mama (condições alvo) por meio das Redes Bayesianas (teste em avaliação) (Artigo 1); e de caso-controle ou transversais, prospectivos ou retrospectivos, que avaliaram a prevalência do HPV em lesões mamárias (Artigo 2). A metanálise foi desenvolvida nos softwares Meta-DiSc® v.1.4 e RevMan 5.0.21. **Resultados:** No Artigo 1, quatro estudos primários, incluindo 1204 lesões mamárias foram analisados; a prevalência de Câncer de Mama foi 40,03%; 90% (437/482) dos casos de Câncer de Mama e 6,51% (47/722) dos casos de lesões benignas foram positivos nas Redes Bayesianas; um resultado positivo das Redes Bayesianas aumentou a probabilidade de ocorrência do um Verdadeiro Positivo de 40,03% para 90,05% (IC 95%, 90,0%-90,1%) e um resultado negativo para as Redes Bayesianas diminuiu a probabilidade de ocorrência de um Falso Positivo de 40,03% para 6,44% (IC 95%, 6,40%-6,48%); a área sob a curva SROC foi de 0,97, com um valor de ponto Q* de 0,93. No Artigo 2, foram incluídos 29 estudos primários, com um total de 2.211 amostras. A prevalência geral do HPV em pacientes com Câncer de Mama foi de 23,0% (IC 95%, 21,2%-24,8%), e variou de 13,4% (IC 95%, 10,2%-16%) na Europa para 42,9% (IC 95%,

36,4%-49,4%) na América do Norte e Austrália. A prevalência de HPV nos controles foi de 12,9%. As combinações dos nove estudos de caso-controle mostrou que o Câncer de Mama foi associado ao HPV (Odds Ratio 5,9-IC 95%, 3,26-10,67). **Conclusões:** No Artigo 1, a probabilidade pré-teste aumentou de 40,03% para 90,05% sendo positivo para lesões malignas diagnosticadas pela Rede Bayesiana, e diminuiu para 6,44% para um resultado negativo; assim, nossos resultados mostraram que as Redes Bayesianas representam um método preciso e não invasivo de apoio ao diagnóstico de Câncer de Mama. No Artigo 2 encontramos uma alta prevalência de HPV no Câncer de Mama. Há fortes evidências para sugerir que o HPV tenha um papel importante no desenvolvimento desse tipo de câncer.

Palavras-Chave: Revisão Sistemática. Metanálise. Câncer de Mama. HPV. Redes Bayesianas. Prevalência.

ABSTRACT

Introduction: Breast Cancer is the most common among women. Epidemiological studies focusing on risk factors and diagnosis are important in the prevention and early detection can increase the likelihood of successful treatment and recovery. During the last two decades few studies have investigated the possible association of human papillomavirus (HPV) to Breast Cancer, as the use of artificial intelligence has become widely accepted in medical applications, and between their applications, the Bayesian Networks have been used as a noninvasive and accurate method to support diagnosis of various cancers including Breast Cancer. **Objective:** To determine the accuracy of Bayesian Networks to support diagnosis of Breast Cancer (Article 1) and to determine the prevalence of HPV in Breast Cancer (Article 2). **Methods:** Systematic review and meta-analysis. The search strategy was performed by making an exhaustive search in Medline, CancerLit, Lilacs, Embase, Scopus, Cochrane, IBECs, BIOSIS, Web of Science and Literature Gray, for publications between January 1990 and January 2012 (Article 1) and January 1990 and January 2011 (Article 2). We included primary studies of diagnostic accuracy prospective or retrospective, cross-sectional breast lesions (target conditions) by Bayesian Networks (index test) (Article 1), and case-control or cross-sectional, prospective or retrospective, which assessed the prevalence of HPV in breast lesions (Article 2). The meta-analysis was developed in the Meta-Disc ® software v.1.4 and RevMan 5.0.21. **Results:** In Article 1, four primary studies, including 1204 breast lesions were analyzed, the prevalence of Breast Cancer was 40.03%, 90% (437/482) of cases of Breast Cancer and 6.51% (47/722) of the cases of benign lesions were positive on Bayesian Networks; a positive result of Bayesian Networks increased the probability of a True Positive of 40.03% to 90.05% (95% CI, 90.0%-90.1%) and a negative result for Bayesian Networks decreased the likelihood occurrence of a false positive of 40.03% to 6.44% (95% CI, 6.40%-6.48%), the area under the curve SROC was 0.97, with a value of point Q^* 0.93. In Article 2, 29 primary studies were included, with a total of 2211 samples. The overall prevalence of HPV in patients with Breast Cancer was 23.0% (95% CI, 21.2% - 24.8%), and ranged from 13.4% (95% CI, 10.2% - 16%) in Europe to 42.9% (95% CI, 36.4% -49.4%) in North America and Australia. The prevalence of HPV in controls was 12.9%. The combinations of the nine case-control studies showed that Breast Cancer was associated with HPV (odds ratio 5.9, 95% CI 3.26 to 10.67). **Conclusions:** In Article 1,

the pretest probability increased from 40.03% to 90.05% being positive for malignant lesions diagnosed by Bayesian Network, and decreased to 6.44% for a negative result, so our results showed that Bayesian Networks represent an accurate and noninvasive diagnostic support of Breast Cancer. In Article 2, we found a high prevalence of HPV in Breast Cancer. There is strong evidence to suggest that HPV has an important role in the development of this cancer.

Keywords: Systematic Review; Meta-analysis; Breast Cancer; HPV; Bayesian Networks; Prevalence.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Topologia de um Rede Bayesiana para diagnóstico de estado nutricional	40
Figura 2 - Exemplo de uma Rede Bayesiana para Mamografia	41
Figura 3 - Cálculos de probabilidade estimados da tabela 2x2	41
Figura 4 - Critérios usados no QUADAS.....	49
Figura 5 – Tabela de contingência 2x2	51
Figura 6 - Exemplo de Curva ROC.....	53
Figura 7 - Exemplo de Gráfico de Floresta	55
Figura 8 - Exemplo de gráfico de funil	58
Figura 9 - Estratégia de busca no Medline (Artigo 1).....	62
Figura 10 - Estratégia de busca no Embase (Artigo 1).....	63
Figura 11 - Estratégia de busca na Cochrane Library (Artigo 1)	64
Figura 12 - Estratégia de busca no Medline (Artigo 2).....	65
Figura 13 - Estratégia de busca no Embase (Artigo 2).....	66
Figura 14 - Estratégia de busca na Cochrane Library (Artigo 2)	67
Figura 15 - Processo de seleção dos estudos – Artigo 1.....	74
Figura 16 - Topologia da Rede Bayesiana de Kahn e cols.....	78
Figura 17 - Topologia da Rede Bayesiana de Hamilton e cols	78
Figura 18 - Topologia da Rede Bayesiana de Cruz-Ramirez e cols	79
Figura 19 - Topologia da Rede Bayesiana de Burnside e cols	80
Figura 20 - Resultado da avaliação de cada estudo de acordo com o QUADAS	81
Figura 21 - Gráfico de floresta da sensibilidade.....	82
Figura 22 - Gráfico de floresta da especificidade.....	82
Figura 23 - Gráfico de floresta da Razão de Verossimilhança positiva	83
Figura 24 - Gráfico de floresta da Razão de Verossimilhança negativa	83
Figura 25 - Curva SROC.....	84
Figura 26 - Processo de seleção dos estudos – Artigo 2.....	85
Figura 27 - Gráfico de floresta com o Odds Ratio dos casos versus controles	88
Figura 28 - Gráfico de funil para a estimativa do viés de publicação ...	89

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação do I^2	56
Tabela 2 - Classificação do Coeficiente de Concordância (Kappa)	68
Tabela 3 - Classificação da acurácia pela AUC	72
Tabela 4 - Características dos estudos incluídos na revisão	76
Tabela 5 - Tabela de contingência agrupada	77
Tabela 6 - Resumo da razão de verossimilhança e probabilidade pós- teste (modelo de efeito aleatório)	84
Tabela 7 - Distribuição da prevalência dos estudos incluídos por região	87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AND	Operador Lógico E
ASR	Age-standardized rate
AUC	Area under curve
BIOSIS	Biological Abstracts
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Data System
BIREME	Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
BNG	Bayesian Network Generator
BRCA 1	Breast Cancer 1
BRCA 2	Breast Cancer 2
CA	Câncer
CAD	Computer-aided detection
Cancerlit	Cancer Literature
Cochrane	Registo Central Cochrane de Estudos Controlados
DOR	Odds Ratio Diagnóstica
Embase	Excerpta Medical Database
EUA	Estados Unidos da América
EV	Epstein-Barr virus
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
HIV	Human immunodeficiency virus
HPV	Human papillomavirus
HPV 16	Papilomavírus Humano 16
HPV 18	Papilomavírus Humano 18
IBECS	Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde
IC	Intervalo de Confiança
IGF-1	Fator do Crescimento semelhante a Insulina 1
LH	Razão de Verossimilhança
LH ⁺	Razão de Verossimilhança Positiva
LH ⁻	Razão de Verossimilhança Negativa
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LCR	Líquido cefalorraquiano
Lilacs	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
Medline	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subject Headings
MMTV-LS	Mammary tumor virus like sequences
NOT	Operador Lógico Não

OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Operador Lógico OU
ORF	Open Reading Frame
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
PC	Probabilidade Condicional
PCR	Polymerase Chain Reaction
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy
RevMan	Review Manager
RM	Ressonância Magnética
ROC	Receiver Operating Characteristic
Scopus	SciVerse Scopus
SROC	Summary Receiver Operating Characteristic
STARD	Standards for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy
VN	Verdadeiro Negativo
VP	Verdadeiro Positivo
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	33
1.1	REDES BAYESIANAS	38
1.2	HPV	43
1.2.1	HPV e Câncer de Mama	45
1.3	REVISÃO SISTEMÁTICA.....	47
1.3.1	Metanálise.....	50
1.3.1.1	Resumo das estatísticas dos estudos individuais.....	51
1.3.1.2	Análise da heterogeneidade	54
1.3.1.3	Índices agrupados	56
2	OBJETIVOS DO TRABALHO.....	59
2.1	OBJETIVO GERAL	59
2.1.1	Artigo 1	59
2.1.2	Artigo 2.....	59
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	59
2.2.1	Artigo 1	59
2.2.2	Artigo 2.....	59
3	MATERIAL E MÉTODOS	60
3.1	ESTRATÉGIA DE BUSCA	60
3.1.1	Estratégia de busca (Artigo 1).....	61
3.1.1.1	Estratégia de busca no Medline (Artigo 1)	61
3.1.1.2	Estratégia de busca no Embase (Artigo 1).....	62
3.1.1.3	Estratégia de busca na Cochrane (Artigo 1).....	63
3.1.2	Estratégia de busca (Artigo 2).....	64
3.1.2.1	Estratégia de busca no Medline (Artigo 2)	64
3.1.2.2	Estratégia de busca no Embase (Artigo 2).....	65
3.1.2.3	Estratégia de busca na Cochrane (Artigo 2).....	66
3.2	TRIAGEM E ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS.....	67
3.2.1	Seleção dos estudos	68
3.2.2	Teste em avaliação.....	68
3.2.3	Padrão de referência.....	68
3.3	COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	69
3.4	SÍNTESE DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	70
3.4.1	Artigo 1	70
3.4.2	Artigo 2.....	72
4	RESULTADOS	74
4.1	ARTIGO 1	74

4.1.1	Identificação dos estudos e elegibilidade.....	74
4.1.2	Descrição dos Estudos	75
4.1.3	Avaliação da qualidade metodológica	80
4.1.4	Resumo do desempenho do diagnóstico	81
4.2	ARTIGO 2	85
4.2.1	Identificação dos estudos e elegibilidade.....	85
4.2.2	Descrição dos Estudos	86
4.2.3	Avaliação da qualidade do viés de publicação.....	88
5	DISCUSSÃO	90
5.1	ARTIGO 1	90
5.2	ARTIGO 2	95
	REFERÊNCIAS	99
	APÊNDICES.....	128
	APÊNDICE A – Roteiro para Coleta de Dados (Artigo 1)	129
	APÊNDICE B – Checklist do QUADAS.....	132
	APÊNDICE C – Roteiro para Coleta de Dados (Artigo 2)	133

1 INTRODUÇÃO

O Câncer da Mama é o tipo de câncer mais comum no gênero feminino e também a principal causa de mortalidade dentre os variados tipos de câncer, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. Cerca de 1,4 milhões de casos novos dessa neoplasia ocorreram em 2008 em todo o mundo, o que representa 23% de todos os tipos de cânceres (American Cancer Society, 2011; Jemal et al., 2011; INCA, 2012).

A maioria dos cânceres de mama são carcinomas, ou seja, tumores malignos oriundos de células epiteliais e que representam aproximadamente 80% de todas as neoplasias humanas (Band, 1995).

As taxas de incidência padronizadas pela idade (do inglês age-standardized rate - ASR) variam de 19,3 novos casos por 100.000 mulheres no leste da África até 89,9 novos casos por 100.000 mulheres no oeste da Europa, e são altas (maiores que 80 novos casos por 100.000 mulheres) em regiões desenvolvidas do mundo (exceto Japão) e baixas (menores que 40 novos casos por 100.000 mulheres) na maioria das regiões em desenvolvimento (Ferlay et al., 2010a).

Na África a maior taxa tem sido estimada na África do Sul (superior a 40,0 novos casos por 100.000 mulheres) e a menor no Sudão e Gana (Curado et al., 2007; Ferlay et al., 2010c). Na Ásia as maiores taxas ocorrem nos países do Oeste Asiático (35,1 novos casos por 100.000 mulheres), Israel (96,8 novos casos por 100.000 mulheres), Singapura, (56,4 novos casos por 100.000 mulheres), Japão (42,5 novos casos por 100.000 mulheres) e China (41,3 novos casos por 100.000 mulheres); e as menores taxas na Coreia (23,3 novos casos por 100.000 mulheres) e Tailândia (18,2 novos casos por 100.000 mulheres) (Curado et al., 2007; Ferlay et al., 2010b).

No continente americano as maiores taxas são oriundas do Canadá (80,7 novos casos por 100.000 mulheres), Estados Unidos da América (EUA) (91,6 novos casos por 100.000 mulheres), Argentina (85,7 novos casos por 100.000 mulheres), Uruguai e Caribe; e as menores da América Central e México (Curado et al., 2007; Ferlay et al., 2010a).

Na Europa os maiores coeficientes têm sido relatados na Bélgica (101,3 novos casos por 100.000 mulheres), Suíça (99,1 novos casos por 100.000 mulheres), e França (98,1 novos casos por 100.000 mulheres); e os menores na Eslovênia (58,8, novos casos por 100.000 mulheres), Polônia (53,5 novos casos por 100.000 mulheres), Letônia (44,1 novos

casos por 100.000 mulheres), e Bielorrússia (35,6 novos casos por 100.000 mulheres) (Curado et al., 2007; Ferlay et al., 2010c).

Na Oceania as maiores taxas são da Nova Zelândia (86,5 novos casos por 100.000 mulheres) e Austrália (93,1 novos casos por 100.000 mulheres) e as menores encontradas nas ilhas onde ocorreram menor migração e ocidentalização (Lawes et al., 1999; Curado et al., 2007).

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para 2012 no Brasil, 52.680 novos casos de Câncer de Mama equivalendo a uma taxa bruta de 52,0 novos casos para cada 100.000 mulheres, sendo a neoplasia de maior incidência no sexo feminino, seguida do câncer cervical e do câncer de cólon e reto (INCA, 2012). Sem considerar os tumores da pele não melanoma, esse tipo de câncer também é o mais freqüente nas mulheres das regiões Sudeste (69 novos casos por 100.000 mulheres), Sul (65 novos casos por 100.000 mulheres), Centro-Oeste (48 novos casos por 100.000 mulheres) e Nordeste (32 novos casos por 100.000 mulheres). Na região Norte é o segundo tumor mais incidente (19 novos casos por 100.000 mulheres) (INCA, 2012).

A mortalidade estimada para o Câncer de Mama no mundo varia de 6 a 29 óbitos por 100.000 mulheres, sendo a 5ª causa de morte entre todos os tipos de câncer e a causa mais frequente em mulheres tanto em regiões desenvolvidas quanto em desenvolvimento (Ferlay et al., 2010c). Em 2010, ocorreram nos Estados Unidos da América 207.090 novos casos e 39.840 óbitos relacionados ao Câncer de Mama (National Cancer Institute, 2012).

De acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) as maiores taxas de mortalidade têm sido encontradas na África do Sul e nas Ilhas Maurício, correspondendo a 11 óbitos por 100.000 mulheres (WHO, 2011). Na Ásia a mortalidade é heterogênea entre os diversos países que compõem esse continente. Um estudo realizado em 2010 revelou taxas mais baixas nos países do oeste asiático (Japão, Hong Kong e Coreia), e que um aumento progressivo vem sendo constatado no Japão e Coreia (Shin et al., 2010).

Na América do Norte a mortalidade diminuiu nos EUA no período de 1972 a 2007, variando de 23 a 31 óbitos por 100.000 mulheres nos últimos 5 anos analisados (WHO, 2011). No continente Europeu as taxas apresentam variação de 7 a 25 óbitos por 100.000 mulheres, sendo as mais altas encontradas na Dinamarca, Holanda e Irlanda e as menores na Espanha, Bulgária e Finlândia (La Vecchia et al., 2010); e na Oceania (período de 1998 a 2002) as taxas têm oscilado entre 15 a 23 óbitos por 100.000 mulheres, sem grande alteração entre os países que compõem este continente (WHO, 2011).

Na América Latina a taxa de mortalidade encontra-se em torno de 10 a 20 óbitos por 100.000 mulheres, sendo maior em Barbados, Argentina e Trinidad e Tobago. No Brasil as taxas mantiveram-se estáveis no período de 1980 a 2004 (Fonseca et al., 2010; Naraynsingh et al., 2010); e algumas previsões sugerem que o número de mulheres que vão a óbito no Brasil por Câncer de Mama tenha aumentado de 8,61 por 100.000 mulheres em 1979, para 12,64 óbitos por 100.000 mulheres em 2006, sendo atualmente a causa mais comum de morte por câncer em mulheres (Yip et al., 2008; INCA, 2012).

O Câncer de Mama apresenta fatores de risco de natureza hormonal, genética e ambiental, sendo alguns observados nas regiões com alta incidência, como o predomínio de indivíduos com menor número médio de filhos, gestações iniciadas em idades mais avançadas, melhor nível socioeconômico, maior uso de terapia de reposição hormonal (especificamente a combinação de terapia de estrogênio e progesterona), sobrepeso e obesidade, história menstrual da paciente, nuliparidade, nunca ter amamentado, sedentarismo, e consumo de uma ou mais doses de álcool por dia (Kelsey e Horn-Ross, 1993; Rosner et al., 1994; Lipworth, 1995; Key et al., 2001; Wunsch Filho e Moncau, 2002; Wrensch et al., 2003; Ward et al., 2004).

Além de fatores genéticos e reprodutivos, a incidência do Câncer de Mama apresenta ampla variação étnica e geográfica, com predomínio de indivíduos de origem caucasiana (Key et al., 2001). Além da geografia, diferenças na realização da mamografia, fatores nutricionais, atividade física, índice de massa corporal, consumo de álcool, fatores socioeconômicos e reprodutivos também costumam influenciar a incidência (Key et al., 2001; Wrensch et al., 2003).

Uma metanálise desenvolvida em 2012 mostrou que os principais fatores de risco associados ao Câncer de Mama são: Idade, menarca precoce, menopausa tardia, consumo de álcool, hiperplasia atípica ou massas benignas, densidade mamária, números de biópsias, uso de preservativo, raça, uso de hormônios exógenos, história familiar de Câncer de Mama, história familiar de qualquer tipo de câncer, sobrepeso e obesidade, atividade física, e período reprodutivo (Meads et al., 2012).

Globalmente 89% das neoplasias mamárias são diagnosticadas em mulheres com mais de 40 anos (Ferlay et al., 2010c). A faixa etária média do acometimento do Câncer de Mama é de 48 anos na África; já na Inglaterra a idade mediana em mulheres brancas é similar às negras (46 anos se comparadas com os 67 anos de mulheres inglesas brancas) (Bowen et al., 2008). As mulheres americanas negras são significativamente mais jovens que as caucasianas (Elmore et al., 1998),

e os fatores responsáveis por estas características ainda não estão bem elucidados embora esta característica possa estar associada aos genes Breast Cancer 1 (BRCA 1) e Breast Cancer 2 (BRCA 2) (Gao et al., 1997).

A diferença encontrada na epidemiologia do Câncer de Mama nas diferentes raças pode ser parcialmente atribuída aos hormônios endógenos, em comparação com as caucasianas, as mulheres negras tiveram 18% de níveis maiores de estradiol ($p < 0,01$), 17% maior que o estradiol livre ($p < 0,01$) e 11% maior que o Fator do Crescimento semelhante a Insulina 1 (do inglês Insulin-Like Growth Factor I - IGF-1) (Pinheiro et al., 2005). A história familiar é um importante fator de risco associado ao Câncer de Mama e costuma ser normalmente incluída nos modelos preditores (Meads et al., 2012).

O estadiamento apresenta diferenças significantes entre mulheres européias e africanas. As africanas apresentam um estadiamento avançado, com destaque ao leste da África em que 70% das pacientes apresentaram os estágios III ou IV, que foram encontrados em 50% das pacientes da Líbia e Nigéria. Já na Europa as mulheres costumam apresentar estágios em fases iniciais (Boder et al., 2011; Rambau et al., 2011).

A descoberta em meados de 1990 da suscetibilidade genética ao Câncer de Mama por meio do gene BRCA tem contribuído para o entendimento da etiologia (Miki et al., 1994; Wooster et al., 1995). A mutação dos genes BRCA 1 e BRCA 2 costuma estar associada ao aumento do risco de desenvolver o Câncer de Mama. Em um estudo realizado na Suécia as mutações do BRCA foram mais frequentes em mulheres com graus I ou II de Câncer de Mama e ovário ($p < 0,001$), em comparação aquelas que não tiveram a história familiar (Loman et al., 2001).

O diagnóstico de lesões mamárias suspeitas é normalmente uma tarefa multidisciplinar e multimodal, abrangendo técnicas como raio-x, ultrassom, ressonância magnética, mamografia, tomografia, entre outras (Conrad e Vejborg, 2007).

O exame histopatológico tem sido usado como padrão ouro para o diagnóstico de Câncer de Mama (Bukhari e Akhtar, 2009). Já o triplo teste que é composto pelo exame físico, mamografia e pela punção aspirativa por agulha fina (PAAF) tem sido empregado como método diagnóstico considerado acurado para lesões de mama palpáveis; quando os três são concordantes, a eliminação da biópsia como exame confirmatório costuma ser recomendada, característica essa que pode

resultar na redução de gastos com a morbidade da doença (Al-Mulhim et al., 2003).

O rastreamento pela mamografia visa detectar o câncer em estágios iniciais, e diversos autores consideram que tem proporcionado uma redução da incidência de Câncer de Mama (Duffy et al., 2003; Fracheboud et al., 2004). Tanto a mamografia quanto a ultrassonografia são técnicas de imagem padrão usadas na detecção e prevenção do Câncer de Mama (Malur et al., 2001).

A fim de assegurar critérios de avaliação padronizados, o Colégio Americano de Radiologia desenvolveu o Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) classificação utilizada na mamografia. Consiste em sete categorias: 0 – Incompleto, 1 – Negativo, 2 - Achado(s) benigno(s), 3 - Provavelmente benigno, 4 - Suspeita de anormalidade, 5 - Altamente sugestivo de malignidade, 6 - Malignidade comprovada pela biópsia. A categoria 0 é utilizada nos casos que necessitam de uma imagem adicional devido à avaliação limitada (D'Orsi e Kopans, 1997; D'Orsi e Newell, 2007). A acurácia da mamografia é de 83%, sensibilidade de 96%, especificidade de 53%, valor preditivo positivo de 82,6%, e valor preditivo negativo de 87,5% (Bukhari e Akhtar, 2009).

A PAAF é um método diagnóstico confiável, acurado, com boa relação de custo-efetividade e tempo-efetividade, utilizado em lesões palpáveis, mas naquelas não palpáveis pode ser mais eficiente se associada com a ultrassonografia ou tomografia computadorizada (Hussain et al., 2001). É considerado o método mais utilizado no diagnóstico de lesões mamárias em pacientes sintomáticos, mas geralmente é secundário em programas de rastreamento, considerando que a origem muitas vezes oculta das lesões pode ser visualizada apenas pela mamografia (Lamb et al., 1987). Costuma ser usada no lugar da Biópsia de Mama aberta na maioria dos pacientes com Câncer de Mama primário (Lamb et al., 1987). A acurácia desse exame é de 91,5%, sensibilidade de 80%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%, e valor preditivo negativo de 87,0% (Bukhari e Akhtar, 2009).

A Biópsia por agulha grossa (do inglês Core Biopsy) tem sido cada vez mais adotada como procedimento padrão utilizado no diagnóstico inicial do Câncer de Mama, por ser um método menos invasivo que a cirurgia possibilitando a análise histopatológica do tumor ao contrário da PAAF que permite apenas a análise citopatológica da lesão (Barra et al., 2008; Ribeiro-Silva, 2012). A acurácia desse exame é de 96%, sensibilidade de 94%, especificidade de 100%, valor preditivo

positivo de 100%, e valor preditivo negativo de 89% (Bukhari e Akhtar, 2009).

