

KRISTIAN MADEIRA

**IMPORTÂNCIA DA HETEROGENEIDADE EM META-
ANÁLISES E ACURÁCIA DA MESOTELINA NO
DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE OVÁRIO**

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
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

M181i Madeira, Kristian.

Importância da heterogeneidade em meta-análise e acurácia da mesotelina no diagnóstico de câncer de ovário / Kristian Madeira ; orientadora : Maria Inês da Rosa. – Criciúma, SC : Ed. do Autor, 2015.

99 p. : il. ; 21 cm.

Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2015.

1. Pesquisa médica. 2. Ovários – Câncer – Diagnóstico - Pesquisa. 3. Ovários – Tumores – Diagnóstico - Pesquisa. 4. Mesotelina. 5. Marcador tumoral. I. Título.

CDD 22. ed. 610.7

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla – CRB 14/1101
Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC



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 pelo candidato **Kristian Madeira** sob o título **“IMPORTÂNCIA DA HETEROGENEIDADE EM METANÁLISES: ACURÁCIA DA MESOTELINA NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE OVÁRIO”**, 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 argüido o candidato, os membros são de parecer pela **“APROVAÇÃO”**.

Criciúma, SC, 03 de dezembro de 2015.

Prof.ª Dr.ª PATRÍCIA FERNANDA SCHUCK
Membro Relator - UNESC

Prof. Dr. WILLIANS CASSIANO LONGEN
Membro Externo - UNESC

Prof. Dr. ÁLVARO VIGO
Membro Externo - UFRGS

Prof.ª Dr.ª STELA MARIS DE JESUS CASTRO
Membro Externo - UFRGS

Prof.ª Dr.ª Maria Inês da Rosa
Orientadora

Prof. Dr. Claudio Teodoro de Souza
Coordenador do PPGCS

INFORMAÇÕES

Esta tese foi elaborada seguindo o estilo Vancouver e será apresentada no formato tradicional.

Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Epidemiologia (LABEPI) do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).

Ao grande Mestre Paulo Rômulo de Oliveira Frota
(*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me concedido a vida e permitido que eu pudesse cursar de maneira proveitosa quatro anos de formação em pesquisa na área da saúde, aplicando fortemente conceitos de Estatística (Bioestatística), área da matemática no qual tenho enorme carinho.

Agradeço todo o apoio da minha família durante esse processo de formação, em especial a minha esposa, Sabrina, que compreendeu pacientemente minha ausência para me dedicar a esse trabalho, e que, durante esse tempo deu a luz à nossa filha, Amanda.

No âmbito acadêmico tive a convivência com profissionais e estudantes competentes que me incentivaram e contribuíram com suas experiências para que eu pudesse refletir e prosseguir firme nesse projeto. Essas pessoas foram importantes tanto no trabalho quanto no laboratório: Priscyla Waleska Targino de Azevedo Simões, Ana Paula Panatto, Patricia Duarte Simões Pires, Sueli Lummertz Souza, Rafaela Maria Diniz, Luisa Trajano Tomasi, Carla Sasso Simon, Eduardo Ronconi Dondossola, Maria Cecilia Manenti Alexandre, Everton Simon Possamai Della, Geraldo Doneda da Silva, Josmar Luiz Perucchi, Vilson Schambeck, Maria Eduarda Fernandes dos Reis, Tamy Colonetti, Luis Taddeo Filho, Renan Boeira Rocha, Willian Etchandy Lima, Ana Lucia Camargo Soares Fagundes, Patricia Mariano, Alisson Madalena Fogaça, Samuel Cesconetto, Bruno Rosa Silva, Ana Cristina Lacerda Macedo, João Carlos Gonçalves, Belise Evangelista e demais colegas.

Agradeço em especial ao apoio dos meus bolsistas de iniciação científica, alunos, orientandos e monitores, Amanda Zampolli Feltrin, Gabriele da Silveira Prestes, Bruna Fernandes de Farias, Ederson Macedo de Oliveira da Silva, José Silvestre Correia, Leticia Burato Wessler, Samanta Motta Ribeiro, Helen Dominik Cattaneo e Allan Serra Braga Bugyi.

Agradeço ao apoio de meus amigos, em especial ao estatístico Antônio Fernando Nocetti Bahia, ao matemático Luiz Renê Ferreira e ao professor José Nilton dos Santos.