Na biópsia cirúrgica (também denominada de biópsia aberta) é removida parte ou a totalidade de uma área de nódulos suspeitos através de uma incisão na mama. Existem dois tipos de biópsias cirúrgicas: biópsia incisional, uma pequena parte do nódulo é removido, e biópsia excisional, o tumor inteiro é removido (Bland e Copeland, 1998). A acurácia desse exame é de 97,5%, sensibilidade de 97%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%, e valor preditivo negativo de 87% (Bukhari e Akhtar, 2009).

A Ressonância Magnética (RM) é considerada uma técnica promissora e emergente que tem sido utilizada na avaliação de lesões de mama (Chatterji et al., 2010). Alguns estudos têm demonstrado sensibilidade maior da RM na avaliação desse tipo de lesão se comparada com outros métodos baseados em imagem, incluindo a mamografia (Chatterji et al., 2010; Lee et al., 2010; Sardanelli et al., 2010). Uma Revisão Sistemática realizada em 2011 que incluiu 69 estudos revelou para esse exame uma área sob a curva (do inglês Area under curve - AUC) de Características de Operação do Receptor (do inglês Receiver operating characteristic - ROC) de 0,91, 90% de sensibilidade e 75% de especificidade (Medeiros et al., 2011).

1.1 REDES BAYESIANAS

O processo de diagnóstico pode ser definido como um conjunto de técnicas que rotula o paciente e classifica sua doença, identifica um prognóstico mais provável e define o melhor tratamento possível (Sackett et al., 1997). Nesse contexto, os sistemas de detecção auxiliados pelo computador (do inglês Computer-aided detection – CAD) são definidos por algoritmos baseados em técnicas computacionais que buscam auxiliar o médico em um ou mais componentes relacionados ao processo de diagnóstico (Berner, 1999). Tais sistemas podem ser usados em diversas áreas e aplicações, como ferramenta de apoio a classificação da gravidade de determinada doença, e também no apoio à elaboração de melhores tratamentos que podem auxiliar no processo de tomada de decisão (Berner, 1999; Akay, 2000; Sousa et al., 2011).

Dentre as teorias utilizadas no desenvolvimento de sistemas CAD, as Redes Bayesianas vêm se tornando um formalismo empregado para representação da incerteza por aleatoriedade, amplamente utilizado

no auxílio ao diagnóstico médico, onde a probabilidade é entendida como um fator predominante (Massad, 2004).

Considerando que os estudantes dos cursos de Medicina em geral aprendem conceitos médicos em uma direção causal considerando a epidemiologia da doença, e costumam aprender que uma doença influencia certa quantidade de sinais, sintomas, entre outros $P(y|x)$; por outro lado médicos em atividade realizam o raciocínio contrário, e consideram certa quantidade de sinais, sintomas, entre outros, e que o paciente tem a probabilidade de apresentar certa doença. Assim, o teorema de Bayes possibilita aos médicos partir de uma probabilidade causal intuitiva, para probabilidades condicionais clinicamente relevantes. Em outras palavras, permite calcular a probabilidade de ocorrência de uma doença considerando a presença de um achado, $P(y|x)$, utilizando a probabilidade de ocorrência de um achado dado a presença de uma doença, $P(x|y)$, a probabilidade incondicional da doença $P(y)$, e a probabilidade incondicional do achado, $P(x)$ (Burnside, 2005).

A Rede Bayesiana é baseada no teorema proposto por Thomas Bayes (Fórmula 1) no século XVIII, e considerada um modelo que reflete o relacionamento probabilístico das variáveis em um determinado domínio de conhecimento e consiste de três componentes: Estrutura gráfica, probabilidades e algoritmo de inferência (Taroni et al., 2006).

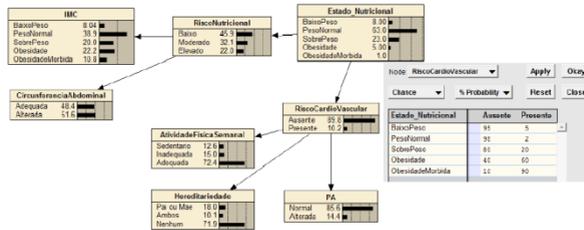
$$P(y|x) = \frac{p(x|y)p(y)}{p(x)} \quad (1)$$

Na fórmula 1, os y_s são as hipóteses diagnósticas (nó de saída). O evento x pode ser pensado como uma evidência (entrada). O conhecimento da ocorrência desta evidência leva a mudanças na probabilidade *a priori* $P(y)$ para a probabilidade condicional $P(y|x)$, que por sua vez considera a evidência x (Nassar, 2012).

A estrutura gráfica da Rede Bayesiana consiste em nós e arcos (Figura 1), os nós representam as variáveis incertas, geralmente com um nó determinado como raiz que pode indicar um determinado desfecho (como por exemplo a presença de Câncer de Mama); os outros nós costumam exercer certa influência sobre o nó raiz. Por exemplo, no processo de diagnóstico médico, a doença é geralmente definida como nó raiz; já os fatores de risco do paciente, sinais, sintomas, e o resultado de testes diagnósticos podem ter um impacto de maior ou menor probabilidade na presença ou ausência da doença representada como nó raiz (Burnside, 2005). A visualização gráfica da Rede Bayesiana busca

oferecer um método compreensivo de representação das relações e sua influência entre os nós (variáveis) (Luttrell, 1994).

Figura 1 - Topologia de um Rede Bayesiana para diagnóstico de estado nutricional



Fonte: Nassar (2012)

A parte qualitativa da Rede Bayesiana é representada por nós que indicam os objetos e arcos que estabelecem a relação entre os nós. Associada a parte qualitativa tem-se uma distribuição de probabilidades condicionais categorizadas como a parte quantitativa da Rede Bayesiana (Pearl, 1998). Os arcos na estrutura da Rede Bayesiana representam que os nós conectados influenciam diretamente um ao outro, isto é, são condicionalmente dependentes. Cada nó na Rede Bayesiana é associado a uma tabela de probabilidades condicionais (PCs) que refletem a probabilidade de cada instância (estados) contida em um nó. As PCs associadas a um nó podem representar, por exemplo, a prevalência ou a probabilidade pré-teste de determinada doença. Quando um nó tem muitos pais e contém muitos desfechos possíveis, a tabela de PCs pode se tornar muito grande (Pearl, 1998; Koller e Friedman, 2009).

Figura 2 - Exemplo de uma Rede Bayesiana para Mamografia



Câncer de Mama	Símbolo	Prob.
Positivo	P(d)	1,0%
Negativo	P(d-)	99,0%

Câncer de Mama	Mamografia	Símbolo	Prob.
Positivo	Positivo	$p(f d)$	90%
Positivo	Negativo	$p(f- d)$	10%
Negativo	Positivo	$p(f d-)$	10,1%
Negativo	Negativo	$p(f- d-)$	89,9%

Fonte: Adaptado de Burnside (2005)

As Figuras 1 e 2 ilustram duas Redes Bayesianas de maior (Figura 1) e menor (Figura 2) complexidade. A Figura 3 apresenta a tabela de contingência 2 x 2 e as probabilidades calculadas.

Figura 3 - Cálculos de probabilidade estimados da tabela 2x2

a. Caso geral:

		Teste de Diagnóstico		
		-	+	
Doença	-	a	b	c
	+	d	e	f
		g	h	i

Probabilidade de Doença:

1) $P(d)=f/i$

Probabilidade de encontrar:

2) $P(f)=h/i$

Probabilidade pós-teste de doença:

3) $P(d|f)=e/h$

b. Específico para mamografia:

		Mamografia		
		-	+	
Câncer de Mama	-	890	100	990
	+	1	9	10
		891	109	1000

Probabilidade de Câncer de Mama:

4) $P(d)=10/1000=1\%$

Probabilidade de uma mamografia positiva:

5) $P(f)=109/1000=10,9\%$

Probabilidade pós-teste de câncer de mama:

6) $P(d|f)=9/109=8,3\%$

Fonte: Adaptado de Burnside (2005)

Existem duas formas de obter estas probabilidades: estimando as probabilidades a partir da opinião de especialistas, ensaios clínicos

randomizados, e dados de prevalência encontrados na literatura; ou a partir da aprendizagem bayesiana onde os parâmetros da Rede Bayesiana são construídos pela mineração de um grande banco de dados de casos nos quais o diagnóstico já fora estabelecido (Pearl, 1998; Lee e Abbott, 2003; Lee et al., 2009).

Após a definição da estrutura e das probabilidades, a Rede Bayesiana pode ser usada para calcular a probabilidades de um nó a partir de informações disponíveis de outros nós condicionalmente dependentes, usando para isso um algoritmo de inferência, que representa o processo de raciocínio usado para obter conclusões considerando evidências disponíveis. Tal processo geralmente é realizado por um aplicativo computacional que calcula as probabilidades *a posteriori* de uma maneira confiável e consistente (Burnside, 2005). A literatura científica apresenta uma grande quantidade de aplicações constituídas pelas Redes Bayesianas em variadas áreas de conhecimento onde a análise probabilística dos dados seja o objetivo principal (Pourret et al., 2008).

Os primeiros aplicativos que utilizaram as Redes Bayesianas foram o Munin voltado ao diagnóstico de doenças neuromusculares (Andreassen et al., 1992) e o Pathfinder aplicado à análise patológica de tecidos de linfonodos (Heckerman e Nathwani, 1992). No âmbito computacional, as Redes Bayesianas têm sido amplamente utilizadas para diagnóstico e reparação, como o assistente de impressão do Microsoft Windows® (Breese e Heckerman, 1996) e o assistente do Microsoft Office® 97 (Horvitz et al., 1998).

Uma revisão narrativa realizada por Gómez em 2004, descreve mais de 100 referências relacionadas à utilização das Redes Bayesianas em áreas como agricultura, economia, gerenciamento de recursos naturais, indústria, medicina, análise de risco, entre outros. Um aspecto em comum destas áreas de conhecimento está na confiança de que a teoria da probabilidade deva ser usada como medida de incerteza e a necessidade de contar com especialistas do domínio de conhecimento na modelagem do problema (Gómez, 2004).

Outros estudos descrevem que esta teoria tem sido utilizada, por exemplo, para: diminuir a variabilidade inter-observador entre patologistas no diagnóstico pré-invasivo de lesões cervicais escamosas (Price et al., 2003) e hiperplasia endometrial (Morrison et al., 2002); melhorar o valor preditivo positivo na indicação de biópsia oriunda da mamografia (Burnside et al., 2004a); como alerta aos radiologistas e patologistas nos casos em que a análise histopatológica de uma biópsia esteja discordante dos achados mamográficos (Burnside et al., 2004b);

além de identificar co-ocorrências de patologias de mama (cancerígenas ou não cancerígenas) associadas ao Câncer de Mama (Maskery et al., 2008).

Diversos modelos baseados na inferência bayesiana também têm sido desenvolvidos para descoberta de conhecimento em literatura biológica (Becker et al., 2003; Wren e Garner, 2004; Jelier et al., 2005; Cohen et al., 2005), por exemplo, classificadores bayesianos têm sido utilizados para identificar interações verdadeiras de proteínas, tendo-se como base bancos de dados de proteínas que são frequentemente co-citadas (Ramani et al., 2005). Enfim, são variadas as aplicações das Redes Bayesianas em diversas áreas na análise patológica associada ao Câncer de Mama (Bartels et al., 1992a; Bartels et al., 1992b; Bartels et al., 1995; Bibbo et al., 1993; Hamilton et al., 1994; Montironi et al., 1994; Montironi et al., 1995; Montironi et al., 1996; Hamilton et al., 1996; Diamond et al., 2002).

Tal teoria emergiu no final da década de 90 também como uma poderosa técnica de mineração de dados, atuando na modelagem da incerteza em domínios de conhecimento complexos e como uma técnica fundamental para o reconhecimento de padrões (Heckerman, 1997). Associa a distribuição de probabilidades condicionais a um domínio de conhecimento de uma forma objetiva, e oferece uma forma de representação flexível que possibilita aos pesquisadores detalharem as dependências e independências das variáveis na estrutura da rede; considera também a suposição de que a classificação de padrões possa ser expressada em termos probabilísticos entre as variáveis preditoras e de saída (Luttrell, 1994).

1.2 HPV

O HPV é atualmente a infecção sexualmente transmissível mais comum do mundo (Baseman e Koutsky, 2005; Dunne et al., 2007). A maioria das infecções por esse tipo de vírus é assintomática e cura espontaneamente entre um a dois anos (Molano et al., 2003; Richardson et al., 2003). A causalidade do câncer cervical pelo HPV já é conhecida, porém o Papilomavírus Humano é causa necessária, mas não suficiente, para evoluir para lesões pré-neoplásicas ou câncer, havendo fatores que contribuem para a persistência e integração do vírus no DNA do hospedeiro (Walboomers et al., 1999).

A prevalência mundial da infecção pelo HPV em mulheres sexualmente ativas varia de 1,6% a 41,9%, e geralmente é associada à idade. Uma coorte revelou que 36% das infecções ocorrem em mulheres

com menos de 25 anos e apenas 2,8% naquelas com mais de 25 anos (Burk et al., 1996; Bruni et al., 2010). As taxas mais altas têm sido observadas na África e América Latina (De Sanjose et al., 2010).

Alguns estudos reportam que a prevalência do HPV apresenta um pico em mulheres mais jovens (< 25 anos) em todos os continentes, e nas Américas, África e Europa um segundo pico costuma ocorrer em indivíduos com mais de 40 anos. O primeiro pode ser explicado pela atividade sexual com múltiplos parceiros e baixa imunidade viral; já no segundo, alguns estudos sugerem associação com fatores hormonais relacionados à menopausa, mudanças no comportamento sexual masculino e feminino, e às altas taxas de HPV persistente em idades mais avançadas (Bruni et al., 2010; Gonzales et al., 2010). Nos homens sexualmente ativos, a infecção pelo HPV é muito comum, e a prevalência varia dependendo da região geográfica, grupo de risco, sítio anatômico, método de amostra, dentre outros (Partridge et al., 2007).

O HPV é transmitido pelo contato sexual em ambos os gêneros, e alguns estudos sugerem que a atividade sexual incluindo número de parceiros e sexarca precoce, encontra-se entre os mais importantes fatores de risco (Winer et al., 2003; Khan et al., 2005; Burchell et al., 2006). Alguns co-fatores têm sido associados ao câncer cervical invasivo e incluem a paridade, utilização de contraceptivos orais, tabagismo, imunossupressão (nos indivíduos com o *human immunodeficiency virus* (HIV) positivos), infecções com outras doenças sexualmente transmissíveis e deficiências nutricionais (Hildesheim e Wang, 2002; Rosa et al., 2009).

A classificação do tipo do HPV está associada á estrutura do DNA presente em sua composição, assim, são considerados de um mesmo tipo aqueles em que a estrutura do DNA não varia mais que 2% na região codificante open reading frame (ORF) e 5% na região do líquido cefalorraquiano (LCR). Aproximadamente 18 tipos que atingem a região anogenital são oncogênicos: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 63, 66, 68, 82 (Florin et al., 2002; Rosa et al., 2009).

Atualmente já são identificados mais de 100 tipos de HPV antigenicamente semelhantes, sendo o Papilomavírus Humano 16 (HPV 16) e o Papilomavírus Humano 18 (HPV 18) mais prevalentes e responsáveis por cerca de 70% de todos os cânceres cervicais no mundo (Li et al., 2011; Schiffman et al., 2009). Os tipos oncogênicos (com destaque ao HPV 16) também têm sido associados com outros tipos de neoplasias incluindo: pênis, anal, vulva e vaginais (Monk e Tewari, 2007; Giuliano et al., 2008).

A infecção oral pelo HPV também é considerada uma importante causa do câncer oral e orofaríngeo, sendo responsável por 25% a 35% dessas neoplasias (Parkin, 2006; D'Souza et al., 2007; Gillison, 2008).

Alguns estudos sugerem que o comportamento sexual tem sido um importante preceptor no diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço associado ao HPV 16. O HPV também é importante, mas não necessariamente uma causa primária, para outros tipos de câncer, ou seja 90% das neoplasias anais, 40% das neoplasias de pênis e 40% das neoplasias de vagina ou vulva são associadas à esse vírus (Kreimer et al., 2005; Parkin, 2006).

Globalmente o peso de outras neoplasias associadas ao HPV têm sido substancial, aproximadamente 97.215 casos de neoplasias não cervicais para as quais a infecção por HPV possa ser considerada um fator etiológico são diagnosticados no mundo anualmente, todavia é importante ressaltar que nem todos esses casos são atribuídos ao HPV (Gillison et al., 2008).

Embora variados estudos apresentem evidências associando o HPV à alguns tipos de câncer (pulmão, cólon, ovário, mama, próstata, bexiga, entre outros) os estudos epidemiológicos e moleculares ainda são raros e não elucidaram o papel do HPV na sua etiologia (Parkin, 2006; Chaturvedi, 2010).

1.2.1 HPV e Câncer de Mama

O primeiro a descrever a associação entre o HPV e o Câncer de Mama foi Di Lonardo e cols. em 1992, revelando a prevalência do HPV 16 em 29,4% dos indivíduos com Câncer de Mama, além de propor que este tipo de HPV possa estar presente em muitas neoplasias invasivas e com metástase e menos freqüente nos carcinomas *in situ* (Di Lonardo et al., 1992; Yasmeeen et al., 2007). Alguns estudos já detectaram diferentes tipos de HPV em carcinomas de mama considerados entre o grupo de alto risco, como o HPV 16, HPV 18, e HPV 33 associados aos carcinomas ductais invasivos (De Villiers et al., 2005).

Durante as últimas duas décadas muitos estudos têm investigado a possibilidade de associação do HPV às neoplasias não genitais e têm relatado a presença do HPV nas neoplasias de esôfago, laringe, faringe, pulmão, colo, urotelial e de mama. Embora o papel do HPV tenha sido confirmado somente no câncer cervical, sua presença em outras neoplasias pode oferecer mais evidências da importância da vacina do HPV na prevenção dessas neoplasias (Mamas et al., 2011).

O vírus do HPV tem sido considerado um dos primeiros candidatos à agente causador do Câncer de Mama, no entanto, seu papel na carcinogênese ainda não está elucidado, assim, alguns estudos sugerem que eles possam causar somente uma série de passos que antecedem o desenvolvimento do câncer (Amarante e Watanabe, 2009).

A idéia de que um vírus possa causar o Câncer de Mama tem sido pesquisada há algum tempo, mesmo o Câncer de Mama sendo considerado também uma doença hereditária que caracteriza uma pequena proporção desta neoplasia (Amarante e Watanabe, 2009).

As transformações malignas representam um complexo processo de várias etapas em que as alterações genéticas e os fatores ambientais, tais como vírus, carcinógenos, radiação, e componentes da dieta alimentar, podem alterar as vias celulares comuns, resultando no crescimento celular descontrolado, uma característica do processo neoplásico (Band, 1995). A transfecção do HPV 16 ou HPV 18 tem sido relatada na imortalização dos queratinócitos humanos, um tipo de célula que é considerado o hospedeiro normal para o HPV (Band, 1995).

O genoma de HPV contém 7 genes precoces (denominados E1-E7), onde ambos E6 e E7 têm sido associados às transformações celulares em queratinócitos humanos (Band, 1995). Variadas pesquisas têm demonstrado que ambos E6 e E7 são necessários para a imortalização eficiente dos queratinócitos humanos (Band, 1995).

Alguns estudos sugerem que o HPV poderia ser transmitido ao tecido mamário por meio da relação sexual; outros mais recentes têm demonstrado que as oncoproteínas E6 e E7 do HPV 16 estão presentes na maioria das neoplasias de mama invasivas e metastáticas quando comparadas aos tecidos mamários normais (Akil et al., 2008a). Além disso, é possível que o HPV possa ser transmitido não só pelo contato sexual, mas também por meio de uma nova rota onde entra no sangue periférico com a ajuda de células mononucleares (Akil et al., 2008b).

Embora o papel do HPV na carcinogênese mamária permaneça controverso, tal associação representa uma importante questão a ser tratada ao elaborar investigações de novas estratégias preventivas e terapêuticas para pacientes com Câncer de Mama. Além disso, é importante determinar se as vacinas contra o HPV representam ou não uma grande promessa que possa reduzir globalmente as infecções por esse vírus.

Uma Revisão Sistemática desenvolvida por Mamas e cols. em 2011, que incluiu 176 estudos originais, descreveu que dos 18 estudos que investigaram a associação entre o HPV e o Câncer de Mama, 15 revelaram associação positiva (Mamas et al., 2011). A presença do

HPV tem sido relatada por diversos autores como um forte candidato à condição de vírus oncológico associado ao Câncer de Mama (Damin et al., 2004; Kan et al., 2005; De Villiers et al., 2005).

1.3 REVISÃO SISTEMÁTICA

A Revisão Sistemática é uma revisão planejada para responder a uma pergunta específica que utiliza métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente estudos primários, e também para coletar e analisar os dados dos estudos incluídos na revisão (Coutinho, 2005).

Este tipo de estudo pode proporcionar uma grande amostra uma vez que reúne amostras menores de diversos estudos originais, no entanto, em alguns casos, a literatura existente não fornece dados com qualidade para responder a questões específicas, considerando que os desfechos das Revisões Sistemáticas costumam ser dependentes dos dados publicados, portanto, deficiências na metodologia dos estudos interferem diretamente nos resultados das Revisões Sistemáticas (Aghaloo e Moy, 2008; Iacono e Cochran, 2007).

É um tipo de revisão que deve ser elaborada usando uma análise sistemática e minuciosa que busca minimizar os vieses e erros aleatórios dos estudos, documentada em uma seção de materiais e métodos (Devillé et al., 2002).

Tal técnica pode abordar estudos de intervenção, observacionais, de acurácia diagnóstica, entre outros. Considerando o ensaio clínico, a variabilidade que é observada entre esse tipo de estudo pode ser atribuída à variação aleatória, e a metanálise busca oferecer uma estimativa sem viés do efeito do tratamento com um aumento na precisão da estimativa (Egger et al., 2001). A Revisão Sistemática de estudos observacionais (caso-controle, transversal e coorte) pode muitas vezes fornecer uma estimativa precisa, mas enviesada das associações apresentadas nos estudos (Egger et al., 2001).

As Revisões Sistemáticas de Acurácia Diagnóstica buscam oferecer uma pesquisa rápida e acessar a validade, aplicabilidade e implicações dos resultados dos testes analisados; geralmente é constituída das seguintes seções: Introdução, objetivos, estratégia de pesquisa, seleção dos estudos, organização dos dados e metanálise, resultados e conclusões dos autores (Leeftang et al., 2008).

A introdução apresenta o contexto da pesquisa e o raciocínio lógico da revisão; os objetivos contemplam o objetivo geral

estabelecendo o teste que será usado, a condição alvo, e a descrição da população (Leeflang et al., 2008). A estratégia de pesquisa apresenta uma lista de dados e período pesquisado, inclui também os termos de pesquisa e se uma grande quantidade de bases de dados será utilizada, no entanto, somente as principais costumam ser relatadas (Aghaloo e Moy, 2008).

A seção relacionada aos critérios de seleção dos estudos abrange os estudos incluídos na revisão, o delineamento, o teste que será analisado, o padrão ouro, a condição alvo, os padrões de referência e as características relevantes da população estudada (Leeflang et al., 2008). O tópico relacionado à metanálise descreve como os dados foram extraídos e acessados, e, se a metanálise foi feita, quais métodos estatísticos foram usados; contempla também a descrição da qualidade dos estudos, se foi realizada por mais de uma pessoa e se as avaliações foram feitas de forma independente (Aghaloo e Moy, 2008).

O item que aborda os resultados deve considerar a quantidade total de estudos e participantes incluídos na metanálise, a interpretação dos resultados, abrangendo a qualidade, as características e a avaliação da heterogeneidade dos estudos (Leeflang et al., 2008). Quando possível a acurácia deve ser representada usando medidas estatísticas que possam auxiliar aos profissionais na decisão de usar ou não o teste avaliado. A acurácia indica a capacidade do teste em distinguir pacientes com a doença e sem a doença, para isso geralmente compara os resultados à um padrão de referência que deve ser aplicado à mesma amostra (Leeflang et al., 2008). O padrão de referência é aquele considerado como o melhor método disponível para o diagnóstico de pacientes com determinada condição de saúde (Knottnerus, 2002; Bossuyt, 2008). Por fim, as conclusões devem relatar se os objetivos foram alcançados (Leeflang et al., 2008).

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos individuais em Revisões Sistemáticas de Acurácia Diagnóstica é uma necessidade e tem como objetivo identificar vieses em potencial e também limitar seu efeito nas estimativas combinadas e nas conclusões da revisão (Leeflang et al., 2008). Geralmente é avaliada por meio dos critérios apresentados por algum *checklist* como o Quality Assessment of Diagnostic Accuracy (QUADAS) (Whiting et al., 2003; Whiting et al., 2006) e o Standards for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy (STARD) (Bossuyt et al., 2004) que são instrumentos bastante difundidos pela literatura e utilizados em Revisões Sistemáticas de Acurácia Diagnóstica (Leeflang et al., 2008).

Nesses roteiros, para cada item é necessário classificar se o estudo em avaliação está adequado ao critério analisado, inadequado ou se o mesmo não oferece informações suficientes para esta análise. Os critérios utilizados na ferramenta QUADAS estão listados na Figura 4 (Whiting et al., 2003; Whiting et al., 2006).

Figura 4 - Critérios usados no QUADAS

Critério	Descrição
1. Amostra representativa	Busca avaliar se a amostra foi representativa considerando os pacientes que receberam os testes de rotina.
2. Teste de referência aceitável	Avalia se o teste de referência (padrão ouro) classificou corretamente a condição alvo.
3. Demora entre os testes aceitável	Avalia se o período de tempo entre a aplicação do teste de referência (padrão ouro) e o teste em avaliação foi curto o suficiente para que se tenha segurança que não houve mudanças no estado de saúde do indivíduo testado.
4. Verificação parcial evitada	Considera se amostra inteira ou uma seleção randomizada da amostra realizou o diagnóstico usando o padrão de referência.
5. Verificação diferencial evitada	Considera se os pacientes receberam o teste de referência, independente do teste em avaliação.
6. Incorporação evitada	Descreve se o teste em avaliação não faz parte do teste de referência, isto é, se é independente do padrão de referência.
7. Resultados do padrão de referência cegados	Avalia se o resultado do teste de referência foi interpretado sem conhecimento do resultado apresentado pelo teste em avaliação.
8. Resultado do padrão avaliado cegado	Avalia se o resultado do teste em análise foi interpretado sem o conhecimento do resultado apresentado pelo teste de referência.
9. Informação clínica relevante	Considera se os dados clínicos disponíveis foram os mesmos que são utilizados na prática rotineira.
10. Relato dos resultados não interpretáveis	Avalia se os resultados indefinidos ou não interpretáveis dos testes foram relatados.
11. Explicação dos indivíduos retirados	Considera se as informações retiradas do estudo foram explicadas.

Fonte: Adaptado de Whiting et al. (2003)

A Cochrane, instituição atualmente considerada referência mundial na elaboração e divulgação de Revisões Sistemáticas, recomenda o uso do QUADAS para as Revisões Sistemáticas de Acurácia Diagnóstica (Whiting et al., 2003; Leeftang et al., 2008; Reitsma et al., 2009).

Apesar da carência de estudos com delineamento bem definidos como os ensaios clínicos randomizados, e da possibilidade de heterogeneidade em alguns estudos envolvidos na Revisão Sistemática de Acurácia Diagnóstica, os resultados deste tipo de pesquisa se mostram úteis para responder questões de pesquisa relevantes (Proskin et al., 2007). Em geral, as Revisões Sistemáticas de Acurácia Diagnóstica consistem em quatro etapas (Massad, 2004):

- a) Na primeira, os estudos primários são identificados;
- b) Na segunda, são definidos os critérios de inclusão e exclusão dos sujeitos de pesquisa e dos estudos;
- c) Na terceira é realizada a sumarização dos dados, e;
- d) Na quarta, os dados sumarizados são analisados estatisticamente, etapa esta empregada na metanálise.

1.3.1 Metanálise

A metanálise, que pode ou não ser incluída em uma Revisão Sistemática de Acurácia Diagnóstica, é definida como um método quantitativo (análise estatística) utilizado para a combinação sistemática de estudos primários previamente publicados, buscando oferecer uma amostra maior que as apresentadas individualmente em cada estudo, sintetizar os resultados previamente apresentados, além de oferecer uma única estimativa do teste diagnóstico considerado (Devillé et al., 2002). É freqüentemente utilizada quando os estudos primários que apresentam uma amostra pequena oferecem divergências em relação ao desfecho (Massad, 2004).

É um processo geralmente realizado em três fases, na primeira uma estatística resumida é calculada para cada estudo, geralmente obtida a partir da sensibilidade, especificidade, razões de verossimilhança (RV); na segunda, a heterogeneidade é investigada; e na terceira, uma medida de efeito global é estimada sendo resultante de uma média ponderada das estatísticas sumarizadas (Deeks, 2001).

1.3.1.1 Resumo das estatísticas dos estudos individuais

A maioria das Revisões Sistemáticas de Acurácia Diagnóstica apresenta os resultados da metanálise por meio de duas ou mais estatísticas: pela sensibilidade, especificidade, valores preditivos, razões de verossimilhança, e curva ROC (Zhou et al., 2002; Gatsonis e Paliwal, 2006).

Os resultados de cada estudo devem ser apresentados em uma tabela de contingência 2x2 (Figura 5).

Figura 5 – Tabela de contingência 2x2

		Padrão ouro		
		+	-	
Teste em avaliação	+	a	b	P
	-	c	d	N
		D	ND	T

Sendo:

a: número de pessoas com resultado positivo no teste em avaliação e para o padrão ouro: verdadeiros positivos (VP).

b: número de pessoas com resultado positivo no teste em avaliação e negativo para o padrão ouro: falsos positivos (FP).

c: número de pessoas com resultado negativo para o teste em avaliação e positivo para o padrão ouro: falsos negativos (FN).

d: número de pessoas com resultado negativo para teste em avaliação e negativo para o padrão ouro: verdadeiros negativos (VN).

P: número total de pessoas com resultado positivo.

N: número total de pessoas com resultado negativo.

D: número total de pessoas com a doença.

ND: número total de pessoas sem a doença.

T: número de pessoas no estudo.

Fonte: adaptado de Zamora et al. (2006)

A acurácia pode ser estimada pela combinação da sensibilidade e especificidade ou das razões de verossimilhança. A sensibilidade (Fórmula 2) representa o poder do teste em classificar como doentes aqueles que realmente são doentes (Zamora et al., 2006).

$$\text{Sensibilidade} = \frac{a}{a+c} \quad (2)$$

A especificidade (Fórmula 3) representa o poder do teste em classificar como não doentes aqueles que realmente não são doentes (Zamora et al., 2006).

$$\text{Especificidade} = \frac{b}{b+d} \quad (3)$$

A razão de verossimilhança para o teste positivo (do inglês Likelihood Ratio Positive - LH^+) apresentada na Fórmula 4 indica quantas vezes é mais provável encontrar um resultado positivo nos doentes se comparado com os não doentes (Devillé et al., 2002).

$$LH^+ = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}} = \frac{\text{sensibilidade}}{1 - \text{especificidade}} \quad (4)$$

A razão de verossimilhança para o teste negativo (do inglês Likelihood Ratio Negative - LH^-) ilustrada na Fórmula 5 indica quantas vezes é mais provável encontrar um resultado negativo nos doentes se comparado com os não doentes (Devillé et al., 2002).

$$LH^- = \frac{\frac{c}{a+c}}{\frac{d}{b+d}} = \frac{1 - \text{sensibilidade}}{\text{especificidade}} \quad (5)$$

Para testar a acurácia uma medida usada na elaboração da metanálise é o Odds Ratio que em estudos de acurácia diagnóstica é denominado Odds Ratio Diagnóstica (DOR) que expressa a chance de ter um resultado positivo pelo teste em avaliação nos doentes se comparado com um teste negativo (Fórmula 6) (Zamora et al., 2006).

$$DOR = \text{OddsRatio} = \frac{LR^+}{LR^-} = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}} \times \frac{\frac{d}{b+d}}{\frac{c}{a+c}} = \frac{a \times d}{b \times c} \quad (6)$$

No entanto, outra medida que também vem sendo utilizada na metanálise para testar a acurácia é a probabilidade pós-teste (Fórmula 7) que expressa a probabilidade de ocorrência da doença após o conhecimento dos resultados de um teste diagnóstico em questão (Devillé et al., 2002). Tal medida utiliza como base dados de prevalência, o Odds_{pré-teste} (Fórmula 9) e o Odds_{pós-teste} (Fórmula 8).

$$P_{pós-teste} = \frac{Odds_{pós-teste}}{1 + Odds_{pós-teste}} \quad (7)$$

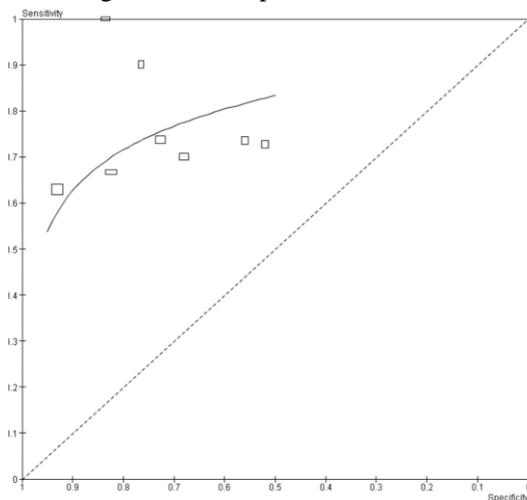
Sendo:

$$Odds_{pós-teste} = LH^{\pm} \times Odds_{pré-teste} \quad (8)$$

$$Odds_{pré-teste} = \frac{P_{pré-teste}}{1 - P_{pré-teste}} = \frac{prevalência}{1 - prevalência} \quad (9)$$

O primeiro passo na metanálise visa construir um gráfico da curva ROC (Figura 6) que possibilita avaliar os estudos individuais, incluindo as medidas estatísticas consideradas, as quais podem destacar uma covariação entre a sensibilidade e especificidade (Zhou et al., 2002; Gatsonis e Paliwal, 2006).

Figura 6 - Exemplo de Curva ROC



Fonte: Leeftang et al. (2008)

A Figura 6 ilustra os valores de sensibilidade e especificidade para os estudos incluídos. Um teste diagnóstico acurado deve posicionar os pontos associados a sensibilidade e especificidade de cada estudo no canto superior esquerdo do gráfico onde a sensibilidade e especificidade são próximas de 1 (Zhou et al., 2002; Gatsonis e Paliwal, 2006).

1.3.1.2 Análise da heterogeneidade

Durante a definição dos critérios de inclusão dos estudos na metanálise, a maioria dos avaliadores busca definir um conjunto maior ou menor de estudos homogêneos, no entanto, a maior parte dos estudos incluídos nas Revisões Sistemáticas de Acurácia Diagnóstica podem apresentar heterogeneidade (Devilé et al., 2002). Quando diferentes estudos possuem diferentes resultados, tal característica pode ser resultante do erro aleatório ou da heterogeneidade causada por diferenças em características clínicas ou metodológicas dos estudos (Fleiss, 1993).

Para explorar a origem deste último tipo de heterogeneidade, conforme descrito anteriormente, é possível construir uma curva ROC com as sensibilidades e as especificidades dos estudos incluídos na metanálise. Outra forma de testar os limiares se dá pelo coeficiente de correlação de Spearman entre as sensibilidades e as especificidades; tal técnica considera heterogêneo se $p < 0,05$ (Moses et al., 1993). Quando há um efeito nos limiares geralmente ocorre uma correlação forte e inversa, ou seja, aumentando a sensibilidade geralmente ocorre uma diminuição da especificidade, ou vice-versa (Devillé et al., 2002);

O teste do χ^2 com $n-1$ graus de liberdade (sendo n o total de estudos) é uma outra alternativa que pode ser usada para testar a presença/ausência de heterogeneidade nas medidas de sensibilidade e especificidade, no entanto, seu poder estatístico é baixo recomendando-se realizar o intervalo de confiança da medida de efeito considerada e avaliar por outros métodos a heterogeneidade apresentada nos estudos (Fleiss, 1993; Devilé et al., 2002).

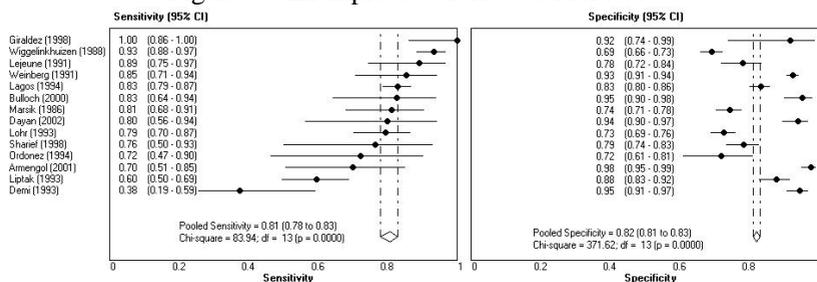
A distribuição do χ^2 que parte do pressuposto que os achados dos estudos primários são iguais (hipótese nula) (Lau et al., 1998). Se a hipótese nula for confirmada, os estudos são considerados homogêneos ($p \geq 0,05$). No entanto, esse teste apresenta baixo poder discriminatório quando o número de estudos incluídos é pequeno, como é o caso das Revisões Sistemáticas apresentadas nessa tese, portanto, um teste não significativo não exclui necessariamente a heterogeneidade.

A homogeneidade das sensibilidades e especificidades também podem ser testadas pelas razões de verossimilhança, que considera a distribuição do χ^2 com $n-1$ graus de liberdade (Agresti, 1984). A heterogeneidade das razões de verossimilhança podem ser testadas também usando o teste Q de Cochran que também segue a distribuição do χ^2 (Agresti, 1984).

A variabilidade entre o resultado de cada estudo deveria primeiro ser avaliada pelo gráfico de floresta (Figura 7) das sensibilidades e especificidades de cada estudo. Alguma divergência costuma ser esperada pela chance (aleatoriedade) mas existem outros fatores que podem aumentar a heterogeneidade observada (Zamora et al., 2006).

O gráfico de floresta exemplificado na Figura 7 apresenta a medida de efeito de 14 estudos individuais e uma estimativa combinada. Neste tipo de figura cada linha representa um estudo e sua medida de efeito (que pode ser representada pela figura geométrica de um quadrado) incluindo o intervalo de confiança, sendo o tamanho deste símbolo proporcional ao peso do estudo na metanálise, quanto maior o peso maior é o tamanho da medida de efeito; ao lado do estudo também é exibida uma linha horizontal que representa seu intervalo de confiança, assim, quanto maior a linha maior será a variabilidade dentro do estudo (Whiting et al., 2008).

Figura 7 - Exemplo de Gráfico de Floresta



Fonte: Whiting et al. (2008)

Ainda na Figura 7 a última linha ilustra a combinação dos resultados geralmente pela figura geométrica de um losango ou diamante (que inclui o efeito sumarizado e a largura representa o intervalo de confiança). Em Revisões Sistemáticas de Acurácia Diagnóstica as medidas de desempenho do teste (sensibilidade, especificidade, LH^+ , LH^-) são representadas no eixo horizontal, e a heterogeneidade entre os estudos pode ser avaliada visualmente (Berwanger et al., 2007; Whiting et al., 2008). Uma desvantagem deste tipo de gráfico está em não exibir a covariação entre a sensibilidade e a especificidade (Berwanger et al., 2007; Whiting et al., 2008).

Nas metanálises que incluem poucos estudos o poder de ambos os testes (χ^2 e Q de Cochran) é pequeno. Uma alternativa que pode ser usada nestes casos sugere avaliar o efeito da heterogeneidade pela

medida de Inconsistência denominada I^2 (Fórmula 10), teoria proposta por Higgins e cols em 2003 que descreve o percentual de variação total entre os estudos que realmente é ocasionada pelo heterogeneidade observada ao invés de chance (Higgins et al., 2003).

$$I^2 = \frac{\chi^2 - gl}{\chi^2} \times 100 \quad (10)$$

A análise dos graus de heterogeneidade segundo o I^2 pode ser realizada a partir da classificação proposta por Higgins e cols em 2003, e apresentada na Tabela 1 (Higgins et al., 2003).

Tabela 1 - Classificação do I^2

I^2	Classificação
0-25%	Baixa
25-75%	Intermediária
75-100%	Alta

Fonte: adaptado de Higgins et al. (2003)

A heterogeneidade pelo I^2 tem vantagens sobre o Q de Cochran, como a sua facilidade de interpretação, além de poder descrever a magnitude da heterogeneidade na metanálise, enquanto que o teste Q de Cochran trata apenas a significância estatística da hipótese da homogeneidade (Huedo-Medina et al., 2006).

1.3.1.3 Índices agrupados

As sensibilidades, especificidades e LHs deveriam num cenário ideal ser agrupadas na metanálise somente na ausência de heterogeneidade. No entanto, de forma prática, tais medidas costumam ser combinadas pelo modelo de efeito fixo ou pelo modelo de efeito aleatório, este último considerando a variação entre os estudos. Ambos calculam uma média ponderada, mas a diferença encontra-se nos pesos utilizados em cada método na ponderação das médias (Deeks, 2001).

No modelo de efeito fixo assume-se que o efeito de interesse é o mesmo em todos os estudos, e que a diferença entre eles ocorre apenas pela variabilidade interna de cada estudo; presume também que todos os estudos possuem uma pequena parte aleatória e uma grande parte em comum, e que a estatística agrupada consiste em calcular o somatório

dos pesos dos estudos individuais pelo método do inverso da variância (DerSimonian e Laird, 1986; Devillé et al., 2002).

O modelo de efeito aleatório adiciona o erro aleatório no cálculo dos pesos, e considera que as divergências entre os estudos podem ser resultantes também de diferenças reais entre as populações e procedimentos realizados. O cálculo do peso é matematicamente mais complexo e baseado em teorias como a proposta por DerSimonian e Laird em 1986 (DerSimonian e Laird, 1986; Devillé et al., 2002); sugere que o peso de cada estudo seja resultante do inverso da variância somada a uma medida de heterogeneidade. Apesar de ponderar a heterogeneidade esse modelo costuma ser criticado por atribuir maior peso aos estudos menores (Moayyedi, 2004).

Alguns autores sugerem a utilização do modelo de efeito aleatório quando ocorre heterogeneidade pelo teste Q de Cochran, e ocorrer correlação de Spearman negativa entre sensibilidade e especificidade (Deeks, 2001; Medeiros et al., 2012); no entanto, o teste de heterogeneidade estatística pelo Q de Cochran pode apresentar pouco poder estatístico nas metanálises que apresentem poucos ($n < 10$) estudos incluídos (Higgins e Thompson, 2002; Ioannidis, 2008)

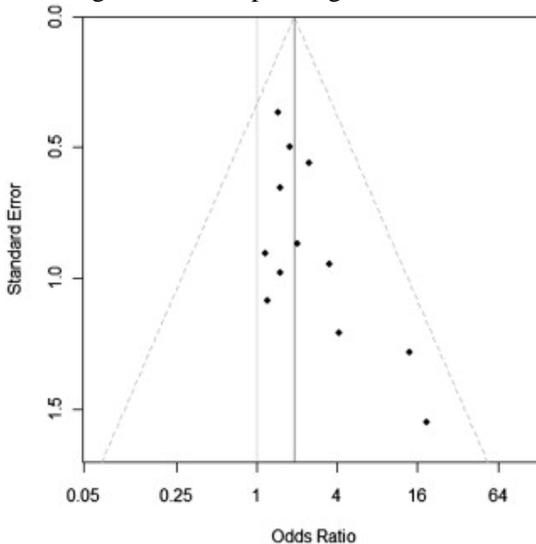
Supondo que a estatística Q de Cochran não informa a extensão da verdadeira heterogeneidade dos estudos, somente a significância estatística (Alexander et al., 1989), outra medida atualmente utilizada para estimar a verdadeira heterogeneidade dos estudos incluídos na metanálise consiste na variação entre os estudos denominada τ^2 (DerSimonian e Laird, 1986). Tal estimativa costuma ser utilizada nos modelos de efeito aleatório e assume que a variação entre os estudos reflete o quanto o tamanho do efeito estimado dos estudos individuais diferem da população na metanálise (DerSimonian e Laird, 1986; Huedo-Medina et al., 2006). Assim, uma forma de avaliar a heterogeneidade entre um conjunto de estudos é analisar se os mesmos estão positivamente correlacionados pelo τ^2 (Huedo-Medina et al., 2006).

Entre as medidas que quantificam o tamanho do efeito na metanálise das Revisões Sistemáticas de Acurácia Diagnóstica, a Odds Ratio Diagnóstica (DOR) pode ser considerada de difícil interpretação devido a combinação de sensibilidades e especificidades. No entanto, é útil apresentá-la juntamente com as estimativas agrupadas de sensibilidade e especificidade, visando a análise das características de diferentes estudos e subgrupos (Deeks, 2001). No entanto, buscando simplificar esse tipo de informação a probabilidade pós-teste pode ser utilizada sendo constituída a partir das probabilidades pré-teste, $Odds_{pré}$.

teste e Odds_{pós-teste} (Deville et al., 2002). Por esta razão optamos em utilizar a probabilidade pós-teste em nossa metanálise.

Outra forma de avaliar a heterogeneidade entre os estudos é por meio do gráfico de funil (exemplificado na Figura 7), que possibilita analisar o viés de publicação (tendência dos estudos com resultados positivos serem mais frequentemente publicados do que aqueles com resultados negativos). O gráfico de dispersão de funil tem como premissa o fato de que o tamanho da amostra é o mais forte correlato do viés de publicação (Zhou et al., 2002; Moayyedi, 2004; Sousa e Ribeiro, 2009). Cada ponto no gráfico pode representar um estudo e seu Odds Ratio (Figura 8), além de outras medidas. Caso os estudos estejam assimetricamente dispostos, tal gráfico sugere viés de publicação (com distribuição dos Odds Ratios para um lado do gráfico); em contrapartida, a forma de funil simétrico sugere ausência de viés de publicação. Tal gráfico é geralmente utilizado em Revisões Sistemáticas de estudos observacionais (Langan et al., 2012).

Figura 8 - Exemplo de gráfico de funil



Fonte: Hajek e Stead (2004)

Mediante o exposto parece interessante avaliar a acurácia das Redes Bayesianas no apoio ao diagnóstico de Câncer de Mama e a prevalência do HPV no Câncer de Mama, objetivos esses abordados no próximo capítulo.

2 OBJETIVOS DO TRABALHO

Os objetivos desta tese abordam o desenvolvimento de duas Revisões Sistemáticas, a primeira sobre a acurácia das Redes Bayesianas no apoio ao diagnóstico de Câncer de Mama, e a segunda, sobre a prevalência do HPV no Câncer de Mama.

2.1 OBJETIVO GERAL

2.1.1 Artigo 1

Determinar a acurácia das Redes Bayesianas no apoio ao diagnóstico de Câncer de Mama.

2.1.2 Artigo 2

Determinar a prevalência do Papilomavírus Humano no Câncer de Mama.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Artigo 1

- a) Oferecer uma revisão sistemática de estudos com enfoque diagnóstico;
- b) Avaliar a sensibilidade, especificidade e medidas diagnósticas associadas as RBs no apoio ao diagnóstico de Câncer de Mama.

2.2.2 Artigo 2

- a) Oferecer uma revisão sistemática de estudos observacionais;
- b) Verificar a associação do HPV ao Câncer de Mama a partir de estudos de caso-controle;
- c) Determinar a prevalência de HPV versus Câncer de Mama por região geográfica;

3 MATERIAL E MÉTODOS

Este capítulo aborda a metodologia em comum utilizada no desenvolvimento das duas Revisões Sistemáticas anteriormente citadas (Artigo 1 e Artigo 2), e inclui as especificidades de cada uma.

3.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca de ambas Revisões Sistemáticas foi realizada fazendo-se uma pesquisa exaustiva nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) via Pubmed, Cancer Literature (Cancerlit), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Excerpta Medical Database (Embase), SciVerse Scopus (Scopus), Registo Central Cochrane de Estudos Controlados (Cochrane), Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde (IBECS), Biological Abstracts (BIOSIS), Web of Science e Literatura Cinza (que inclui o Google Acadêmico, trabalhos publicados em congressos, relatórios técnicos governamentais, e outros materiais não controlados por editoras científicas), por publicações relevantes realizadas no período de janeiro de 1990 a janeiro de 2012 (Artigo 1), e de janeiro de 1990 a janeiro de 2011 (Artigo 2).

Os bancos de dados foram pesquisados utilizando os descritores apresentados no Medical Subject Headings (MeSH) e sinônimos, e incluiu os seguintes termos para o Artigo 1, “breast neoplasms”, “breast lesions”, “breast cancer”, “breast tumor”, “mammary neoplasms”, “mammary câncer”, “mammary tumor”, que foram associados ao teste em avaliação denominado “bayesian network”, e combinados aos termos de diagnóstico (“sensitivity” e “specificity”). Os termos pesquisados para o Artigo 2 foram “breast neoplasms”, “breast lesions”, “breast câncer”, “breast tumor”, “mammary neoplasms”, “mammary câncer”, “mammary tumor”, que foram associados ao “HPV” ou “human papillomavirus”.

O símbolo “*” também foi usado e sua sintaxe apresentou pequenas diferenças em cada banco de dados utilizado permitindo recuperar todas as variações com sufixos das palavras de origem. Os termos acima foram combinados usando os operadores booleanos “AND”, “OR” e “NOT”.

A pesquisa foi limitada a estudos em humanos do sexo feminino, mas não houve restrição de idioma. As listas de referências de todos os estudos primários recuperados foram verificadas. Além disso, verificou-se também as referências citadas em avaliações relevantes a metanálise,

diretrizes e comentários identificados nas bases anteriormente citadas. Entramos em contato com os autores dos artigos que publicaram estudos com informações incompletas, no entanto, não recebemos resposta aos e-mails enviados.

3.1.1 Estratégia de busca (Artigo 1)

A estratégia de busca realizada para o Artigo 1 no Medline, Embase, e Cochrane encontra-se apresentada a seguir, as demais bases de dados também utilizadas seguiram a organização lógica de termos especificada a seguir, com pequenas adaptações de sintaxe.

3.1.1.1 Estratégia de busca no Medline (Artigo 1)

A estratégia de pesquisa do Medline ilustrada na Figura 9 foi realizada via PubMed pelo site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Figura 9 - Estratégia de busca no Medline (Artigo 1)

Estratégia	Estratégia
1. “sensitivity and specificity” [all fields]	26.#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
2. “sensitivity and specificity/standards” [all fields]	OR #7 OR #14 OR #26
3. “specificity” [all fields]	28. breast neoplasms [mh]
4. “screening” [all fields]	29. breast* [tw] AND neoplasm*[tw]
5. “false positive” [all fields]	30. breast*[tw] AND cancer*[tw]
6. “false negative” [all fields]	31. breast*[tw] AND tumour*[tw]
7.#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	32. breast*[tw] AND tumor*[tw]
8. “accuracy” [all fields]	33. #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32
9. “predictive value” [all fields]	34. mammary neoplasms/
10. “predictive value of tests” [all fields]	35. mammary*[tw] AND neoplasm*[tw]
11. “reference value” [all fields]	36. mammary*[tw] AND cancer*[tw]
12. “reference values” [all fields]	37. mammary* [tw] AND tumour*[tw]
13. “reference standards” [all fields]	38. mammary*[tw] AND tumor*[tw]
14.#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	39. mammary*[tw] AND carcinoma*[tw]
OR #13	40.#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38
15. “roc” [all fields]	OR #39
16. “roc analysis” [all fields]	41.#33 OR #40
17. “roc area” [all fields]	42. carcinoma ductal in situ/
18. “roc auc” [all fields]	43. carcinoma lobular in situ/
19. “roc characteristics” [all fields]	44. breast neoplasm [mh] AND T1
20. “roc curve” [all fields]	45.#42 OR #43 OR #44
21. “roc curve method” [all fields]	46.#41 AND #45
22. “roc curves” [all fields]	47.#27 AND #46
23. “roc estimated” [all fields]	48. bayesian network [tw]
24. “roc evaluation” [all fields]	49. bayesian*[tw] AND network* [tw]
25. “likelihood ratio” [all fields]	50.#48 OR #49
	51.#47 AND #50

Fonte: do próprio autor

3.1.1.2 Estratégia de busca no Embase (Artigo 1)

A estratégia de pesquisa no Embase ilustrada na Figura 10 foi realizada pelo site <http://www.embase.com>.

Figura 10 - Estratégia de busca no Embase (Artigo 1)

Estratégia	Estratégia
1. 'sensitivity and specificity' ti,ab,hw,di	26.OR/15-25
2. 'sensitivity and specificity/standards' ti,ab,hw,di	27.OR/7-14
3. 'specificity' ti,ab,hw,di	28.OR/26-27
4. 'screening' ti,ab,hw,di	29.nonhuman/
5. 'false positive' ti,ab,hw,di	30.animal/NOT/(human)
6. 'false negative' ti,ab,hw,di	31.OR/29-30
7.OR/1-6	32.NOT/29-31
8. 'accuracy' ti,ab,hw,di	33.expl breast neoplasms/
9. 'predictive value' ti,ab,hw,di	34.(breast\$ adj5 neoplasm\$).tw.
10. 'predictive value of tests' ti,ab,hw,di	35.(breast\$ adj5 cancer\$).tw.
11. 'reference value' ti,ab,hw,di	36.(breast\$ adj5 tumor?*r*).tw.
12. 'reference values' ti,ab,hw,di	37.(breast\$ adj5 tumor?*r*). tw.
13. 'reference standards' ti,ab,hw,di	38.OR/33-37
14.OR/8-13	39.exp mammary neoplasms/
15. 'roc' ti,ab,hw,di	40.(mammary\$ adj5 neoplasm\$).tw.
16. 'roc analysis' ti,ab,hw,di	41.(mammary\$ adj5 cancer\$).tw.
17. 'roc area' ti,ab,hw,di.	42.(mammary\$ adj5 tumour).tw.
18. 'roc auc' ti,ab,hw,di	43.(mammary\$ adj5 tumor?*r).tw.
19. 'roc characteristics' ti,ab,hw,di	44.(mammary\$ adj5 carcinoma).tw.
20. 'roc curve' ti,ab,hw,di	45.OR/39-44
21. 'roc curve method' ti,ab,hw,di	46.OR/38-45
22. 'roc curves' ti,ab,hw,di	47.32 AND 47
23. 'roc estimated' ti,ab,hw,di	48.bayesian AND network:ab,ti
24. 'roc evaluation' ti,ab,hw,di	49.bayesian:ab,ti
25. 'likelihood ratio' ti,ab,hw,di	50.network:ab,ti
	51.OR/48-50
	52.AND/48- 51

Fonte: do próprio autor

3.1.1.3 Estratégia de busca na Cochrane (Artigo 1)

Na Cochrane Library não foi necessária a utilização de termos relacionados a sensibilidade, especificidade e medidas de acurácia diagnóstica associadas visto que nesta base de dados encontram-se somente revisões sistemáticas, sendo possível visualizar as revisões sistemáticas de acurácia diagnóstica. A estratégia de pesquisa na Cochrane Library ilustrada na Figura 11 foi realizada pelo Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Bireme) acessando o site <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>.

Figura 11 - Estratégia de busca na Cochrane Library (Artigo 1)

Estratégia		Estratégia	
1.	Breast Tumours (and)	3.	Bayesian Network
2.	Breast Cancer (and)		

Fonte: do próprio autor

3.1.2 Estratégia de busca (Artigo 2)

A estratégia de busca realizada para o Artigo 2 no PubMed, Embase, e Cochrane Literature encontra-se apresentada a seguir, no entanto, conforme anteriormente descrito, as demais bases de dados também utilizadas seguiram a organização lógica de termos especificada a seguir com pequenas adaptações de sintaxe.

3.1.2.1 Estratégia de busca no Medline (Artigo 2)

A estratégia de pesquisa do Medline ilustrada na Figura 12 foi realizada via PubMed pelo site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Figura 12 - Estratégia de busca no Medline (Artigo 2)

Estratégia	Estratégia
1.“comparative study” [all fields]	24.#23 NOT #22
2.“evaluation studies” [all fields]	25.#8 OR #17 OR #21
3.“follow up studies” [all fields]	26.breast neoplasms [mh]
4.“prospective studies” [all fields]	27.breast* [tw] AND neoplasm*[tw]
5.control* or prospective* or volunteer*	28.breast*[tw] AND cancer*[tw]
6.cohort studies [all fields]	29.breast*[tw] AND tumour*[tw]
7.“longitudinal studies” [all fields]	30.breast*[tw] AND tumor* [tw]
8.#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	31.#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30
9.“evaluation study” [all fields]	32.mammary neoplasms/
10.“follow up study” [all fields]	33.mammary*[tw] AND neoplasm*[tw]
11.“prospective study” [all fields]	34.mammary*[tw] AND cancer*[tw]
12.“cohort study” [all fields]	35.mammary* [tw] AND tumour*[tw]
13.“longitudinal study” [all fields]	36.mammary*[tw] AND tumor*[tw]
14.cohort* AND trial* [all fields]	37.mammary*[tw] AND carcinoma*[tw]
15.prospective* AND trial* [all fields]	38.#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37
16.longitudinal* AND trial* [all fields]	39.HPV [mh]
17.#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	40.papillomavirus [mh]
18.risk [all fields]	41.“Human papilloma virus” [tw]
19.cross-sectional [all fields]	42.“papilloma virus” [mh]
20.transversal [all fields]	43.“papilloma virus” [tw]
21.#18 OR #19 OR #20	44.“Human papillomavirus” [tw]
22.animals	45.#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44
23.human NOT animals	46.#25 AND #31 AND #38 AND #45

Fonte: do próprio autor

3.1.2.2 Estratégia de busca no Embase (Artigo 2)

A estratégia de pesquisa no Embase ilustrada na Figura 13 foi realizada pelo site <http://www.embase.com>.

Figura 13 - Estratégia de busca no Embase (Artigo 2)

Estratégia	Estratégia
1. 'comparative study'	22.NOT/20-21
2. 'evaluation studies'	23.expl breast neoplasms/
3. 'follow up studies'	24.(breast\$ adj5 neoplasm\$).tw.
4. 'prospective studies'	25.(breast\$ adj5 cancer\$).tw.
5.(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ti.ab.	26.(breast\$ adj5 tumo?r*).tw.
6. 'cohort studies'	27.(breast\$ adj5 tumo?r*). tw.
7. (Cohort).ti.ab.hw.sh	28.OR/23-27
8. 'longitudinal studies. (cohort\$ adj stud\$).ti.ab.hw.sh	29.exp mammary neoplasms/
9.(cohort\$ adj trial\$).ti.ab.hw.sh	30.(mammary\$ adj5 neoplasm\$).tw.
10.(prospective\$ adj stud\$). ti.ab.hw.sh	31.(mammary\$ adj5 cancer\$).tw.
11.(prospective\$ adj trial\$). ti.ab.hw.sh	32.(mammary\$ adj5 tumour).tw.
12.(longitudinal\$ adj stud\$). ti.ab.hw.sh	33.(mammary\$ adj5 tumo?r).tw.
13.(longitudinal\$ adj trial\$). ti.ab.hw.sh	34.(mammary\$ adj5 carcinoma).tw.
14.Risk/	35.OR/29-34
15.cross-sectional	36.OR/28-35
16.(cross-sectional).ti.ab.hw.sh.	37.35 AND 36
17.transversal	38.papillomavirus:ab,ti
18.OR/1-17	39. 'Human papilloma vírus':ab,ti
19. nonhuman/	40. 'papilloma vírus':ab,ti
20.Animals/not human	41. 'papilloma vírus':ab,ti
21.OR/19-20	42. 'Human papillomavirus':ab,ti
	43.OR/38-42
	42.18 AND 22 AND 37 AND 43

Fonte: do próprio autor

3.1.2.3 Estratégia de busca na Cochrane (Artigo 2)

Conforme descrito anteriormente, na Cochrane Library não foi necessária a utilização de termos relacionados ao delineamento dos estudos e medidas relacionadas à avaliação de estudos observacionais visto que esta base de dados contém revisões sistemáticas. A estratégia de pesquisa na Cochrane Library ilustrada na Figura 14 foi realizada pelo Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Bireme) acessando o site <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>.

Figura 14 - Estratégia de busca na Cochrane Library (Artigo 2)

Estratégia		Estratégia	
1.	Breast Tumours (and)	3.	HPV
2.	Breast Cancer (and)		

Fonte: do próprio autor

3.2 TRIAGEM E ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS

No Artigo 1 a pesquisa inicial dos resumos e títulos identificados a partir da estratégia de pesquisa nas bases de dados supracitadas foi realizada por três pesquisadores de forma independente (MIR, PWS e GDS); a avaliação dos artigos em inglês foi realizada por três revisores (MIR, PWS e GDS), e dos artigos publicados em outros idiomas foi feita de forma independente por outro revisor (LRM) sendo a tradução realizada quando necessário. As discordâncias quanto à inclusão ou exclusão de cada estudo foram inicialmente resolvidas por consenso, e, quando isso não foi possível, as divergências foram resolvidas de forma arbitrária por um quarto revisor (PDSP).

No Artigo 2 a pesquisa inicial dos resumos e títulos identificados a partir da estratégia de pesquisa nas bases de dados foi realizada por três pesquisadores de forma independente (MIR, PWS e LRM); a avaliação dos artigos em inglês foi realizada por três revisores (LRM, BRS e MIR), e dos artigos publicados em outros idiomas foi feita de forma independente por outro revisor (DDR) sendo a tradução realizada quando necessário. As discordâncias quanto à inclusão ou exclusão de cada estudo foram inicialmente resolvidas por consenso, e, quando isso não foi possível, as divergências foram resolvidas de forma arbitrária por um quarto revisor (PDSP).

As estatísticas de concordância entre os revisores foram computadas em ambos os artigos pelo Coeficiente de Concordância Kappa (κ) (Reitsma et al., 2009). Utilizamos as categorias propostas por Altman em 1991, apresentadas na Tabela 2 (Altman, 1991).

Tabela 2 - Classificação do Coeficiente de Concordância (Kappa)

Kappa	Classificação
< 0,2	Ruim
$\geq 0,2$ e < 0,4	Razoável
$\geq 0,4$ e < 0,6	Moderada
$\geq 0,6$ e < 0,8	Boa
$\geq 0,8$	Muito boa

Fonte: Adaptado de Altman (1991)

3.2.1 Seleção dos estudos

Foram incluídos estudos primários de acurácia diagnóstica prospectivos ou retrospectivos, de corte transversal que avaliaram lesões de mama clinicamente suspeitas (condições alvo) por meio das Redes Bayesianas (teste em avaliação) (Artigo 1).

No Artigo 2 foram selecionados estudos de caso-controle ou transversais, prospectivos ou retrospectivos, que avaliaram a prevalência do HPV DNA em lesões de mama.

3.2.2 Teste em avaliação

O teste diagnóstico em avaliação (Artigo 1) consistiu do resultado fornecido pelas Redes Bayesianas (positivo ou negativo). No Artigo 2 tal questão não foi considerada pois tal Revisão Sistemática teve como objetivo conhecer a prevalência de HPV nas lesões de mama.

3.2.3 Padrão de referência

No Artigo 1, foram analisados estudos que incluíram mulheres com tumores de mama (benignos ou malignos), que haviam sido submetidas à core biopsy ou cirurgia seguida de análise histológica. O teste diagnóstico de referência foi o resultado posterior da análise histológica em parafina; o diagnóstico do Câncer de Mama pelas Redes Bayesianas foi considerado correto se não diferiu da análise histológica em parafina.

Para inclusão em nossa Revisão Sistemática, o diagnóstico histológico final das lesões mamárias teve que caracterizar a lesão como benigna ou maligna, sendo considerado o diagnóstico resultante das Redes Bayesianas, aquele com maior probabilidade *a posteriori* calculada em cada estudo.

Ainda para esta Revisão Sistemática, foram excluídos os estudos onde não foi possível construir a tabela de contingência 2 x 2; aqueles em que as mulheres apresentaram história familiar de Câncer de Mama ou Câncer de Mama prévio; e mamografia prévia suspeita. Também foram excluídos os estudos que só continham tumores de mama benignos ou que o utilizaram como padrão de referência. Nos estudos, foram excluídas as lesões borderline, pois o padrão ouro dicotomizado em normal ou benigno versus câncer foi considerado buscando proporcionar maior confiabilidade para os nossos resultados.

No Artigo 2, foram incluídos na Revisão Sistemática os estudos de caso-controle ou transversais, prospectivos ou retrospectivos, que avaliaram o Câncer de Mama e forneceram uma descrição clara do uso do método de amplificação baseado Reação em Cadeia da Polimerase (do inglês Polymerase Chain Reaction – PCR) nos testes para identificar a presença do HPV DNA no Câncer de Mama. Além disso, os artigos que foram incluídos apresentaram informações sobre a prevalência por tipo específico de HPV em pacientes com Câncer de Mama.

Também neste 2º artigo, estudos utilizando métodos de hibridização *in situ* não amplificados foram excluídos tendo-se como base a sensibilidade reduzida em comparação ao PCR (Carmo e Fiorini, 2007). O desfecho primário foi a prevalência de HPV DNA no Câncer de Mama, e o segundo desfecho focou a Odds Ratio do HPV DNA no Câncer de Mama obtido a partir de estudos caso-controle.

3.3 COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

No Artigo 1 foram extraídos os dados dos estudos (delineamento, local, ano, amostra, média de idade, prevalência), desfecho, arquitetura da Rede Bayesiana utilizada, incluindo a parte qualitativa (descrição dos nós de entrada e saída), quantitativa (forma de obtenção das probabilidades condicionais), e *software* utilizado para construção da Rede Bayesiana e inferência, além de características das pacientes por meio de um formulário padronizado (Apêndice A).

Quatro revisores (MIR, PWS, KM e EPW) abstraíram de forma independente os dados sobre a prevalência de lesões mamárias benignas e malignas. A extração de dados dos artigos publicados em outros idiomas (diferente do inglês) foi feita de forma independente por outro revisor (LRM) sendo a tradução realizada quando necessário. As discordâncias quanto à extração de dados foram inicialmente resolvidas

por consenso, e, quando isso não foi possível, as divergências foram resolvidas de forma arbitrária por outro revisor (PDSP).

Cada avaliador também calculou a probabilidade pré-teste (prevalência), sensibilidade, especificidade, razões de verossimilhança positiva e negativa, e probabilidades pós-teste positiva e negativa dos estudos primários considerando o diagnóstico da Rede Bayesiana para o Câncer de Mama. Conforme anteriormente detalhado, os estudos que não apresentaram os dados necessários para a construção da tabela de contingência 2 x 2 foram excluídos.

A avaliação da qualidade metodológica da Revisão Sistemática do Artigo 1 que incluiu estudos de acurácia diagnóstica foi realizada de acordo com os critérios modificados do QUADAS pela Cochrane (Apêndice B), que consiste em 11 itens sobre as características de estudo com o potencial de introduzir viés. Tais itens foram classificados como positivo (sem viés), negativo (potencial viés), ou informação insuficiente (Whiting et al., 2003; Whiting et al., 2006).

Já no Artigo 2 os estudos foram revisados de forma independente por 3 investigadores (FRS, BRS, PWS). Os critérios finais de inclusão e exclusão foram definidos com base em uma lista de verificação de critérios de seleção (Apêndice C). A extração de dados dos artigos publicados em outros idiomas (diferente do inglês) foi feita de forma independente por outro revisor (DDR) sendo a tradução realizada quando necessário. As discordâncias quanto à extração de dados foram inicialmente resolvidas por consenso, e, quando isso não foi possível, as divergências foram resolvidas de forma arbitrária por um quarto revisor (PDSP).

No segundo artigo foram extraídos os dados dos estudos (delineamento, local, ano, amostra, média de idade, prevalência de HPV), desfecho, primer utilizado, PCR, sub-tipos de HPV-DNA, além de características das pacientes por meio de um formulário padronizado (Apêndice C). Foi realizada a avaliação do viés de publicação dos estudos que foi representada por meio do gráfico de funil que considera a estimativa desse tipo de viés pela heterogeneidade e assimetria entre os estudos considerados (Peters et al., 2008; Higgins e Green, 2011).

3.4 SÍNTESE DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.4.1 Artigo 1

Para avaliação da concordância entre a elegibilidade de cada estudo e a qualidade metodológica, além da concordância da expressão

das Redes Bayesianas e o resultado histológico em parafina, foi calculada a porcentagem observada pelo Coeficiente de Concordância Kappa (κ) (Reitsma et al., 2009).

A tabela de contingência 2 x 2 foi construída em cada estudo selecionado, para os quais todos os resultados das biópsias foram classificados em benigno ou maligno. Calculou-se a sensibilidade, especificidade, razões de verossimilhança e a probabilidade pós-teste.

Nos estudos em que somente uma das células da tabela de contingência 2 x 2 apresentou o valor 0 (zero) foi adicionado o valor 0,5 a fim de viabilizar os cálculos, no entanto, naqueles em que o valor 0 (zero) ocorreu em mais de duas células, optou-se pela exclusão do estudo na análise (Reitsma et al., 2009).

Visando produzir uma estimativa combinada da sensibilidade e especificidade dos estudos foi desenvolvida uma metanálise, que foi realizada pelos *softwares* Meta-Disc® versão 1.4 (desenvolvido na Unidade de Bioestatística Clínica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Espanha) (Zamora et al., 2006) e Review Manager (RevMan) versão 5.0.21 (desenvolvido no The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Dinamarca) (The Cochrane Collaboration, 2012).

A análise bivariada foi utilizada para calcular estimativas combinadas de sensibilidade, especificidade e razões de verossimilhança, juntamente com intervalos de confiança de 95% para estimar os valores sumarizados apresentados na metanálise (Irwig et al., 1994; Reitsma et al., 2005; Leeflang et al., 2008). Todas as medidas foram sumarizadas pelo modelo de efeito aleatório de DerSimonian e Laird (que leva em conta a presença de heterogeneidade nos estudos) e calculou-se todas as médias globais ponderadas com IC de 95% (DerSimonian e Laird, 1986).

A heterogeneidade da sensibilidade e especificidade nos diferentes estudos foi analisada pela distribuição do χ^2 com n-1 graus de liberdade, e a inconsistência pelo I^2 (Deeks, 2001). A heterogeneidade das razões de verossimilhança positiva e negativa dos diferentes estudos foi analisada pelo teste de Q de Cochran (que estabelece os pesos dos estudos pelo inverso da variância), pela distribuição do χ^2 com n-1 graus de liberdade, pela inconsistência (I^2), e para estimar a variação entre os estudos utilizou-se o τ^2 (Deeks, 2001).

Como não ocorreu heterogeneidade, uma curva Sumarizada da Característica Operativa do Receptor (do inglês – Summary Receiver Operating Characteristic - SROC) foi gerada considerando os dados de todos os limiares (Deeks e Morris, 1996; Knottnerus e Muris, 2006), pelo método de Littenberg e Moses (Deeks et al., 2001). Esta curva pode

mudar, dependendo do limiar e da curva ROC utilizada para definir um exame alterado, resultando assim em uma oscilação esperada entre a sensibilidade e a especificidade.

A curva SROC pode ser considerada um excelente resumo gráfico, no entanto, para fins de comparação, calculou-se o ponto Q^* como estatística adicional (Reitsma et al., 2005). O ponto Q^* é aquele no qual a sensibilidade e a especificidade são iguais na SROC, e indica, da mesma forma que a AUC para a curva ROC, como um teste se aproxima do desempenho desejado de 100% para a sensibilidade e especificidade. Valores mais elevados do ponto Q^* estão associados com melhores performances no teste diagnóstico (Reitsma et al., 2005). A AUC e o ponto Q^* considerados na curva SROC foram estimados usando integração numérica pelo método trapezoidal do Meta-Disc (Zamora et al., 2006).

Na análise da área sob a curva SROC foi utilizada a classificação de Swets (1988) descrita a seguir na Tabela 3.

Tabela 3 - Classificação da acurácia pela AUC

Área sob a curva	Descrição
$\leq 0,5$	Não informativa
$> 0,5$ e $\leq 0,7$	Baixa
$> 0,7$ e $\leq 0,9$	Moderada
$> 0,9$ e < 1	Alta
1	Teste perfeito

Fonte: adaptado de Swets (1988)

3.4.2 Artigo 2

A prevalência do HPV foi estimada em porcentagem em todos os casos. Infecções múltiplas foram separadas de acordo com o tipo de constituição e, portanto, a prevalência por tipo específico pode representar também infecções únicas ou múltiplas. A prevalência por tipo específico foi encontrada para os 33 subtipos de HPV mais comuns, identificados nesta revisão (3, 4, 6, 11, 15, 16, 18, 20, 21, 23, 24, 27, 31, 32, 33, 35, 37, 38, 39, 45, 51, 52, 56, 57, 58, 59, 66, 68, 70, 73 e 82, estes dois últimos também conhecidos como GA3-1 e DL 473). Para a prevalência por tipo específico de HPV, somente estudos que avaliaram um subtipo de HPV específico, contribuíram na análise por subtipo.

Visando produzir uma estimativa combinada dos estudos foi desenvolvida uma metanálise, que foi realizada no *software* Review Manager (RevMan) versão 5.0.21 (desenvolvido no The Nordic

Cochrane Centre, Copenhagen, Dinamarca) (The Cochrane Collaboration, 2012).

Os estudos de caso-controle foram resumidos de acordo com seus Odds Ratios, com o Odds Ratio menor que 1 indicando uma alta prevalência de HPV em pacientes com Câncer de Mama. Os Odds Ratios foram combinados usando o modelo de efeito aleatório de Mantel Haenszel disponível no *software* RevMan 5.0.21 (Higgins e Green, 2011; The Cochrane Collaboration, 2012) que é uma versão do modelo de efeito aleatório de DerSimonian e Laird (DerSimonian e Laird, 1986).

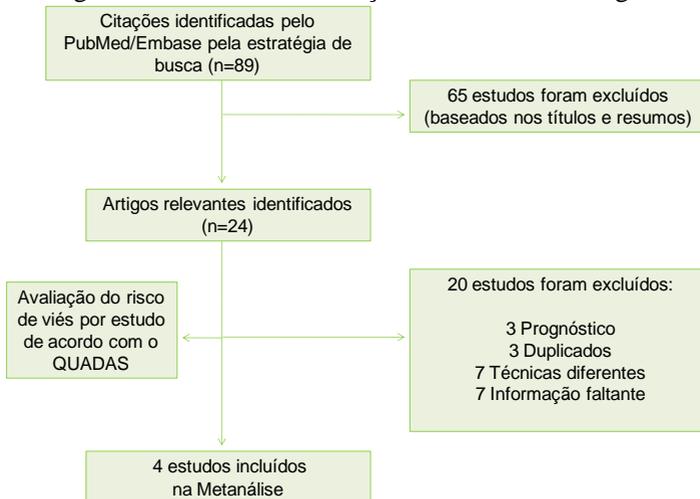
4 RESULTADOS

4.1 ARTIGO 1

4.1.1 Identificação dos estudos e elegibilidade

O processo de seleção dos estudos encontra-se resumidamente apresentado na Figura 15. Foram identificadas 89 citações na pesquisa nas bases de dados apresentadas no capítulo anterior. Depois da avaliação inicial dos títulos e resumos, 24 artigos completos foram recuperados, e desses, 4 foram considerados elegíveis para nossa Revisão Sistemática.

Figura 15 - Processo de seleção dos estudos – Artigo 1



Fonte: do próprio autor

Quatro estudos primários, incluindo lesões mamárias de 1204 mulheres preencheram os critérios de inclusão e foram analisados conforme ilustra a Tabela 4 (Hamilton et al., 1994; Kahn et al., 1997; Burnside et al., 2004b; Cruz-Ramirez et al., 2007). A concordância global entre a elegibilidade dos estudos e a qualidade metodológica foi de 84% ($k=0,67$), indicando uma boa concordância (Altman, 1991). Houve desacordo entre os revisores sobre os critérios de inclusão e exclusão em quatro estudos, o que foi resolvido por consenso.

4.1.2 Descrição dos Estudos

A descrição detalhada dos estudos, padrões e testes utilizados encontra-se apresentada na Tabela 4. A idade média das participantes foi encontrada somente em um estudo (Burnside et al., 2004b), e outro estudo foi prospectivo (Cruz-Ramirez et al., 2007). Metade dos estudos (n=2) foi realizada nos EUA (Kahn et al., 1997; Burnside et al., 2004b), 25% (n=1) na Irlanda (Hamilton et al., 1994) e 25% (n=1) na Inglaterra (Cruz-Ramirez et al., 2007). Conforme citado anteriormente foram excluídas 13 lesões borderline da pesquisa desenvolvida por Hamilton et al. (1994), e 6 lesões borderline da amostra descrita por Burnside et al. (2004b), pois o padrão ouro dicotomizado em normal ou benigno versus câncer foi considerado buscando proporcionar maior confiabilidade para os nossos resultados.

Tabela 4 - Características dos estudos incluídos na revisão

Estudo, ano	Delineamento/Local	N*	Idade em anos (DP/variação)	Prevalência de Câncer de Mama (%)	Arquitetura			Software
					Qualitativa (nós)		Quantitativa	
					Saída	Entrada		
Kahn et al. (1997)	Transversal /EUA	77	ND†	25 (32,47)	Benigno/Maligno	Cinco itens relacionados a história do paciente Dois achados físicos Quinze achados mamográficos	Literatura médica avaliada por pares Dados de censo Relatórios estatísticos de saúde	BNG ^(Ngo et al., 1997) (aprendizagem) IDEAL ^(Srinivas e Breese, 1990) (inferência)
Hamilton et al. (1994)**	Transversal / Norte da Irlanda	27	ND	11 (40,74)	Benigno/Maligno	Dez características citológicas	Um citopatologista	Desenvolvido no Optical Sciences Center, University of Arizona, USA
Cruz-Ramírez et al. (2007)	Transversal / Inglaterra	1014	ND	423 (41,72)	Benigno/Maligno	Idade Dez características citológicas	Dois bancos de dados	Power constructor (CBL2-learning) ^(Cheng e Greiner, 2001; Cheng et al., 2002) Netica (inferência) ^(Norsys Software Corporation, 2012)
Burnside et al. (2004b)***	Transversal /EUA	86	58.2 (±10.5) (intervalo, 37-84 anos)	23 (26,74)	Benigno/Maligno	Vinte e cinco descritores hierárquicos do BI-RADS	Literatura médica avaliada por pares	GeNIe Modeling Environment desenvolvido por Decision Systems Laboratory da University of Pittsburgh ^(University of Pittsburgh Decision Systems Laboratory, 2012)
Total		1204		482 (40,03)				

Fonte: do próprio autor

*N= número de lesões (maligna, benigna ou tecido normal)

** excluídas 13 lesões borderline

*** excluídas 6 lesões borderline

†ND=não disponível / Teste de referência: Histologia

O Câncer de Mama foi encontrado em 482 casos (prevalência de 40,03%) enquanto que 722 (59,97%) apresentaram lesões benignas. A Tabela 5 ilustra as informações agrupadas de todos os estudos incluídos na metanálise, compreendendo os Verdadeiros Positivos (VP), Falsos Positivos (FP), Falsos Negativos (FN) e Verdadeiros Negativos (VN).

Tabela 5 - Tabela de contingência agrupada

Estudo, ano	Rede Bayesiana			
	Biópsia Positiva		Biópsia Negativa	
	VP	FN	FP	VN
Kahn et al. (1997)	23	2	6	46
Hamilton et al. (1994)*	10	1	1	15
Cruz-Ramírez et al. (2007)	381	42	36	555
Burnside et al. (2004b)**	23	0	4	59
Total	437	45	47	675

Fonte: do próprio autor

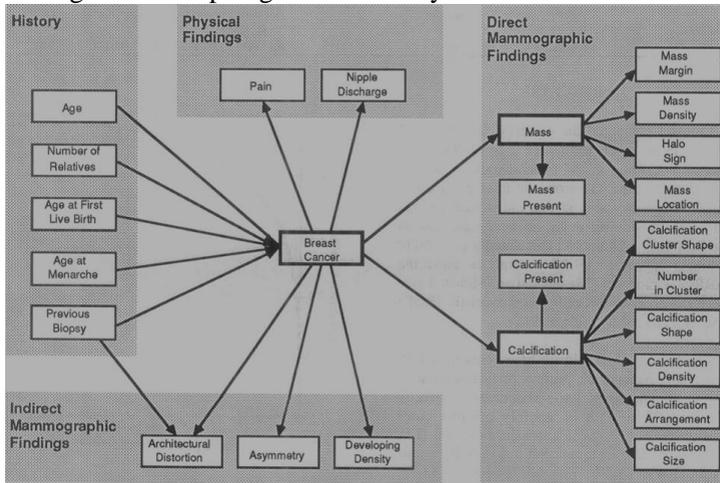
* excluídas 13 lesões borderline

** excluídas 6 lesões borderline

As Redes Bayesianas documentadas nesses estudos tiveram o mesmo desfecho como nó de saída (lesões benignas/malignas), no entanto, os nós que representaram as variáveis de entrada apresentaram características diferentes, mas pertinentes ao diagnóstico de Câncer de Mama.

Na Rede Bayesiana de Kahn et al. (1997) foram utilizadas informações da história do paciente, alguns achados físicos e mamográficos (Figura 16), e as PCs foram obtidas pela revisão de literatura médica indexada, dados de censo e relatórios estatísticos de saúde. O aplicativo utilizado na aprendizagem das PCs foi o BNG (Ngo et al., 1997) e o IDEAL foi utilizado para a inferência (Srinivas e Breese, 1990).

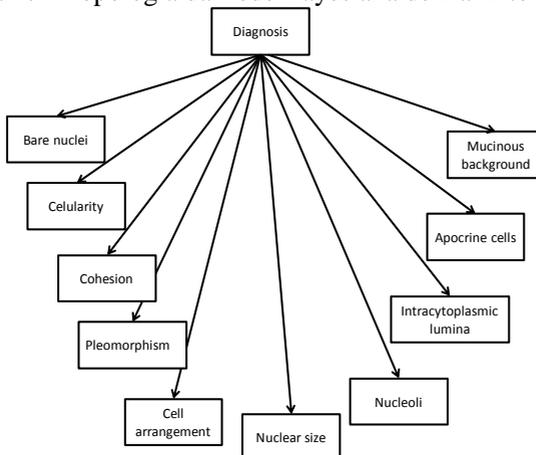
Figura 16 - Topologia da Rede Bayesiana de Kahn e cols



Fonte: Kahn et al. (1997)

Na Rede Bayesiana documentada por Hamilton et al. (1994) foram utilizadas como informações de entrada dez características citológicas (Figura 17), e as PCs foram obtidas por meio de entrevista com um citopatologista. O aplicativo utilizado na elaboração da Rede Bayesiana foi desenvolvido no Optical Sciences Center da Universidade do Arizona (EUA).

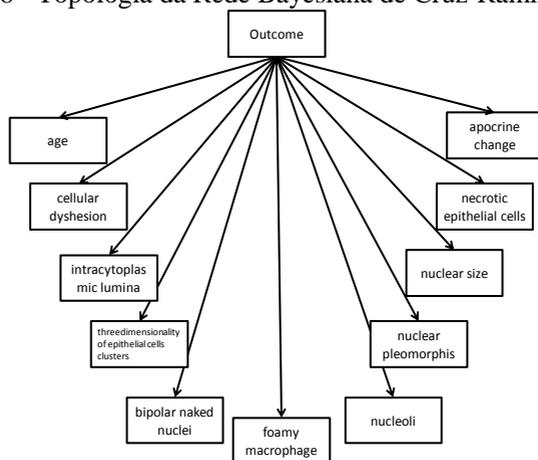
Figura 17 - Topologia da Rede Bayesiana de Hamilton e cols



Fonte: Adaptado de Hamilton et al. (1994)

Já a Rede Bayesiana elaborada por Cruz-Ramirez et al. (2007) considerou a idade da paciente e 10 características citológicas (Figura 18), as PCs foram obtidas de forma automatizada de dois bancos de dados (Cross et al., 1998; Cross et al., 2000a; Cross et al., 2000b). O aplicativo utilizado na aprendizagem das PCs foi o Power Constructor (CBL2-Learning) (Cheng e Greiner, 2001; Cheng et al., 2002) e o *software* Netica foi utilizado nas inferências (Norsys Software Corporation, 2012).

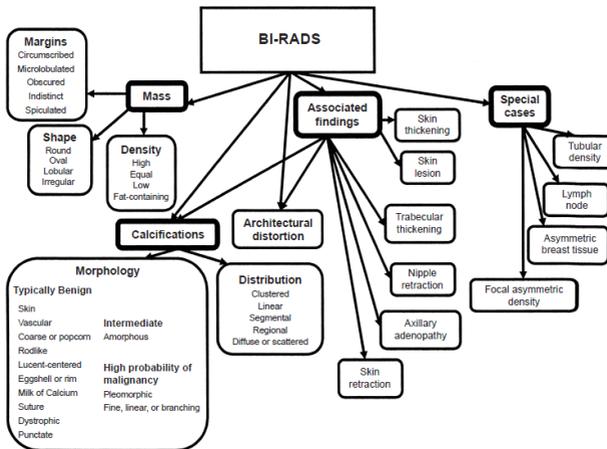
Figura 18 - Topologia da Rede Bayesiana de Cruz-Ramirez e cols



Fonte: adaptado de Cruz-Ramirez et al. (2007)

A Rede Bayesiana apresentada por Burnside et al. (2004b) foi constituída e vinte e cinco descritores hierárquicos da classificação BI-RADS (Figura 19) (D'Orsi et al., 1997; D'Orsi et al., 2007), e as PCs foram obtidas por meio de literatura médica indexada. O aplicativo utilizado na elaboração da Rede Bayesiana foi o GeNIe Modeling Environment desenvolvido no Decision Systems Laboratory da Universidade de Pittsburgh (University of Pittsburgh Decision Systems Laboratory, 2012).

Figura 19 - Topologia da Rede Bayesiana de Burnside e cols



Fonte: Burnside et al. (2004b)

4.1.3 Avaliação da qualidade metodológica

O resultado da avaliação da qualidade metodológica dos estudos que foi realizada de acordo com a versão modificada do QUADAS (Whiting et al., 2003; Whiting et al., 2006) encontra-se ilustrado na Figura 20.

Em geral, os revisores discordaram em 3 dos 11 itens, o que foi resolvido por consenso. A maioria dos vieses incluiu a descrição dos resultados considerada de difícil interpretação. As informações dos indivíduos removidos da amostra não foram esclarecidas em todos os estudos e também não foi possível determinar se a interpretação foi conduzida de uma forma cegada nos estudos incluídos. Cinquenta por cento dos estudos não descreveram se as informações clínicas disponíveis foram as mesmas utilizadas na prática clínica e o restante apresentou viés nesse item; e 25% dos estudos não ofereceu informações suficientes que permitissem avaliar se a amostra foi representativa considerando os pacientes que receberam os testes de rotina.

Figura 20 - Resultado da avaliação de cada estudo de acordo com o QUADAS

	Representative spectrum?	Acceptable reference standard?	Acceptable delay between tests?	Partial verification avoided?	Differential verification avoided?	Incorporation avoided?	Reference standard results blinded?	Index test results blinded?	Relevant clinical information?	Uninterpretable results reported?	Withdrawals explained?
Burnside, 2004	+	+	+	+	+	+	+			+	
Cruz-Ramírez 2007	+	+	+	+	+	+	+			+	
Hamilton, 1994*		+	+	+	+	+	+		-	+	
Kahn Jr, 1997	+	+	+	+	+	+	+		-	+	

Fonte: do próprio autor

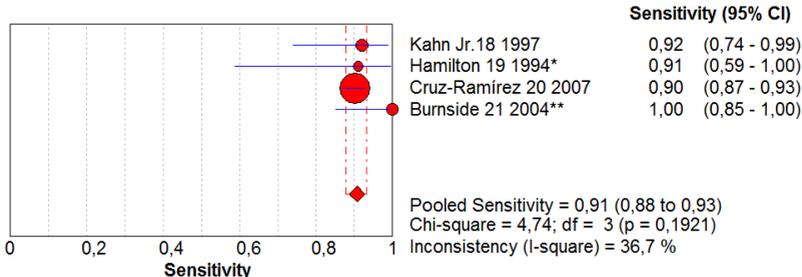
Três estudos tiveram bom desempenho e receberam uma avaliação positiva no mínimo em 8 dos 11 itens (Kahn et al., 1997; Burnside et al., 2004b; Cruz-Ramirez et al., 2007). Os itens do QUADAS que foram considerados incluem: amostra representativa, teste de referência aceitável, demora entre os testes aceitável, verificação parcial evitada, verificação diferencial evitada, incorporação evitada, resultados do padrão de referência cegados, resultado do padrão avaliado cegado, informação clínica relevante, relato dos resultados não interpretáveis, e explicação dos indivíduos retirados. A confiabilidade interobservador na análise da qualidade metodológica com o QUADAS foi de 94% ($k=0,86$), indicando uma boa concordância (Altman, 1991). Conforme anteriormente descrito, todos os desacordos foram resolvidos por consenso.

4.1.4 Resumo do desempenho do diagnóstico

A concordância geral interobservador entre as Redes Bayesianas e o exame de parafina foi de 92,4% (IC 95%, 90,9%-93,9%) ($k=0,84$), indicando uma boa concordância (Altman, 1991). A sensibilidade global

foi de 91% (IC 95%, 88%-93%) e a especificidade de 93% (IC 95%, 91%-95%), conforme ilustram as Figuras 21 e 22.

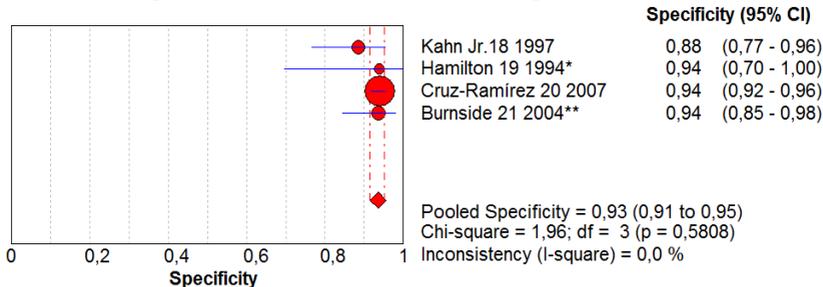
Figura 21 - Gráfico de floresta da sensibilidade



Fonte: do próprio autor

O gráfico da sensibilidade apresentado na Figura 21 ilustra que não houve heterogeneidade pelo teste do χ^2 ($p=0,19$) e a inconsistência apresentada ($I^2=36,7\%$) foi intermediária (Higgins et al., 2003).

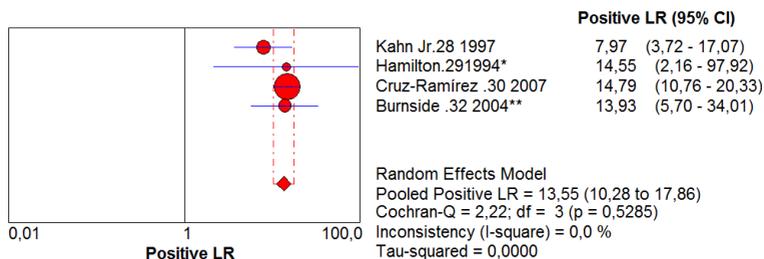
Figura 22 - Gráfico de floresta da especificidade



Fonte: do próprio autor

O gráfico da especificidade apresentado na Figura 22 sugere também que não houve tanto heterogeneidade pelo teste do χ^2 ($p=0,58$) quanto inconsistência ($I^2=0\%$) (Higgins et al., 2003).

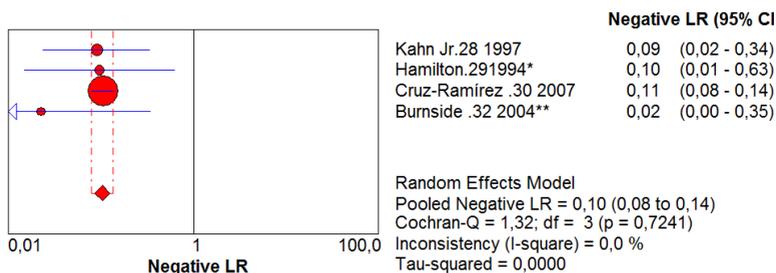
Figura 23 - Gráfico de floresta da Razão de Verossimilhança positiva



Fonte: do próprio autor

A razão de verossimilhança positiva agrupada (Tabela 6 e Figura 23) foi de 13,5 (IC 95%, 10,28%-17,86%), assim, um resultado positivo para as Redes Bayesianas aumenta em 13,5 vezes a chance de a paciente ter Câncer de Mama (VP). A Figura 23 acima ilustra também que não houve heterogeneidade tanto pelo Teste Q de Cochran ($p=0,5285$), quanto pelo $\tau^2=0,0$, e também não foi observada inconsistência ($I^2=0,0\%$).

Figura 24 - Gráfico de floresta da Razão de Verossimilhança negativa



Fonte: do próprio autor

A razão de verossimilhança negativa agrupada ilustrada na Tabela 6 e Figura 24 foi de 0,10 (IC 95%, 0,08%-0,14%), resultado esse considerado favorável á utilização das Redes Bayesianas pois se aproxima do valor zero, e sugere que um resultado negativo para as Redes Bayesianas aumenta apenas em 0,10 vezes a chance de um FP. Tal gráfico ilustra também a ausência de heterogeneidade tanto pelo Teste Q de Cochran ($p=0,7241$), quanto pelo $\tau^2=0,0$, além da ausência de inconsistência ($I^2=0,0\%$).

Tabela 6 - Resumo da razão de verossimilhança e probabilidade pós-teste (modelo de efeito aleatório)

Estudo, ano	Razão de Verossimilhança (95% IC)		Probabilidade pós-teste (95% IC)	
	Positiva	Negativa	Positiva	Negativa
Kahn et al. (1997)	7,97 (3,72-17,07)	0,09 (0,02- 0,34)	79,37 (78,34-80,40)	4,59 (4,06-5,12)
Hamilton et al. (1994)*	14,55 (2,16- 97,92)	0,10 (0,02-0,63)	90,89 (88,80-92,98)	6,44 (4,66-8,22)
Cruz-Ramírez et al. (2007)	14,79 (10,76-20,33)	0,11 (0,08-0,14)	91,38 (91,33-91,43)	6,68 (6,63-6,73)
Burnside et al. (2004b)**	14,79 (10,76-20,33)	0,02 (0,001-0,35)	83,56 (82,72-84,40)	0,79 (0,59-0,99)
Total	13,55 (10,28-17,86)	0,10 (0,08-0,14)	90,05 (90,00-90,10)	6,44 (6,40-6,48)

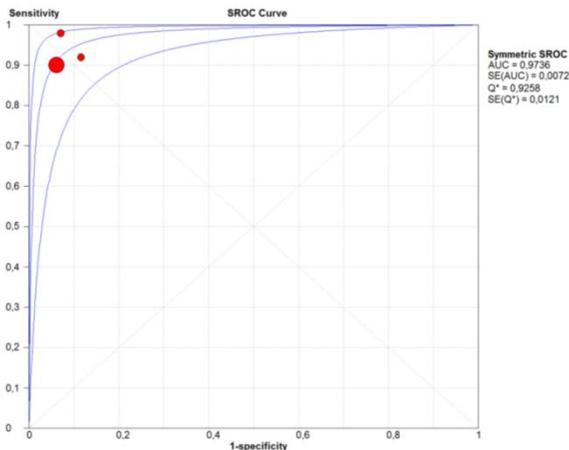
Fonte: do próprio autor

* excluídas 13 lesões borderline

** excluídas 6 lesões borderline

A probabilidade pré-teste (prevalência) para a presença de câncer aumentou a probabilidade de ocorrência do um Verdadeiro Positivo de 40,03% para 90,05% (IC 95%, 90,0%-90,1%) e um resultado negativo para as Redes Bayesianas diminuiu a probabilidade de ocorrência de um Falso Positivo de 40,03% para 6,44% (IC 95%, 6,40%-6,48%) (Tabela 6).

Figura 25 - Curva SROC



Fonte: do próprio autor

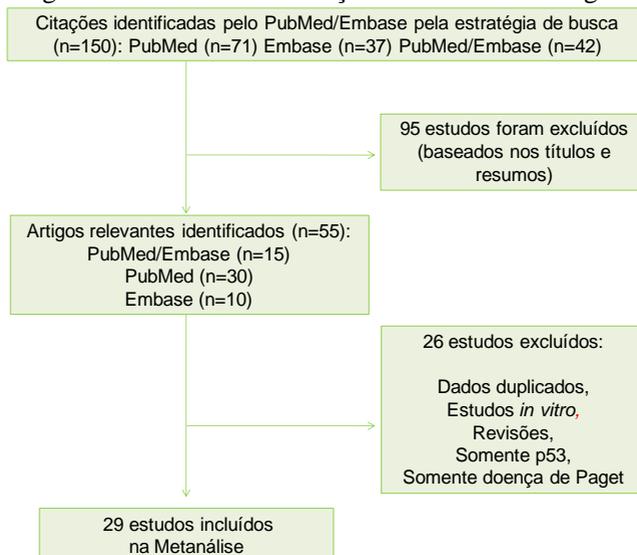
Na análise do Câncer de Mama versus lesões benignas, a área sob a curva SROC ilustrada na Figura 25 foi alta (0,97) (Swets, 1988), considerando a utilização das Redes Bayesianas no diagnóstico de Câncer de Mama, e o ponto Q* foi de 0,93.

4.2 ARTIGO 2

4.2.1 Identificação dos estudos e elegibilidade

O processo de seleção dos estudos para o Artigo 2 o qual buscou estabelecer a prevalência de HPV em lesões de mama encontra-se resumidamente apresentado na Figura 26. Foram identificados 150 artigos potencialmente relevantes nas bases de dados citadas no capítulo anterior. Depois da avaliação inicial, foram excluídos 95 estudos durante a avaliação dos títulos e resumos (pois os revisores concluíram que tais artigos não estavam relacionados com o objetivo principal de nossa revisão). Cinquenta e cinco artigos completos foram recuperados, e desses, 26 foram considerados elegíveis para nossa Revisão Sistemática.

Figura 26 - Processo de seleção dos estudos – Artigo 2



Fonte: do próprio autor

Vinte e nove estudos primários, incluindo 2211 amostras (1932 casos de Câncer de Mama e 279 controles) preencheram os critérios de inclusão e foram analisados conforme ilustra a Tabela 7 (Bratthauer et al., 1992; Di Lonardo et al., 1992; Wrede et al., 1992; Gopalkrishna et al., 1996; Hennig et al., 1999b; Yu et al., 1999; Liu et al., 2001; Li et al., 2002; Damin et al., 2004; Widschwendter et al., 2004; De Villiers et al., 2005; Kan et al., 2005; Gumus et al., 2006; Kroupis et al., 2006; Lindel et al., 2007; Tsai et al., 2007; Akil et al., 2008a; De Cremoux et al., 2008; Khan et al., 2008; De León et al., 2009; He et al., 2009; Heng et al., 2009; Lawson et al., 2009; Mendizabal-Ruiz et al., 2009; Ong et al., 2009; Aceto et al., 2010; Yavuzer et al., 2010; Hedau et al., 2011; Silva e Silva, 2011).

4.2.2 Descrição dos Estudos

A descrição detalhada dos 29 estudos, padrões e testes utilizados encontra-se disponível na Tabela 7. A prevalência total do HPV em pacientes com Câncer de Mama a partir dos estudos incluídos foi de 23,0% (IC 95%, 21,2%-24,8%), e variou de 13,4% (IC 95%, 10,2%-16,0%) na Europa até 42,9% (IC 95%, 36,4%-49,4%) na América do Norte e Austrália (Tabela 7).

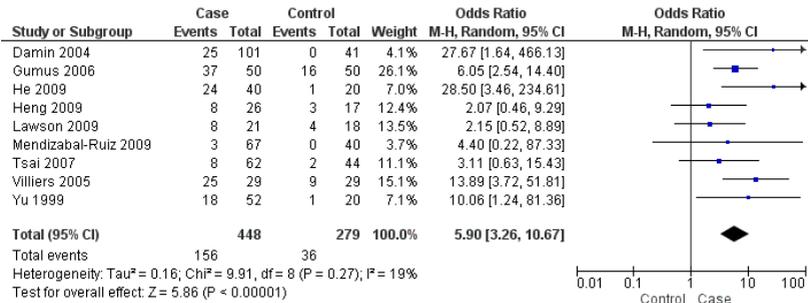
Tabela 7 - Distribuição da prevalência dos estudos incluídos por região

Região	Qtde estudos	Países	Casos de Câncer de Mama	Casos HPV +	Prevalência	Tipo de HPV
Europa	7	França, Grécia, Itália, Suíça, Áustria, Reino Unido, Noruega.	423	57	13,4 (10,2-16,0)	16, 18, 31, 59, 58, 73, 82
América do Norte e Austrália	6	EUA, Austrália	221	95	42,9 (36,4-49,4)	3, 11, 15, 16, 18, 20, 21, 23, 24, 27, 32, 33, 37, 38, 57, 66, 87, GA3-1, DL473
Ásia	11	Síria, Índia, Turquia, China, Japão, Cingapura, Taiwan.	985	247	25 (22,3-27,7)	4, 11, 16, 18, 24, 31, 33, 35
América Central e América do Sul	5	Brasil, México	303	46	15,1 (11,1-19,1)	6, 11, 16, 18, 33
Total	29		1932	445	23 (21,2-24,8)	

Fonte: do próprio autor

A prevalência de HPV nos controles foi de 12,9% (n=36). A Figura 27 resume os 9 estudos de caso-controle, e sua combinação revelou que o Câncer de Mama foi associado ao HPV (Odds Ratio 5,9; 3,26-10.67) (Yu et al., 1999; Damin et al., 2004; De Villiers et al., 2005; Gumus et al., 2006; Tsai et al., 2007; He et al., 2009; Heng et al., 2009; Lawson et al., 2009; Mendizabal-Ruiz et al., 2009).

Figura 27 - Gráfico de floresta com o Odds Ratio dos casos versus controles



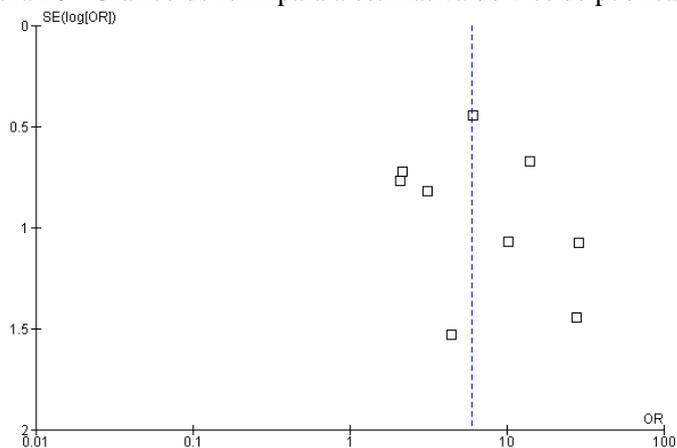
Fonte: do próprio autor

Na figura 27 acima é possível observar que não houve heterogeneidade tanto pelo χ^2 (p=0,27) quanto pelo $\tau^2=0,16$ e a inconsistência apresentada ($I^2=19\%$) foi baixa (Higgins et al., 2003). O efeito global (associação do HPV ao Câncer de Mama nos casos se comparados aos controles) foi considerado significativo segundo a estatística Z (p<0,00001).

4.2.3 Avaliação da qualidade do viés de publicação

A avaliação do viés de publicação dos 9 estudos de caso-controle encontra-se ilustrada no gráfico de funil apresentado na Figura 28.

Figura 28 - Gráfico de funil para a estimativa do viés de publicação



Fonte: do próprio autor

Este gráfico apresenta o Odds Ratio dos 9 estudos de caso controle (eixo x), e o logaritmo do erro padrão do Odds Ratio de cada estudo encontra-se disponível no eixo y. Não encontramos evidências nítidas de viés de publicação considerando que os estudos possuem distribuição considerada simétrica (semelhante ao desenho de um funil). Como foi observada pouca heterogeneidade entre os estudos (localização, ano e tipo do HPV), eles foram agrupados usando modelo de efeito aleatório de Mantel Haenszel disponível no *software* RevMan 5.0.21 (Higgins e Green, 2011; The Cochrane Collaboration, 2012) que, conforme anteriormente detalhado, é uma versão do modelo de efeito aleatório de DerSimonian e Laird (DerSimonian e Laird, 1986).

5 DISCUSSÃO

5.1 ARTIGO 1

Esta é a primeira Revisão Sistemática que avaliou a acurácia das Redes Bayesianas no apoio ao diagnóstico de Câncer de Mama. Nossos resultados mostraram que este modelo computacional pode representar um método acurado e não invasivo podendo ser utilizado no apoio ao diagnóstico de Câncer de Mama.

Métodos oriundos da inteligência computacional como as Redes Bayesianas têm sido introduzidos na prática clínica buscando auxiliar principalmente aos médicos no processo de diagnóstico, na elaboração de decisões terapêuticas e na predição de variados tipos de desfecho (Ramesh et al., 2004).

Estimar a probabilidade de um evento (tal como a malignidade de uma massa mamária) dado um conjunto de evidências (informações demográficas, características de imagens, entre outras) é um problema que pode ser bem resolvido com as Redes Bayesianas (Burnside, 2005).

Analisando o enfoque matemático, na prática clínica os profissionais médicos podem calcular probabilidades usando o teorema de Bayes sem um computador para um determinado diagnóstico com limitados parâmetros (poucas probabilidades condicionais). Se os fatores que modificam a probabilidade da doença aumentarem demasiadamente e interagirem entre si, tais cálculos podem ter sua complexidade aumentada exponencialmente, tornando-se também de difícil solução sem o suporte computacional, neste caso as Redes Bayesianas podem ser úteis (Burnside, 2005).

Tal formalismo matemático teve sua origem no teorema proposto por Thomas Bayes em 1763 e conforme anteriormente detalhado considera que as PCs podem ser obtidas por meio de duas abordagens: (a) uso de informações de oriundas de conhecimento especialista ou literatura especializada; (b) probabilidades e estrutura obtidas pela aprendizagem bayesiana a partir de grandes bancos de dados (Fischer et al., 2004; INCA, 2012). No passado, a maioria dos estudos tipicamente usavam a primeira abordagem (Kahn et al., 1995; Burnside et al., 2000; Burnside et al., 2004a; Burnside et al., 2006). Nossa Revisão Sistemática incluiu estudos com ambas abordagens possivelmente relacionadas com o período em que foram desenvolvidas.

Esta teoria tem sido aplicada em variadas áreas da Medicina buscando estimar a probabilidade da ocorrência de uma doença, como o diagnóstico de uma lesão renal cística, predizer o risco de Câncer de

Mama, identificar a profundidade de uma trombose venosa, entre outras (Kline et al., 2005; Burnside et al., 2009; Lee et al., 2009).

Diversos estudos têm sugerido também a utilização desta técnica computacional no apoio ao diagnóstico de variados tipos de câncer (pele, osso, nasofaringe, bexiga, colo do útero, útero, ovário, próstata, cérebro, pulmão, fígado, tireóide, rim, colorretal, pâncreas, entre outros) (Gevaert et al., 2008; Rouprêt et al., 2008; Smith et al., 2009; Stajduhar et al., 2009; Austin et al., 2010; Orun e Aydin, 2010; Gerstung et al., 2011; Liu et al., 2011; Isci et al., 2011; Kim et al., 2011; Zhang et al., 2011; Zhao e Weng, 2011; Duarte et al., 2012).

Um estudo elaborado por Liu e cols em 2011 revelou que as Redes Bayesianas constituídas a partir de características demográficas e oriundas de imagens de ultrassom podem acuradamente diferenciar nódulos de tireóide malignos e benignos com desempenho similar aos radiologistas ($p < 0,05$) (Liu et al., 2011). Assim, têm o potencial de aumentar a desempenho de radiologistas não especialistas na descoberta de achados de ultrassom, mas que não possuem necessariamente experiência em determinar a malignidade baseando-se nos achados apresentados pelo diagnóstico de imagem, podendo também ser utilizada, por exemplo, no apoio ao diagnóstico ou mesmo na capacitação de radiologistas graduandos ou recém formados (Liu et al., 2011).

Tendo-se como base o conceito de que as Redes Bayesianas podem gerar uma probabilidade estimada de malignidade para um nódulo, outro benefício em potencial dessa teoria é o de que ela possa ser útil numa decisão compartilhada médico-paciente de realizar uma biópsia baseando-se em nódulos detectados por exemplo via ultrassom (Liu et al., 2011).

A pesquisa sobre a utilização dessa teoria no apoio ao diagnóstico de Câncer de Mama iniciou na década de 1990, com um estudo realizado na Irlanda, que teve como objetivo determinar o seu diagnóstico sendo a Rede Bayesiana constituída de informações da PAAF (Hamilton et al., 1994). Ainda nessa época, tal técnica computacional foi utilizada como método complementar na análise de características de imagem (mamografia, ultrassom e ressonância magnética) (Walker et al., 1999).

Nas décadas seguintes, passou a ser utilizada para estabelecer interações entre fatores prognósticos (Giskeodegard et al., 2010), identificar tratamentos voltados ao Câncer de Mama (Salanti et al., 2010), avaliar as relações de independência condicional entre biomarcadores (Stefanini et al., 2009) e proteínas (Klinke, 2010),

selecionar indivíduos a serem incluídos em ensaios clínicos (Ash et al., 2001), determinar relações genéticas (Jiang et al., 2011; Ahmad et al., 2012), entre outros. Diversas pesquisas atuais também descrevem seu uso associado a outras técnicas computacionais, constituindo modelos matemáticos híbridos, com destaque às redes neurais (Yuan et al., 2010).

Uma das características mais importantes do modelo bayesiano é a facilidade com que atua na predição de eventos futuros, como o prognóstico de uma determinada doença, uma vez que identifica as variáveis que influenciam a probabilidade de ocorrência de um desfecho de interesse (por exemplo, o Câncer de Mama). Assim, tal formalismo é baseado na idéia de que a ocorrência de um evento possa mudar a probabilidade de outros (Burnside et al., 2006), característica essa que oferece certo diferencial, pois seu uso permite que os modelos atuais possam ser expandidos usando informações anteriores (Gevaert et al., 2006).

Por outro lado, entre os métodos usados no diagnóstico de Câncer de Mama, a mamografia geralmente é considerada o melhor método de rastreamento de Câncer de Mama disponível, no entanto, alguns tipos de cânceres detectados nas imagens mamográficas são perdidos. Sob esse aspecto, os sistemas baseados em Redes Bayesianas aplicados à mamografia, buscam reduzir falsos negativos destacados em áreas suspeitas pelos radiologistas (Noble et al., 2009).

Outro estudo realizado por Laming e Warren em 2000 reforça tal afirmativa, pois enquanto que a mamografia é o principal método utilizado para o rastreamento do Câncer de Mama, cerca de 16% a 31% das neoplasias detectáveis nos mamogramas podem ser perdidas quando interpretadas por um único radiologista (Laming e Warren, 2000). Sob esse aspecto, uma Revisão Sistemática desenvolvida por Taylor e Potts em 2008 revelou que a dupla análise na qual dois radiologistas avaliam a imagem aumentou a taxa de detecção de câncer entre 3-11 a cada 100.000 mulheres rastreadas. Assim, os sistemas baseados em Redes Bayesianas podem auxiliar à análise de áreas suspeitas que mereçam revisão, nos casos em que não seja possível a análise de mamografias por dois radiologistas (Taylor e Potts, 2008).

Analisando o aspecto econômico, alguns estudos mostram que mulheres tratadas em Instituições Públicas apresentam estágios da doença mais avançados, menor acesso a terapias modernas e sobrevivem menos do que as pacientes tratadas em instituições privadas (Al-Mulhim et al., 2003; Simon et al., 2009). O triplo teste (exame físico, mamografia e citologia pela aspiração por agulha fina) tem sido

empregado como método de diagnóstico acurado para lesões de mama palpáveis, quando os três métodos diagnósticos são concordantes, a eliminação da biópsia como exame confirmatório costuma ser recomendada, o qual pode resultar na redução de gastos com a morbidade (Al-Mulhim et al., 2003).

Nesse contexto, as técnicas de inteligência artificial, entre essas, as Redes Bayesianas já representam uma realidade na melhora do diagnóstico radiológico por diversas razões, pois os profissionais de saúde podem utilizá-las buscando direcionar conclusões, especialistas podem indutivamente reconhecer padrões, aplicar múltiplas estratégias na resolução de problemas e se adaptar a eventos não esperados (Burnside, 2005). Por outro lado, a Tecnologia da Informação na Saúde possibilita armazenamento de grandes quantidades de dados, revisão acurada de dados, realização de cálculos complexos, ações repetitivas de forma confiável, além de realizar estas tarefas consistentemente por longos períodos de tempo sem pausa. As Redes Bayesianas oferecem uma estrutura de comunicação e colaboração de forma a tirar proveito da relação entre *hardware*, *software* e *peopleware*; construídas a partir da teoria da probabilidade e de modelos gráficos que buscam ser universalmente entendidos, tratam as evidências do mundo real também para a previsão de eventos incertos (Burnside, 2005).

É importante considerar ainda que uma baixa sensibilidade possa conduzir a uma falta de melhorias na caracterização de lesões em pacientes com Câncer de Mama, e uma baixa especificidade pode levar a tratamentos desnecessários como, por exemplo, refazer testes adicionais possivelmente incluindo a biópsia (Burnside, 2005). Assim, busca-se nos testes diagnósticos baseados em modelos computacionais melhores taxas de sensibilidade e especificidade.

O aumento das taxas de detecção de câncer (e falsos positivos) são normalmente questões consideradas na modelagem econômica e utilizadas na decisão de quando usar um sistema computacional no rastreamento mamográfico especialmente se não for possível contar com dois especialistas. Se a taxa de detecção adicional do *software* utilizado for muito baixa, então tal técnica pode não ser clinicamente útil e pode também não ser considerada uma boa relação de custo-efetividade (Noble et al., 2009).

Os riscos e benefícios de uso de modelos computacionais devem ser considerados ao optar por sua utilização; algumas vantagens incluem o fato de que os pacientes não são expostos a radiação (como nos exames de tomografia computadorizada, ressonância magnética, entre outros), ou pagam para ter o aplicativo adicionado em sua consulta, e o

software não influencia o diagnóstico de alguns tipos de câncer que não deveriam ser diagnosticados baseados em uma única interpretação (Noble et al., 2009).

Nossa Revisão Sistemática possibilitou que fossem extraídos e reconstruídos dados de diagnóstico provenientes de estudos transversais retrospectivos e prospectivos. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi muito alta, embora algumas questões do QUADAS tiveram avaliação negativa como a ausência de informações sobre se a amostra foi representativa, ao cegamento na utilização das Redes Bayesianas, falta de registro de informações clínicas relevantes, e ausência de registro dos sujeitos retirados da amostra.

Embora tenha sido utilizada uma estratégia de busca extensa e detalhada, que possibilitou recuperar todas as publicações independente do idioma, os termos utilizados podem ter contribuído para o insucesso em localizar certas publicações que poderiam ser relevantes para a nossa Revisão Sistemática. Ocorreram poucas divergências durante a fase de seleção dos resumos em relação a concordância de alguns itens do QUADAS. Quatro revisores avaliaram de forma independente a qualidade metodológica de todos os artigos, enquanto que o consenso foi alcançado por discussões sobre as divergências nos escores individuais. A população de interesse incluiu lesões de mama (benignas ou malignas).

A análise bivariada foi utilizada para calcular estimativas combinadas de sensibilidade, especificidade, razões de verossimilhança positiva e negativa, e probabilidades pós-teste positiva e negativa, com intervalos de confiança de 95%. Este tipo de análise preserva a natureza bidimensional dos dados no diagnóstico e leva em conta as medidas de variabilidade dentro do estudo e entre os estudos (Leeflang et al., 2008). Foram utilizadas as diretrizes mais atuais indicadas na elaboração de Revisões Sistemáticas como descrito no Handbook de Revisões Sistemáticas de Acurácia Diagnóstica da Cochrane (Whiting et al., 2003; Whiting et al., 2006; Leeflang et al., 2008; Reitsma et al., 2009).

Os estudos incluídos em nossa Revisão Sistemática apresentaram como desfecho o diagnóstico dicotômico para o Câncer de Mama, no entanto, tiveram algumas diferenças na composição dos nós de entrada. O estudo de Kahn et al. (1997) considerou a história do paciente, e alguns achados físicos e mamográficos; Hamilton et al. (1994), diversas características citológicas; Cruz-Ramirez et al. (2007) utilizou a idade da paciente e também características citológicas; e Burnside et al. (2004b) considerou vinte e cinco descritores hierárquicos da

classificação BI-RADS. Apesar das diferenças, todas consideraram questões relevantes ao diagnóstico do Câncer de Mama.

Nossa metanálise mostrou que as Redes Bayesianas aumentaram a probabilidade no diagnóstico de Câncer de Mama em 50,02%, sugerindo que este tipo de ferramenta possa ser útil na avaliação de lesões suspeitas. Nossos achados também indicam que, considerando um diagnóstico negativo as Redes Bayesianas diminuíram a probabilidade do falso-positivo em 33,59% sugerindo sua utilidade na avaliação de lesões com baixa suspeita.

5.2 ARTIGO 2

Realizamos uma ampla Revisão Sistemática e Metanálise de estudos sobre a prevalência do HPV em todo o mundo, que incluiu 29 estudos com 2211 amostras e resultou numa prevalência total de HPV no Câncer de Mama de 23,0%. A prevalência da infecção pelo HPV no Câncer de Mama em todo o mundo mostrou grande oscilação variando de 13,4% à 42,9%, sugerindo que características demográficas possam contribuir para as diferenças geográficas na infecção por esse vírus (Partridge et al., 2007). A grande variabilidade na prevalência do HPV DNA no Câncer de Mama em todo o mundo resultou principalmente das diferenças metodológicas entre os estudos.

Nossa estratégia de busca identificou estudos originais de prevalência do HPV DNA no Câncer de Mama que foram realizados em todos os continentes, portanto, realizamos a análise de prevalência considerando as diferentes regiões geográficas. A prevalência média encontrada em nosso estudo foi alta (23%).

Todos os estudos de caso-controle foram agrupados, e o Odds Ratio foi calculado, o qual mostrou que as mulheres que apresentaram um resultado positivo para o HPV tem 5,9 vezes mais chance de desenvolver o Câncer de Mama se comparadas com as que apresentaram um resultado negativo para o HPV.

Foi excluído o estudo de Khan et al. (2008) das análises, pois encontramos heterogeneidade na amostra; havia apenas 6 controles para 124 casos. Para minimizar o viés de seleção, também foi excluído o estudo de Yu et al. (1999), pois os pacientes foram recrutados mais tarde em outro estudo do mesmo autor (Yu et al., 2000).

A relação entre o HPV e outros tipos de câncer, incluindo câncer anogenital, do trato digestivo superior, e de pele está bem estabelecida. O mecanismo oncogênico do HPV que pode induzir o câncer de colo do útero tem sido intensamente estudado (Zur Hausen, 2002).

Considerando a hipótese de que o HPV seja oncogênico ao Câncer de Mama humano, então os tipos de alto risco deveriam estar presentes em tecidos de Câncer de Mama humano e também em alguns tecidos mamários normais e pré-cancerosos (embora em menor proporção). Assim, a coilocitose, deveria estar aparente em neoplasias mamárias associadas ao HPV, e o mesmo deveria ser detectado no Câncer de Mama (Heng et al., 2009).

Em 1992, Di Lonardo e cols. foram os primeiros a investigar a presença do HPV DNA em blocos de parafina de tecidos mamários utilizando o PCR e técnicas de hibridização *in situ*; o HPV 16 de alto risco foi identificado em 29,4% dos casos (Di Lonardo et al., 1992). Em 1999, Yu e cols. publicaram um estudo que incluiu 72 pacientes sobre a associação entre o HPV 33 e o Câncer de Mama em uma população oriental e encontrou uma prevalência de 34,1% do HPV DNA no Câncer de Mama (Yu et al., 1999).

Muitos artigos têm estudado a prevalência do HPV DNA em carcinomas de mama em diferente países, com resultados variados, como também demonstrado em nossa Revisão Sistemática. Diversos autores (Bratthauer et al., 1992; Wrede et al., 1992; Gopalkrishna et al., 1996; Lindel et al., 2007; De Cremoux et al., 2008; Yavuzer et al., 2010; Hedau et al., 2011; Silva e Silva, 2011) não encontraram infecções pelo HPV no Câncer de Mama. Uma prevalência menor que 16% foi relatada por alguns autores (Kroupis et al., 2006; Tsai et al., 2007; Mendizabal-Ruiz et al., 2009) e prevalências elevadas (entre 20,9% e 86,2%) foram relatadas por outros (Di Lonardo et al., 1992; Hennig et al., 1999b; Yu et al., 1999; Liu et al., 2001; Li et al., 2002; Damin et al., 2004; Widschwendter et al., 2004; De Villiers et al., 2005; Kan et al., 2005; Gumus et al., 2006; Lindel et al., 2007; Akil et al., 2008a; Khan et al., 2008; De León et al., 2009; He et al., 2009; Heng et al., 2009; Lawson et al., 2009; Ong et al., 2009; Aceto et al., 2010).

Estas discrepâncias podem ser explicadas pela baixa carga viral, bem como pela utilização de diferentes *primers* para a detecção do HPV DNA. A concentração de HPV em tumores de mama parece ser muito menor do que no câncer cervical, característica essa que pode dificultar a detecção de seqüências de HPV em tumores de mama, apesar da amplificação pelo PCR (Khan et al., 2008). Outra possível causa para as discrepâncias entre os estudos supracitados é a de que o tecido usado para a detecção viral por técnicas de PCR poderia ter produzido resultados falso-positivos (Teo e Shaunak, 1995). Em 1999, Hennig e cols. estudaram pacientes com neoplasia cervical intraepitelial e o carcinoma de mama como o segundo tumor primário, utilizando a

amplificação por PCR e hibridização *in situ*; tal estudo revelou que a associação do HPV 16 foi observada em 84% das neoplasias cervicais intra-epiteliais e em 46% dos carcinomas da mama (Hennig et al., 1999b).

Os três vírus mais estudados atualmente como possíveis causadores do Câncer de Mama são: mouse mammary tumor vírus like sequences (MMTV-LS), Epstein-Barr virus (EBV), e inclui os tipos oncogênicos (de alto risco) de HPV (Joshi e Buehring, 2012). Uma pesquisa realizada na Índia em 2012 avaliou 85 estudos moleculares cujo objetivo buscou detectar pelo menos 1 desses 3 vírus supracitados. Nesse estudo somente sete pesquisas demonstraram a presença de um vírus como biomarcador oncogênico ao Câncer de Mama (EBV: 4/30 estudos (13%); HPV 3/29 estudos (10%)); enquanto que 25 revelaram ausência do vírus estudado (MMTV-LS: 4/25 (16%); EBV: 15/30 (50%); 6/29 (21%)) (Joshi e Buehring, 2012).

Evidências epidemiológicas e experimentais reforçam em parte a possibilidade e sugerem que o HPV esteja envolvido em neoplasias não genitais como um importante fator etiológico; no entanto, o papel exato do HPV na carcinogênese dessas neoplasias como um agente causal ou como um fator coadjuvante ainda deve ser elucidado (Mamas et al., 2011).

Mesmo com múltiplos fatores de risco já sendo elucidados pela literatura ainda não há resposta para a causa do Câncer de Mama, mesmo esse tipo de câncer compreendendo 22% de todas as neoplasias em mulheres ao redor do mundo (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2001; Dumitrescu e Cotarla, 2005).

Assim, a busca por uma causa viral para o Câncer de Mama tem gerado certa controvérsia (Lawson et al., 2001; Mant et al., 2004; Lawson et al., 2006). Joshi e Buehring em seu estudo de revisão realizado em 2012 sugerem que a maior parte das publicações sobre o assunto ainda não oferece evidências suficientes de que os vírus supracitados possam ser encontrados em células epiteliais mamárias ou estejam associados ao Câncer de Mama (Joshi e Buehring, 2012). No entanto, considerando a avaliação realizada em sua pesquisa, 4 estudos sobre o vírus EBV (Labrecque et al., 1995; Chu et al., 2001; Fina et al., 2001; McCall et al., 2001) e 3 sobre o HPV (Hennig et al., 1999a; Heng et al., 2009; Baltzell et al., 2012) demonstraram de forma convincente a presença de um marcador viral oncogênico em células epiteliais de mama.

Nossos dados de prevalência são similares aos resultados de uma metanálise publicada recentemente (Li et al., 2011), no entanto, nossa

Revisão Sistemática tem 9 estudos adicionais se comparada à anterior. Encontramos Odds Ratios mais elevados quando comparados com o Odds Ratio documentado por Li et al. (2011) pois realizamos diferentes cálculos de Odds Ratio.

Em conclusão, encontramos uma alta prevalência de HPV-DNA positivo no Câncer de Mama e fortes evidências que sugerem a importância do HPV no desenvolvimento do Câncer de Mama.

REFERÊNCIAS

Aceto GM, Solano AR, Neuman MI, Veschi S, Morgano A, Malatesta S, Chacon RD, Pupareli C, Lombardi M, Battista P, Marchetti A, Mariani-Costantini R, Podestà EJ. High-risk human papilloma virus infection, tumor pathophenotypes, and BRCA1/2 and TP53 status in juvenile breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 122(3):671-83.

Aghaloo TL, Moy PK. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007;22 Suppl:49-70. Review. Erratum in: *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008;23(1):56.

Agresti A. *Analysis of ordinal categorical data.* New York: John Wiley & Sons; 1984.

Ahmad FK, Deris S, Othman NH. The inference of breast cancer metastasis through gene regulatory networks. *J Biomed Inform* 2012; 45: 350-62.

Akay M. *Nonlinear biomedical signal processing: fuzzy logic, neural networks, and new algorithms.* New York: Wiley-IEEE Press, 2000.

Akil N, Yasmeen A, Kassab A, Ghabreau L, Darnel AD, Al Moustafa AE. High-risk human papillomavirus infections in breast cancer in Syrian women and their association with Id-1 expression: a tissue microarray study. *Br J Cancer.* 2008; 99(3):404-7.

Akil N, Kassab A, Yasmeen A, Darnel AD, Bismar TA, Al Moustafa AE. Human breast cancer and sexual activities. *Br J Cancer.* 2008; 98(2):508-9.

Alexander RA, Scozzaro MJ, Borodkin LJS. Statistical and empirical examination of the chi-square test for homogeneity of correlations in meta-analysis. *Psychol Bull.* 1989; 106: 329-31.

Al-Mulhim AS, Sultan M, Al-Mulhim FM, Al-Wehedy A, Ali AM, Al-Suwaigh A, Al-Dhafiri S, Baymen O. Accuracy of the "triple test" in the diagnosis of palpable breast masses in Saudi females. *Ann Saudi Med.* 2003; 23 (3-4):158-61.

Altman DG. Some common problems in medical research. In: Altman DG, editors. *Practical statistics for medical research*. 9. ed. England: Chapman and Hall; 1999. p. 396-439.

Altman, DG. *Practical statistics for medical research*. New York: Chapman and Hall; 1991.

Amarante MK, Watanabe MA. The possible involvement of virus in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135(3):329-37.

American Cancer Society. *Global cancer facts and figures*. 2nd ed. Atlanta (USA): ACS; 2011.

Andreassen S, Falck B, Olesen KG. Diagnostic function of the microhuman prototype of the expert system--MUNIN. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992;85(2):143-57.

Arends LJ. *Multivariate meta-analysis: Modelling the heterogeneity; mixing apples and oranges: dangerous or delicious?* Alblasterdam (Netherlands): Haveka; 2006.

Ash N, Ogunyemi O, Zeng Q, Ohno-Machado L. Finding appropriate clinical trials: evaluating encoded eligibility criteria with incomplete data. *Proc AMIA Symp* 2001; 2001: 27-31.

Austin RM, Onisko A, Druzdzal MJ. The Pittsburgh Cervical Cancer Screening Model: a risk assessment tool. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(5):744-50.

Baltzell K, Buehring GC, Krishnamurthy S, Kuerer H, Shen HM, Sison JD. Limited evidence of human papillomavirus in breast tissue using molecular in situ methods. *Cancer*. 2012;118(5):1212-20.

Band V. Preneoplastic transformation of human mammary epithelial cells. *Semin Cancer Biol*. 1995; 6(3):185-92.

Barra Ade A, Gobbi H, de L Rezende CA, Gouvêa AP, de Lucena CE, Reis JH, Costa e Silva SZ. A comparison of aspiration cytology and core needle biopsy according to tumor size of suspicious breast lesions. *Diagn Cytopathol*. 2008;36(1):26-31.

- Bartels PH, Thompson D, Bibbo M, Weber JE. Bayesian belief networks in quantitative histopathology. *Anal Quant Cytol Histol.* 1992;14(6):459-73.
- Bartels PH, Thompson D, Weber JE. Expert systems in histopathology. V. DS theory, certainty factors and possibility theory. *Anal Quant Cytol Histol.* 1992;14(3):165-74.
- Bartels PH, Thompson D, Weber JE. Diagnostic and prognostic decision support systems. *Pathologica.* 1995;87(3):221-36.
- Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005;32 Suppl 1:S16-2
- Becker KG, Hosack DA, Dennis G Jr, Lempicki RA, Bright TJ, Cheadle C, Engel J. PubMatrix: a tool for multiplex literature mining. *BMC Bioinformatics.* 2003;4:61.
- Berner ES, Ball MJ. *Clinical Decision support systems: theory and practice.* New York: Springer, 1999.
- Berwanger O, Suzumura EA, Buehler AM, Oliveira JB. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises?. *Rev. bras. ter. intensiva.* 2007; 19(4): 475-80.
- Bibbo M, Bartels PH, Pfeifer T, Thompson D, Minimo C, Davidson HG. Belief network for grading prostate lesions. *Anal Quant Cytol Histol.* 1993;15(2):124-35.
- Bland KI, Copeland EM. *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases.* USA: Elsevier Health Sciences; 1998.
- Boder JM, Elmabrouk Abdalla FB, Elfageih MA, Abusaa A, Buhmeida A, Collan Y. Breast cancer patients in Libya: Comparison with European and central African patients. *Oncol Lett.* 2011 Mar;2(2):323-30.
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC; STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Fam Pract.* 2004;21(1):4-10.

Bossuyt PM. Interpreting diagnostic test accuracy studies. *Semin Hematol.* 2008 Jul;45(3):189-95.

Bowen RL, Duffy SW, Ryan DA, Hart IR, Jones JL. Early onset of breast cancer in a group of British black women. *Br J Cancer.* 2008; 98 (2):277-81.

Brathauer GL, Tavassoli FA, O'Leary TJ. Etiology of breast carcinoma: no apparent role for papillomavirus types 6/11/16/18. *Pathol Res Pract.* 1992; 188(3):384-6.

Breese J, Heckerman D. Topics in Decision-Theoretic Troubleshooting: Repair and Experiment Technical Report MSR-TR-96-06. United States: Microsoft Research; 1996.

Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. *Ann Intern Med.* 2007;146 (7):502-10.

Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010;202(12):1789-99.

Bukhari MH, Akhtar ZM. Comparison of accuracy of diagnostic modalities for evaluation of breast cancer with review of literature. *Diagn Cytopathol.* 2009; 37(6):416-24.

Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, Trottier H, Tellier PP, Hanley J, Coutlée F, Franco EL. Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. *Am J Epidemiol.* 2006;163(6):534-43.

Burk RD, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund SH, DeHovitz JA, Landesman SH. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis.* 1996;23(4):333-41.

Burnside E, Rubin D, Shachter R. A Bayesian network for mammography. *Proc AMIA Symp* 2000; 1: 106-110.

Burnside ES, Davis J, Chhatwal J, Alagoz O, Lindstrom MJ, Geller BM, Littenberg B, Shaffer KA, Kahn CE Jr, Page CD. Probabilistic computer model developed from clinical data in national mammography database format to classify mammographic findings. *Radiology*. 2009 Jun;251(3):663-72.

Burnside ES, Rubin DL, Fine JP, Shachter RD, Sisney GA, Leung WK. Bayesian network to predict breast cancer risk of mammographic microcalcifications and reduce number of benign biopsy results: initial experience. *Radiology*. 2006; 240(3):666-73.

Burnside ES, Rubin DL, Shachter RD. Using a Bayesian network to predict the probability and type of breast cancer represented by microcalcifications on mammography. *Stud Health Technol Inform*. 2004;107(Pt 1):13-7.

Burnside ES, Rubin DL, Shachter RD, Sohlich RE, Sickles EA. A probabilistic expert system that provides automated mammographic-histologic correlation: initial experience. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 481-88.

Burnside ES. Bayesian networks: computer-assisted diagnosis support in radiology. *Acad Radiol*. 2005;12 (4):422-30.

Carmo EFS, Fiorini A. Principais técnicas moleculares para detecção do papilomavírus humano. *Rev Saude Biol*. 2007;2(1)29-31.

Chatterji M, Mercado CL, Moy L. Optimizing 1.5-Tesla and 3-Tesla dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breasts. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2010;18(2):207-24.

Chaturvedi AK. Beyond cervical cancer: burden of other HPV-related cancers among men and women. *J Adolesc Health*. 2010;46(4 Suppl):S20-6.

Cheng J, Greiner R, Kelly J, Bell D, Liu W. Learning Bayesian networks from data: An information-theory based approach. *Artif Intell* 2002; 137: 43-90.

Cheng J, Greiner R. Learning Bayesian belief network classifiers: algorithms and systems. *Can Conf Artif Intell* 2001; 2001: 1.

Chu PG, Chang KL, Chen YY, Chen WG, Weiss LM. No significant association of Epstein-Barr virus infection with invasive breast carcinoma. *Am J Pathol.* 2001;159(2):571-8.

Cohen AM, Hersh WR, Dubay C, Spackman K. Using co-occurrence network structure to extract synonymous gene and protein names from Medline abstracts. *BMC Bioinformatics.* 2005;6:103.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet.* 2001;358(9291):1389-99.

Conrad C, Vejborg I. Diagnostic imaging of breast cancer. *Ugeskr Laeger.* 2007; 169 (36):2982-5.

Coutinho E. Revisão sistemática e meta-análise em odontologia. In: Luiz RR, Costa AJL, Nadanovsky P. *Epidemiologia e bioestatística na pesquisa odontológica.* São Paulo: Atheneu; 2005. p. 397-403.

Cross SS, Downs J, Drezet P, Ma Z, Harrison RF. Which decision support technologies are appropriate for the cytodiagnosis of breast cancer?. In: Jain A, Jain A, Jain S, Jain L, editors. *Artificial Intelligence Techniques in Breast Cancer Diagnosis and Prognosis.* Singapore: World Scientific; 2000. p. 265–95.

Cross SS, Dubé AK, Johnson JS, McCulloch TA, Quincey C, Harrison RF, Ma Z. Evaluation of a statistically derived decision tree for the cytodiagnosis of fine needle aspirates of the breast (FNAB). *Cytopathology.* 1998 Jun;9(3):178-87.

Cross SS, Stephenson TJ, Mohammed T, Harrison RF. Validation of a decision support system for the cytodiagnosis of fine needle aspirates of the breast using a prospectively collected dataset from multiple observers in a working clinical environment. *Cytopathology.* 2000;11(6):503-12.

Cruz-Ramírez N, Acosta-Mesa HG, Carrillo-Calvet H, Nava-Fernández LA, Barrientos-Martínez RE. Diagnosis of breast cancer using Bayesian networks: a case study. *Comput Biol Med* 2007; 37: 1553-64.

Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P, eds. *Cancer Incidence in Five Continents, Volume IX*. IARC Scientific Publications No. 160. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2007.

Curado MP. Breast cancer in the world: incidence and mortality. *Salud Publica Mex*. 2011; 53(5): 372-84.

Damin AP, Karam R, Zettler CG, Caleffi M, Alexandre CO. Evidence for an association of human papillomavirus and breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat*. 2004; 84(2):131-7.

De Cremoux P, Thioux M, Lebigot I, Sigal-Zafrani B, Salmon R, Sastre-Garau X; Institut Curie Breast Group. No evidence of human papillomavirus DNA sequences in invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 109(1):55-8.

De León DC, Montiel DP, Nemcova J, Mykyskova I, Turcios E, Villavicencio V, Cetina L, Coronel A, Hes O. Human papillomavirus (HPV) in breast tumors: prevalence in a group of Mexican patients. *BMC Cancer*. 2009; 9:26.

De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, Tous S, Felix A, Bravo LE, Shin HR, Vallejos CS, de Ruiz PA, Lima MA, Guimera N, Clavero O, Alejo M, Llombart-Bosch A, Cheng-Yang C, Tatti SA, Kasamatsu E, Iljazovic E, Odida M, Prado R, Seoud M, Grce M, Usubutun A, Jain A, Suarez GA, Lombardi LE, Banjo A, Menéndez C, Domingo EJ, Velasco J, Nessa A, Chichareon SC, Qiao YL, Lerma E, Garland SM, Sasagawa T, Ferrera A, Hammouda D, Mariani L, Pelayo A, Steiner I, Oliva E, Meijer CJ, Al-Jassar WF, Cruz E, Wright TC, Puras A, Llave CL, Tzardi M, Agorastos T, Garcia-Barricola V, Clavel C, Ordi J, Andújar M, Castellsagué X, Sánchez GI, Nowakowski AM, Bornstein J, Muñoz N, Bosch FX; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048-56.

De Villiers EM, Sandstrom RE, zur Hausen H, Buck CE. Presence of papillomavirus sequences in condylomatous lesions of the mamillae and

in invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res.* 2005; 7(1):R1-11.

Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results for several studies in meta-analysis. In: Egger M, Smith GD, Altman DG. *Systematic Reviews In Health Care: Meta-Analysis In Context*. England: John Wiley Professional; 2001. p. 285-312.

Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0.0*. The Cochrane Collaboration; 2009.

Deeks JJ, Morris JM. Evaluating diagnostic tests. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1996; 10: 613-30.

Deeks JJ. Systematic reviews in health care: Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *BMJ.* 2001;323:157-62

Deeks JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds). *Systematic Reviews in Health Care. Meta-analysis in context*. London: BMJ Books; 2001. p.248-82.

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986; 7:177-88.

Deville WL, Buntinx F, Bouter LM, Montori VM, de Vet HC, van der Windt DA, Bezemer PD. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines. *BMC Med Res Methodol.* 2002 Jul 3;2:9.

Di Lonardo A, Venuti A, Marcante ML. Human papillomavirus in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1992; 21(2):95-100.

Diamond J, Anderson NH, Thompson D, Bartels PH, Hamilton PW. A computer-based training system for breast fine needle aspiration cytology. *J Pathol.* 2002;196(1):113-21.

D'Orsi CJ, Kopans DB. Mammography interpretation: the BI-RADS method. *Am Fam Physician.* 1997 Apr;55(5):1548-52.

D'Orsi CJ, Newell MS. BI-RADS decoded: detailed guidance on potentially confusing issues. *Radiol Clin North Am.* 2007 Sep;45(5):751-63.

D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1944-56.

Duarte CW, Willey CD, Zhi D, Cui X, Harris JJ, Vaughan LK, Mehta T, McCubrey RO, Khodarev NN, Weichselbaum RR, Gillespie GY. Expression signature of IFN/STAT1 signaling genes predicts poor survival outcome in glioblastoma multiforme in a subtype-specific manner. *PLoS One.* 2012;7(1):e29653.

Duffy SW, Tabar L, Vitak B, Day NE, Smith RA, Chen HH, Yen MF. The relative contributions of screen-detected in situ and invasive breast carcinomas in reducing mortality from the disease. *Eur J Cancer.* 2003; 39(12):1755-60.

Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med.* 2005;9(1):208-21.

Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, Markowitz LE. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA.* 2007;297(8):813-9.

Egger M, Smith GD, Altman DG, editors. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context.* 2 ed. Londres: BMJ Books; 2001.

Elmore JG, Mocerri VM, Carter D, Larson EB. Breast carcinoma tumor characteristics in black and white women. *Cancer.* 1998; 83(12):2509-15.

Ferlay J, Parkin DM, Curado MP, Bray F, Edwards B, Shin HR, Forman D. *Cancer Incidence in Five Continents, Volumes I to IX: IARC CancerBase No. 9* [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. [Acesso em 2012 Ago 07]. Disponível em: <http://ci5.iarc.fr>.

Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010; 46(4):765-81.

Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2. [Internet]. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC Cancerbase No. 10. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2010. [Acesso em 2012 Ago 07]. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/>.

Fina F, Romain S, Ouafik L, Palmari J, Ben Ayed F, Benharkat S, Bonnier P, Spyrtatos F, Foekens JA, Rose C, Buisson M, Gérard H, Reymond MO, Seigneurin JM, Martin PM. Frequency and genome load of Epstein-Barr virus in 509 breast cancers from different geographical areas. *Br J Cancer*. 2001;84(6):783-90.

Fischer EA, Lo JY, Markey MK. Bayesian networks of BI-RADS trade mark descriptors for breast lesion classification. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2004; 2: 3031-34.

Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Methods Med Res*. 1993;2(2):121-45.

Florin L, Sapp C, Streeck RE, Sapp M. Assembly and translocation of papillomavirus capsid proteins. *J Virol*. 2002;76(19):10009-14.

Fonseca LA, Eluf-Neto J, Wunsch Filho V. Cancer mortality trends in Brazilian state capitals, 1980-2004. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(3):309-12.

Fracheboud J, Otto SJ, van Dijck JA, Broeders MJ, Verbeek AL, de Koning HJ; National Evaluation Team for Breast cancer screening(NETB). Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. *Br J Cancer*. 2004; 91(5):861-7.

Gao Q, Neuhausen S, Cummings S, Luce M, Olopade OI. Recurrent germ-line BRCA1 mutations in extended African American families with early-onset breast cancer. *Am J Hum Genet*. 1997; 60(5):1233-6.

Gatsonis C, Paliwal P. Meta-analysis of diagnostic and screening test accuracy evaluations; methodologic primer. *Ajr Am J Roentgenol* 2006; 187 (2): 271-81.

Gerstung M, Eriksson N, Lin J, Vogelstein B, Beerenwinkel N. The temporal order of genetic and pathway alterations in tumorigenesis. *PLoS One*. 2011;6(11):e27136.

Gevaert O, De Smet F, Timmerman D, Moreau Y, De Moor B. Predicting the prognosis of breast cancer by integrating clinical and microarray data with Bayesian networks. *Bioinformatics* 2006; 22: 184-90.

Gevaert O, Van Vooren S, de Moor B. Integration of microarray and textual data improves the prognosis prediction of breast, lung and ovarian cancer patients. *Pac Symp Biocomput*. 2008:279-90.

Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer*. 2008;113(10 Suppl):3036-46.

Gillison ML. Human papillomavirus-related diseases: oropharynx cancers and potential implications for adolescent HPV vaccination. *J Adolesc Health*. 2008;43(4 Suppl):S52-60.

Giskeødegård GF, Grinde MT, Sitter B, Axelson DE, Lundgren S, Fjøsne HE, Dahl S, Gribbestad IS, Bathen TF. Multivariate modeling and prediction of breast cancer prognostic factors using MR metabolomics. *J Proteome Res*. 2010; 9(2):972-9.

Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, Muñoz N, Schiffman M, Bosch FX. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine*. 2008; 26 Suppl 10:K17-28.

Gómez M. Real-world applications of influence diagrams. In: Gámez JA, Moral S, Cerdan AS, editors. *Advances in Bayesian Networks*. New York: Springer-Verlag; 2004. p. 162-80.

González P, Hildesheim A, Rodríguez AC, Schiffman M, Porras C, Wacholder S, Piñeres AG, Pinto LA, Burk RD, Herrero R.

Behavioral/lifestyle and immunologic factors associated with HPV infection among women older than 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(12):3044-54.

Gopalkrishna V, Singh UR, Sodhani P, Sharma JK, Hedau ST, Mandal AK, Das BC. Absence of human papillomavirus DNA in breast cancer as revealed by polymerase chain reaction. *Breast Cancer Res Treat.* 1996; 39(2):197-202.

Gumus M, Yumuk PF, Salepci T, Aliustaoglu M, Dane F, Ekenel M, Basaran G, Kaya H, Barisik N, Turhal NS. HPV DNA frequency and subset analysis in human breast cancer patients' normal and tumoral tissue samples. *J Exp Clin Cancer Res.* 2006; 25(4):515-21.

Hajek P, Stead LF. Aversive smoking for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000546. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD000546.

Hamilton PW, Anderson N, Bartels PH, Thompson D. Expert system support using Bayesian belief networks in the diagnosis of fine needle aspiration biopsy specimens of the breast. *J Clin Pathol.* 1994;47(4):329-36.

Hamilton PW, Anderson NH, Diamond J, Bartels PH, Gregg JB, Thompson D, Millar RJ. An interactive decision support system for breast fine needle aspiration cytology. *Anal Quant Cytol Histol.* 1996;18(3):185-90.

He Q, Zhang SQ, Chu YL, Jia XL, Wang XL. The correlations between HPV16 infection and expressions of c-erbB-2 and bcl-2 in breast carcinoma. *Mol Biol Rep.* 2009; 36(4):807-12.

Heckerman D. Bayesian networks for data mining. *Data Min Knowl Disc.* 1997; 1:79-119.

Heckerman DE, Nathwani BN. An evaluation of the diagnostic accuracy of Pathfinder. *Comput Biomed Res.* 1992;25(1):56-74.

Hedau S, Kumar U, Hussain S, Shukla S, Pande S, Jain N, Tyagi A, Deshpande T, Bhat D, Mir MM, Chakraborty S, Singh YM, Kumar R, Somasundaram K, Bharti AC, Das BC. Breast cancer and human

papillomavirus infection: no evidence of HPV etiology of breast cancer in Indian women. *BMC Cancer*. 2011; 11:27.

Heng B, Glenn WK, Ye Y, Tran B, Delprado W, Lutze-Mann L, Whitaker NJ, Lawson JS. Human papilloma virus is associated with breast cancer. *Br J Cancer*. 2009; 101(8):1345-50.

Hennig EM, Kvinnsland S, Holm R, Nesland JM. Significant difference in p53 and p21 protein immunoreactivity in HPV 16 positive and HPV negative breast carcinomas. *Acta Oncol*. 1999; 38(7):931-8.

Hennig EM, Suo Z, Thoresen S, Holm R, Kvinnsland S, Nesland JM. Human papillomavirus 16 in breast cancer of women treated for high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). *Breast Cancer Res Treat*. 1999;53(2):121-35.

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

Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-58.

Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration; 2011.

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

Hildesheim A, Wang SS. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review. *Virus Res*. 2002;89(2):229-40.

Horvitz E, Breese J, Heckerman D, Hovel D, Rommelse K. The Lumiere Project: Bayesian User Modeling for Inferring the Goals and Needs of Software Users. In: *Fourteenth Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence*. 1998: Proceedings of the Fourteenth Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence; 1998 Jul 24-26; Madison (WI), United States of America. San Francisco: Morgan Kaufmann; 1998. p. 256-65.

Hossein R, Houshmand M. Diagnostic algorithm for identification of individuals with hereditary predisposition to breast cancer. *Lik Sprava*. 2008; (1-2):103-8.

Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I^2 index? *Psychol Methods*. 2006;11(2):193-206.

Hussain N, Hussain M, Naveed IA. An experience of fine needle aspiration cytology in diagnosis of breast cancer lesions at CMHGujranwalla. *Biomedica*. 2001; 17:37-40.

Iacono VJ, Cochran DL. State of the science on implant dentistry: a workshop developed using an evidence-based approach. *Int J Oral Maxillofac Implants*.2007;22 Suppl:7-10. Erratum in: *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2008;23(1):56.

INCA. [Internet] Ministério da Saúde: Atlas de mortalidade por cancer: taxas de mortalidade das 5 localizações primárias mais frequentes, ajustadas por idade, pela população mundial, por 100.000 mulheres, Brasil, entre 1979 e 2006. [Acesso em 2012 Ago 07]. Disponível em: <http://mortalidade.inca.gov.br>.

INCA. Estimativa 2012: Incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA, 2012. [Acesso em March 2012]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>.

Ioannidis JP. Interpretation of tests of heterogeneity and bias in meta-analysis. *J Eval Clin Pract*. 2008;14(5):951-7.

Irwig L, Tosteson AN, Gatsonis C, Lau J, Colditz G, Chalmers TC, Mosteller F. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests. *Ann Intern Med*. 1994;120(8):667-76.

Isci S, Ozturk C, Jones J, Otu HH. Pathway analysis of high-throughput biological data within a Bayesian network framework. *Bioinformatics*. 2011;27(12):1667-74.

Jelier R, Jenster G, Dorssers LC, van der Eijk CC, van Mulligen EM, Mons B, Kors JA. Co-occurrence based meta-analysis of scientific texts:

retrieving biological relationships between genes. *Bioinformatics*. 2005;21(9):2049-58.

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(4):225-49.

Jiang X, Barmada MM, Cooper GF, Becich MJ. A bayesian method for evaluating and discovering disease loci associations. *PLoS One* 2011; 6: e22075.

Joshi D, Buehring GC. Are viruses associated with human breast cancer? Scrutinizing the molecular evidence. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135(1):1-15.

Kahn CE Jr, Roberts LM, Shaffer KA, Haddawy P. Construction of a Bayesian network for mammographic diagnosis of breast cancer. *Comput Biol Med* 1997; 27: 19-29.

Kahn CE Jr, Roberts LM, Wang K, Jenks D, Haddawy P. Preliminary investigation of a Bayesian network for mammographic diagnosis of breast cancer. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care* 1995; 1: 208-12.

Kan CY, Iacopetta BJ, Lawson JS, Whitaker NJ. Identification of human papillomavirus DNA gene sequences in human breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(8):946-8.

Kelsey JL, Horn-Ross PL. Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev*. 1993;15(1):7-16.

Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol*.2001;2(3):133-40.

Khan K, Curtis CR, Ekwueme DU, Stokley S, Walker C, Roland K, Benard V, Saraiya M. Preventing cervical cancer : overviews of the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program and 2 US immunization programs. *Cancer*. 2008;113(10 Suppl):3004-12

Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005 20;97(14):1072-9.

Khan NA, Castillo A, Koriyama C, Kijima Y, Umekita Y, Ohi Y, Higashi M, Sagara Y, Yoshinaka H, Tsuji T, Natsugoe S, Douchi T, Eizuru Y, Akiba S. Human papillomavirus detected in female breast carcinomas in Japan. *Br J Cancer.* 2008; 99(3):408-14.

Kim DC, Yang CR, Wang X, Zhang B, Wu X, Gao J. Discovery of lung cancer pathways using Reverse Phase Protein Microarray and prior-knowledge based Bayesian networks. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011; 2011: 5543-6.

Kline JA, Novobilski AJ, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Derivation and validation of a Bayesian network to predict pretest probability of venous thromboembolism. *Ann Emerg Med.* 2005; 45(3):282-90.

Klinke DJ 2nd. Signal transduction networks in cancer: quantitative parameters influence network topology. *Cancer Res* 2010; 70: 1773-82.

Knottnerus JA, Muris JW. Assessment of the accuracy of diagnostic tests: the cross-sectional study. *J Clin Epidemiol* 2006; 56: 1118-28.

Knottnerus JA., editor. *The Evidence Base of Clinical Diagnostic.* London: BMJ Books; 2002.

Koller D, Friedman N. *Probabilistic graphical models: principles and techniques.* Cambridge: MIT Press; 2009.

Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(2):467-75.

Kroupis C, Markou A, Vourlidis N, Dionyssiou-Asteriou A, Lianidou ES. Presence of high-risk human papillomavirus sequences in breast

cancer tissues and association with histopathological characteristics. *Clin Biochem.* 2006; 39 (7): 727-31.

La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, Levi F. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol.* 2010; 21(6):1323-60.

Labrecque LG, Barnes DM, Fentiman IS, Griffin BE. Epstein-Barr virus in epithelial cell tumors: a breast cancer study. *Cancer Res.* 1995;55(1):39-45.

Lamb J, Anderson TJ, Dixon MJ, Levack PA. Role of fine needle aspiration cytology in breast cancer screening. *J Clin Pathol.* 1987; 40 (7):705-9.

Laming D, Warren R. Improving the detection of cancer in the screening of mammograms. *J Med Screen.* 2000; 7(1):24-30.

Langan D, Higgins JP, Gregory W, Sutton AJ. Graphical augmentations to the funnel plot assess the impact of additional evidence on a meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2012;65(5):511-9.

Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH - Summing up evidence: one answer is not always enough. *Lancet*, 1998;351:123-7.

Lawes CM, Tukuitonga CF, Scragg RK. The epidemiology of breast cancer in Pacific women in New Zealand. *N Z Med J.* 1999;112(1096):354-7.

Lawson JS, Glenn WK, Heng B, Ye Y, Tran B, Lutze-Mann L, Whitaker NJ. Koilocytes indicate a role for human papilloma virus in breast cancer. *Br J Cancer.* 2009; 101(8):1351-6.

Lawson JS, Günzburg WH, Whitaker NJ. Viruses and human breast cancer. *Future Microbiol.* 2006;1(1):33-51.

Lawson JS, Tran D, Rawlinson WD. From Bittner to Barr: a viral, diet and hormone breast cancer aetiology hypothesis. *Breast Cancer Res.* 2001;3(2):81-5.

Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, Brenner RJ, Bassett L, Berg W, Feig S, Hendrick E, Mendelson E, D'Orsi C, Sickles E, Burhenne LW. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol*. 2010;7(1):18-27.

Lee SM, Abbott PA. Bayesian networks for knowledge discovery in large datasets: basics for nurse researchers. *J Biomed Inform*. 2003;36(4-5):389-99.

Lee Y, Kim N, Cho KS, Kang SH, Kim DY, Jung YY, Kim JK. Bayesian classifier for predicting malignant renal cysts on MDCT: early clinical experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(2):W106-11.

Leeflang MM, Deeks JJ, Gatsonis C, Bossuyt PM; Cochrane Diagnostic Test Accuracy Working Group. Systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Ann Intern Med*. 2008;149(12):889-97.

Li N, Bi X, Zhang Y, Zhao P, Zheng T, Dai M. Human papillomavirus infection and sporadic breast carcinoma risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 126(2): 515-20.

Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128(4):927-35.

Li T, Lu ZM, Guo M, Wu QJ, Chen KN, Xing HP, Mei Q, Ke Y. p53 codon 72 polymorphism (C/G) and the risk of human papillomavirus-associated carcinomas in China. *Cancer*. 2002; 95(12):2571-6.

Lindel K, Forster A, Altermatt HJ, Greiner R, Gruber G. Breast cancer and human papillomavirus (HPV) infection: no evidence of a viral etiology in a group of Swiss women. *Breast*. 2007; 16(2):172-7.

Lipworth L. Epidemiology of breast cancer. *Eur J Cancer Prev*. 1995;4(1):7-30.

Liu Y, Klimberg VS, Andrews NR, Hicks CR, Peng H, Chiriva-Internati M, Henry-Tillman R, Hermonat PL. Human papillomavirus DNA is present in a subset of unselected breast cancers. *J Hum Virol.* 2001; 4(6):329-34.

Liu YI, Kamaya A, Desser TS, Rubin DL. A bayesian network for differentiating benign from malignant thyroid nodules using sonographic and demographic features. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(5):598-605.

Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, Olsson H, Borg A. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93(16):1215-23.

Luttrell SP. Partitioned mixture distribution: an adaptive bayesian network for low-level image processing. *IEE Proc Vision, Image Signal Process.* 1994; 141(4): 251-60.

Macaskill P. Empirical Bayes estimates generated in a hierarchical summary ROC analysis agreed closely with those of a full Bayesian analysis. *J Clin Epidemiol.* 2004;57(9):925-32.

Malur S, Wurdinger S, Moritz A, Michels W, Schneider A. Comparison of written reports of mammography, sonography and magnetic resonance mammography for preoperative evaluation of breast lesions, with special emphasis on magnetic resonance mammography. *Breast Cancer Res.* 2001; 3 (1):55-60.

Mammas IN, Sourvinos G, Zaravinos A, Spandidos DA. Vaccination against human papilloma virus (HPV): epidemiological evidence of HPV in non-genital cancers. *Pathol Oncol Res.* 2011;17(1):103-19.

Mant C, Hodgson S, Hobday R, D'Arrigo C, Cason J. A viral aetiology for breast cancer: time to re-examine the postulate. *Intervirol.* 2004;47(1):2-13.

Maskery SM, Hu H, Hooke J, Shriver CD, Liebman MN. A Bayesian derived network of breast pathology co-occurrence. *J Biomed Inform.* 2008;41(2):242-50.

Massad E. Métodos quantitativos em medicina. Barueri (SP): Manole; 2004.

McCall SA, Lichy JH, Bijwaard KE, Aguilera NS, Chu WS, Taubenberger JK. Epstein-Barr virus detection in ductal carcinoma of the breast. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(2):148-50.

Meads C, Ahmed I, Riley RD. A systematic review of breast cancer incidence risk prediction models with meta-analysis of their performance. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 132(2):365-77

Medeiros LR, Duarte CS, Rosa DD, Edelweiss MI, Edelweiss M, Silva FR, Winnikow EP, Simões Pires PD, Rosa MI. Accuracy of magnetic resonance in suspicious breast lesions: a systematic quantitative review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126(2):273-85.

Medeiros LR, Simoes PWA, Madeira K, Silva NC, Lumertz S, Rosa MI. Revisão Sistemática com enfoque na acurácia de testes diagnósticos. *ACM arq catarin med.* 2012.

Mendizabal-Ruiz AP, Morales JA, Ramírez-Jirano LJ, Padilla-Rosas M, Morán-Moguel MC, Montoya-Fuentes H. Low frequency of human papillomavirus DNA in breast cancer tissue. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 114(1):189-94.

Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266(5182):66-71.

Moayyedi P. Meta-analysis: Can we mix apples and oranges? *Am J Gastroenterol.* 2004;99(12):2297-301.

Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A, Meijer CJ, Muñoz N, Franceschi S; HPV Study Group. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2003;158(5):486-94.

Monk BJ, Tewari KS. The spectrum and clinical sequelae of human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol.* 2007;107(2 Suppl 1):S6-13.

Montironi R, Bartels PH, Thompson D, Scarpelli M, Hamilton PW. Prostatic intraepithelial neoplasia. Development of a Bayesian belief network for diagnosis and grading. *Anal Quant Cytol Histol.* 1994;16(2):101-12.

Montironi R, Bartels PH, Thompson D, Scarpelli M, Hamilton PW. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). Performance of Bayesian belief network for diagnosis and grading. *J Pathol.* 1995;177(2):153-62.

Montironi R, Whimster WF, Collan Y, Hamilton PW, Thompson D, Bartels PH. How to develop and use a Bayesian Belief Network. *J Clin Pathol.* 1996;49(3):194-201.

Morrison ML, McCluggage WG, Price GJ, Diamond J, Sheeran MR, Mulholland KM, Walsh MY, Montironi R, Bartels PH, Thompson D, Hamilton PW. Expert system support using a Bayesian belief network for the classification of endometrial hyperplasia. *J Pathol.* 2002;197(3):403-14.

Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med.* 1993;12(14):1293-316.

Naraynsingh V, Hariharan S, Dan D, Bhola S, Bhola S, Nagee K. Trends in breast cancer mortality in Trinidad and Tobago--a 35-year study. *Cancer Epidemiol.* 2010; 34(1):20-3.

Nassar SM. Tratamento de incerteza: Sistemas especialistas probabilísticos [Internet]. Florianópolis (SC): Universidade Federal de Santa Catarina; 2012. [atualizada em 2012 Jun; acesso em 2012 Jun 15]. Disponível em: http://www.inf.ufsc.br/~silvia/disciplinas/sep/material_didatico/Material_Didatico.pdf.

National Cancer Intitute (Unites States). Estimated new cases and deaths from breast cancer in the United States in 2012. [Internet]. [Acesso em March 2012]. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>.

Ngo L, Haddawy P, Krieger RA, Helwig J. Efficient temporal probabilistic reasoning via context-sensitive model construction. *Comput Biol Med* 1997; 27: 453-76.

Noble M, Bruening W, Uhl S, Schoelles K. Computer-aided detection mammography for breast cancer screening: systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2009; 279 (6):881-90.

Norsys Software Corporation. Netica™ Application Version 4.16. [Internet]. [Acesso em March 2012]. Disponível em: Available from: <http://www.norsys.com> Corporation.

Ong K, Koay ES, Putti TC. Detection of cutaneous HPV types 4 and 24 DNA sequences in breast carcinoma in Singaporean women of Asian ancestry. *Pathology*. 2009; 41(5):436-42.

Orun A, Aydin N. Variable optimisation of medical image data by the learning Bayesian Network reasoning. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:4554-7.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108.

Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118(12):3030-44.

Partridge JM, Hughes JP, Feng Q, Winer RL, Weaver BA, Xi LF, Stern ME, Lee SK, O'Reilly SF, Hawes SE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students. *J Infect Dis*. 2007 Oct 15;196(8):1128-36.

Pearl J. *Causality: Models, Reasoning and Inference*. United Kingdom: Cambridge University Press; 1998.

Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(10):991-6.

Pinheiro SP, Holmes MD, Pollak MN, Barbieri RL, Hankinson SE. Racial differences in premenopausal endogenous hormones. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(9):2147-53.

Pourret O, Naïm P, Marcot B. Bayesian networks: a practical guide to applications. Chichester: John Wiley & Sons; 2008.

Price GJ, McCluggage WG, Morrison M ML, McClean G, Venkatraman L, Diamond J, Bharucha H, Montironi R, Bartels PH, Thompson D, Hamilton PW. Computerized diagnostic decision support system for the classification of preinvasive cervical squamous lesions. *Hum Pathol*. 2003;34(11):1193-203.

Proskin HM, Jeffcoat RL, Catlin A, Campbell J, Jeffcoat MK. A meta-analytic approach to determine the state of the science on implant dentistry. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007;22 Suppl:11-8. Erratum in: *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2008;23(1):56.

Ramani AK, Bunescu RC, Mooney RJ, Marcotte EM. Consolidating the set of known human protein-protein interactions in preparation for large-scale mapping of the human interactome. *Genome Biol*. 2005;6(5):R40.

Rambau PF, Chalya PL, Manyama MM, Jackson KJ. Pathological features of Breast Cancer seen in Northwestern Tanzania: a nine years retrospective study. *BMC Res Notes*. 2011; 4:214.

Ramesh AN, Kambhampati C, Monson JR, Drew PJ. Artificial intelligence in medicine. *Ann R Coll Surg Engl*. 2004; 86(5):334-8.

Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2005; 58: 982-90.

Reitsma JB, Rutjes AWS, Whiting P, Vlassov VV, Leeflang MMG, Deeks JJ., Chapter 9: Assessing methodological quality. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0.0*. The Cochrane Collaboration; 2009.

Ribeiro-Silva A. Core biopsy: uma técnica confiável para o diagnóstico histopatológico do câncer de mama?. *J Bras Patol Med Lab*. 2012; 48(1):8-9.

Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, Coutlée F, Franco EL. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(6):485-90.

Rosa MI, Medeiros LR, Rosa DD, Bozzeti MC, Silva FR, Silva BR. Papilomavírus Humano e neoplasia cervical. *Cad Saude Publica.* 2009;25(5):953-64.

Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 1994;139(8):819-35.

Rouprêt M, Hupertan V, Yates DR, Comperat E, Catto JW, Meuth M, Lackmichi A, Ricci S, Lacave R, Gattegno B, Richard F, Hamdy FC, Cussenot O. A comparison of the performance of microsatellite and methylation urine analysis for predicting the recurrence of urothelial cell carcinoma, and definition of a set of markers by Bayesian network analysis. *BJU Int.* 2008;101(11):1448-53.

Rutter CM, Gatsonis CA. A hierarchical regression approach to meta-analysis of diagnostic test accuracy evaluations. *Stat Med.* 2001;20(19):2865-84.

Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine—How to Practice and Teach EBM.* New York: Churchill Livingstone; 1997.

Salanti G, Dias S, Welton NJ, Ades AE, Golfinopoulos V, Kyrgiou M, Mauri D, Ioannidis JP. Evaluating novel agent effects in multiple-treatments meta-regression. *Stat Med.* 2010 Oct 15;29(23):2369-83.

Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, Helbich T, Heywang-Köbrunner SH, Kaiser WA, Kerin MJ, Mansel RE, Marotti L, Martincich L, Mauriac L, Meijers-Heijboer H, Orecchia R, Panizza P, Ponti A, Purushotham AD, Regitnig P, Del Turco MR, Thibault F, Wilson R. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2010;46(8):1296-316.

Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer*. 2009;4:8.

Shin HR, Boniol M, Joubert C, Hery C, Haukka J, Autier P, Nishino Y, Sobue T, Chen CJ, You SL, Ahn SH, Jung KW, Law SC, Mang O, Chia KS. Secular trends in breast cancer mortality in five East Asian populations: Hong Kong, Japan, Korea, Singapore and Taiwan. *Cancer Sci*. 2010;101(5):1241-6.

Silva Jr RG, da Silva BB. No evidence for an association of human papillomavirus and breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 125(1):261-4.

Simon S, Bines J, Barrios C, Nunes J, Gomes E, Pacheco F, Gomes AS, Segalla J, Crocamo-Costa S, Gimenes D, van Eyll B, Queiroz Q, Borges G, Dal Lago L, Vasconcellos C. Clinical characteristics and outcome of treatment of Brazilian women with breast cancer treated at public and private institutions The Amazone Project of the Brazilian Breast Cancer Study Group (GBECAM). *Cancer Res* 2009; 69 (24 Suppl): Abstract nr3082.

Smith WP, Doctor J, Meyer J, Kalet IJ, Phillips MH. A decision aid for intensity-modulated radiation-therapy plan selection in prostate cancer based on a prognostic Bayesian network and a Markov model. *Artif Intell Med*. 2009;46(2):119-30.

Sousa FS, Hummel AD, Maciel RF, Cohrs FM, Falcão AE, Teixeira F, Baptista R, Mancini F, da Costa TM, Alves D, Pisa IT. Application of the intelligent techniques in transplantation databases: a review of articles published in 2009 and 2010. *Transplant Proc*. 2011;43 (4):1340-2.

Sousa MR, Ribeiro AP. Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(3):241-51.

Srinivas S, Breese J. IDEAL: a software package for analysis of influence diagrams. *Uncertain Artif Intell*. 1990; 1990: 212-19.

Stajduhar I, Dalbelo-Basić B, Bogunović N. Impact of censoring on learning Bayesian networks in survival modelling. *Artif Intell Med*. 2009;47(3):199-217.

Stefanini FM, Coradini D, Biganzoli E. Conditional independence relations among biological markers may improve clinical decision as in the case of triple negative breast cancers. *BMC Bioinformatics* 2009; 10 Suppl 12: S13.

Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 1988; 240(4857):1285-93.

Taroni F, Aitken C, Garbolino P, Biedermann A. *Bayesian Networks and probabilistic inference in forensic science*. Chichester: Wiley; 2006.

Taylor P, Potts HW. Computer aids and human second reading as interventions in screening mammography: two systematic reviews to compare effects on cancer detection and recall rate. *Eur J Cancer*. 2008; 44(6):798-807.

Teo IA, Shaunak S. PCR in situ: aspects which reduce amplification and generate false-positive results. *Histochem J*. 1995; 27(9):660-9.

The Cochrane Collaboration [Internet]. [Acesso em March 2012]. Disponível em: <http://www.cochrane.org/>

The Cochrane Collaboration. The Nordic Cochrane Centre (Copenhagen). Review Manager (RevMan) Version 5.0. [Internet]. [Acesso em March 2012]. Disponível em: <http://ims.cochrane.org/revman>.

Tsai JH, Hsu CS, Tsai CH, Su JM, Liu YT, Cheng MH, Wei JC, Chen FL, Yang CC. Relationship between viral factors, axillary lymph node status and survival in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007; 133(1):13-21.

University of Pittsburgh Decision Systems Laboratory. GENie. [Internet]. [Acesso em March 2012]. Disponível em: <http://www.sis.pitt.edu/~dsl/>.

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-9.

Walker AJ, Cross SS, Harrison RF. Visualisation of biomedical datasets by use of growing cell structure networks: a novel diagnostic classification technique. *Lancet* 1999; 354: 1518-21.

Ward E, Jemal A, Cokkinides V, Singh GK, Cardinez C, Ghafoor A, Thun M. Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status. *CA Cancer J Clin.* 2004;54(2):78-93.

Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:25.

Whiting PF, Sterne JA, Westwood ME, Bachmann LM, Harbord R, Egger M, Deeks JJ. Graphical presentation of diagnostic information. *BMC Med Res Methodol.* 2008;8:20.

Whiting PF, Weswood ME, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PN, Kleijnen J. Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6:9.

WHO Mortality Database [Internet]. WHO 2011[Acesso em 2012 Ago 07].
Disponível em:
<http://www.who.int/whosis/mort/download/en/index.html>

Widschwendter A, Brunhuber T, Wiedemair A, Mueller-Holzner E, Marth C. Detection of human papillomavirus DNA in breast cancer of patients with cervical cancer history. *J Clin Virol.* 2004; 31(4):292-7.

Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003 Feb 1;157(3):218-26.

Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378(6559):789-92.

Wrede D, Luqmani YA, Coombes RC, Vousden KH. Absence of HPV 16 and 18 DNA in breast cancer. *Br J Cancer*. 1992; 65(6):891-4.

Wren JD, Garner HR. Shared relationship analysis: ranking set cohesion and commonalities within a literature-derived relationship network. *Bioinformatics*. 2004;20(2):191-8.

Wrensch M, Chew T, Farren G, Barlow J, Belli F, Clarke C, Erdmann CA, Lee M, Moghadassi M, Peskin-Mentzer R, Quesenberry CP Jr, Souders-Mason V, Spence L, Suzuki M, Gould M. Risk factors for breast cancer in a population with high incidence rates. *Breast Cancer Res*. 2003;5(4):R88-102.

Wünsch Filho V, Moncau JE. Cancer mortality in Brazil 1980-1995: regional patterns and time trends. *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48(3):250-7.

Yasmeen A, Bismar TA, Dekhil H, Ricciardi R, Kassab A, Gambacorti-Passerini C, Al Moustafa AE. ErbB-2 receptor cooperates with E6/E7 oncoproteins of HPV type 16 in breast tumorigenesis. *Cell Cycle*. 2007 Dec 1;6(23):2939-43.

Yavuzer D, Salepci T, Karadayi N, Baloglu H, Kucukodaci Z. Human papillomavirus is not associated with breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 122(3):899-900.

Yip CH, Smith RA, Anderson BO, Miller AB, Thomas DB, Ang ES, Caffarella RS, Corbex M, Kreps GL, McTiernan A; Breast Health Global Initiative Early Detection Panel. Guideline implementation for breast healthcare in low- and middle-income countries: early detection resource allocation. *Cancer*. 2008; 113 (8Suppl):2244-56.

Yu Y, Morimoto T, Sasa M, Okazaki K, Harada Y, Fujiwara T, Irie Y, Takahashi E, Tanigami A, Izumi K. HPV33 DNA in premalignant and malignant breast lesions in Chinese and Japanese populations. *Anticancer Res*. 1999; 19(6B):5057-61.

Yu Y, Morimoto T, Sasa M, Okazaki K, Harada Y, Fujiwara T, Irie Y, Takahashi E, Tanigami A, Izumi K. Human papillomavirus type 33 DNA in breast cancer in Chinese. *Breast Cancer*. 2000; 7(1):33-6.

Yuan Y, Giger ML, Li H, Bhooshan N, Sennett CA. Multimodality computer-aided breast cancer diagnosis with FFDM and DCE-MRI. *Acad Radiol* 2010; 17: 1158-67.

Zamora J, Abairra V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6: 31.

Zhang Q, Cao Y, Li Y, Zhu Y, Sun SS, Guo D. A sub-space greedy search method for efficient Bayesian Network inference. *Comput Biol Med* 2011; 41: 763-70.

Zhao D, Weng C. Combining PubMed knowledge and EHR data to develop a weighted bayesian network for pancreatic cancer prediction. *J Biomed Inform*. 2011;44(5):859-68.

Zhou XH, Obuchowski N, Mc Clish D. *Statistical methods in diagnostic medicine*. New York: Wiley; 2002.

Zur Hausen H. *Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application*. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2(5):342-50.

APÊNDICES

APÊNDICE A – ROTEIRO PARA COLETA DE DADOS (ARTIGO 1)

Fator em estudo: Redes Bayesianas

1. Título do estudo:

2. Autores:

3. Ano:

Elegibilidade

4. Estudo incluído:

() Sim () Não

Se excluído, descrever o motivo:

Detalhamento do estudo

5. Desenho do estudo:

() Coorte prospectiva () Coorte retrospectiva

() Transversal () Caso-controle

() Outro – Especifique:

Em caso de dúvida, descrever como os dados foram obtidos:

Participantes

6. Local onde o estudo foi realizado:

7. Como os pacientes foram recrutados:

8. Quantidade de pacientes (total e em cada grupo):

9. Idade (total e em cada grupo):

10. Grupo étnico (total e em cada grupo):

11. Características sociodemográficas:

12. Realização da biópsia em todos os indivíduos:

() Sim () Não

13. Critérios de inclusão e exclusão dos pacientes:

14. Perdas de pacientes:

() Sim () Não

Se sim, descrever (como e por que):

15. Desfecho:

16. Resultado da Rede Bayesiana para cada desfecho, ou, quantidade de verdadeiros positivos, verdadeiros negativos, falsos positivos e falsos negativos a Rede Bayesiana apresentou para tumores benignos e malignos da mama (preencher a tabela a seguir):

Rede Bayesiana	Biópsia	
	Positiva (Maligno)	Negativa (Benigno)
Positiva (Maligno)		
Negativa (Benigno)		

17. Conclusões do estudo ?

Informações da Rede Bayesiana

18. Descrever os *softwares* utilizados:

a. Parte qualitativa

19. Quantidade de nó(s) de saída:

20. Descrição do(s) nó(s) de saída:

21. Quantidade de nó(s) de entrada:

22. Descrição do(s) nó(s) de entrada:

b. Parte quantitativa

23. Descrever como as probabilidades foram obtidas:

APÊNDICE B – CHECKLIST DO QUADAS

1. Amostra representativa
() Positivo (sem viés) () Negativo (com viés) () Informação insuficiente
2. Teste de referência aceitável
() Positivo (sem viés) () Negativo (com viés) () Informação insuficiente
3. Demora entre os testes aceitável
() Positivo (sem viés) () Negativo (com viés) () Informação insuficiente
4. Verificação parcial evitada
() Positivo (sem viés) () Negativo (com viés) () Informação insuficiente
5. Verificação diferencial evitada
() Positivo (sem viés) () Negativo (com viés) () Informação insuficiente
6. Incorporação evitada
() Positivo (sem viés) () Negativo (com viés) () Informação insuficiente
7. Resultados do padrão de referência cegados
() Positivo (sem viés) () Negativo (com viés) () Informação insuficiente
8. Resultado do padrão avaliado cegado
() Positivo (sem viés) () Negativo (com viés) () Informação insuficiente
9. Informação clínica relevante
() Positivo (sem viés) () Negativo (com viés) () Informação insuficiente
10. Relato dos resultados não interpretáveis
() Positivo (sem viés) () Negativo (com viés) () Informação insuficiente
11. Explicação dos indivíduos retirados
() Positivo (sem viés) () Negativo (com viés) () Informação insuficiente

APÊNDICE C – ROTEIRO PARA COLETA DE DADOS (ARTIGO 2)

Fator em estudo: Prevalência de HPV no Câncer de Mama

1. Título do estudo:

2. Autores:

3. Ano:

Elegibilidade

4. Incluído:

() Sim () Não

Se excluído, descrever o motivo:

Detalhamento do estudo

5. Desenho do estudo:

() Coorte prospectiva () Coorte retrospectiva

() Transversal () Caso-controle

() Outro – Especifique:

Em caso de dúvida, descrever como os dados foram obtidos:

Participantes

6. Local onde o estudo foi realizado:

7. Como os pacientes foram recrutados:

8. Quantidade de pacientes (total e em cada grupo):

9. Idade (total e em cada grupo):

10. Grupo étnico (total e em cada grupo):

11. Características sociodemográficas:

12. O PCR foi usado em todos os indivíduos:

Sim Não

13. Critérios de inclusão e exclusão dos pacientes:

14. Perdas de pacientes:

Sim Não

Se sim, descrever (como e por que):

Desfecho:

15. Resultado da presença de HPV no Câncer de Mama

HPV	Descrição	
	Ca ⁺	Ca ⁻
Positivo		
Negativo		

16. Conclusão do estudo ?

18. Sub-tipo(s) de HPV-DNA (total e por grupo)

19. Primer(s) utilizado(s):