Agradeço a todos os professores que contribuíram com seus conhecimentos para a minha formação, em especial quem acompanhou todo o meu processo evolutivo, minha orientadora, Maria Inês da Rosa. Por fim, agradeço à Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), instituição que atuo como docente e onde realizei toda minha formação acadêmica, contando com excelentes profissionais.

“O matemático, realizado ao longo de seu fluxo de símbolos, que é aparentemente puramente verdades formais, ainda pode alcançar resultados de infinita importância para a nossa descrição do universo físico.”

Karl Pearson

RESUMO

O câncer de ovário é a principal causa de morte por doenças malignas ginecológicas, uma vez que seu diagnóstico é geralmente tardio. O estudo de biomarcadores é uma alternativa para o seu diagnóstico precoce. Dentre os biomarcadores em estudo, apresenta-se a mesotelina, que é uma proteína encontrada no soro sanguíneo e na urina. Para se obter maiores evidências sobre este e outros temas da área da saúde, procede-se a realização de Revisões Sistemáticas. Revisões sistemáticas associadas à meta-análise são métodos de pesquisa que apresentam maior evidência sobre alguma questão clínica. No entanto, para a realização de inferências deve-se levar em conta a heterogeneidade existente entre os estudos. As estatísticas de heterogeneidade em uma meta-análise devem ser avaliadas para que não sejam produzidas falsas evidências sobre temáticas em saúde. O objetivo do presente estudo foi investigar meta-análises de risco ou tratamento publicadas com alta heterogeneidade e avaliar a acurácia da mesotelina como um biomarcador para o câncer de ovário. Foi realizada uma busca exaustiva de artigos científicos publicados no ano de 2012 que tiveram efeitos significativos e alta heterogeneidade, bem como uma busca de artigos científicos publicados entre janeiro de 1990 e junho de 2015 sobre a mesotelina como biomarcador para câncer de ovário. Para a realização da revisão sistemática quantitativa, os estudos deveriam ter medido os níveis de mesotelina no plasma sanguíneo em pelo menos dois diagnósticos histológicos: câncer de ovário (câncer de ovário ou limítrofe) *versus* ovário benigno ou normal. A qualidade dos estudos foi avaliada de acordo com a análise QUADAS-2. A análise estatística foi realizada usando-se os programas estatísticos *Stata* 11.0, *Meta-Disc*® 1.4 e *RevMan* 5.2. Foi encontrado apenas um estudo com alta heterogeneidade e significância estatística. A hipótese da causa da heterogeneidade foi a reunião de estudos metodologicamente distintos. Após a reanálise dos dados do artigo original, os resultados iniciais perderam a significância estatística e a heterogeneidade foi reduzida para níveis não importantes. Quanto à mesotelina, doze estudos foram analisados, que incluíram 1.561 mulheres. A sensibilidade agrupada foi de 0,62 (IC 95 % 0,58-0,66) e a especificidade foi de 0,94 (IC 95 % 0,92-0,95). A razão de chances diagnóstica foi 38,92 (IC 95 % 17,82-84,99). Portanto, nossa revisão sistemática mostrou que a mesotelina não pode servir como um biomarcador isolado para o câncer de ovário e

que as estatísticas de heterogeneidade devem ser cuidadosamente avaliadas por pesquisadores que publicam meta-análises.

Palavras-chave: Biomarcador; Heterogeneidade; Mesotelina; Meta-Análise; Tumores de Ovário.

ABSTRACT

The ovary cancer is the main reason for gynecological malicious disease, since its diagnostic is usually late. The study of biomarkers is an alternative for its early diagnostic. Among the biomarkers on study, comes up the mesothelin, that is a protein which is found in the serum and urine. To obtain more evidences about this matter and other medicine subjects, the Systematic Review takes place. Systematic Reviews associated to metanalysis are scientific methods that present higher evidence over some clinical question. However, to make inferences one should take into account the existing heterogeneity among studies. The heterogeneity statistics in a metanalysis should be evaluated to avoid the production of false evidences about Health matters. The objective of the current study was to investigate the metanalysis about risk or treatments, published with high heterogeneity, just as much to evaluate the accuracy of mesothelin as a biomarker for the ovary cancer. A exhaustive search was performed of scientific papers published in the year of 2012 which had significant effects and high heterogeneity, just like a search of scientific papers published between January of 1990 and June of 2015 about the mesothelin as a biomarker for the ovary cancer. To perform the quantitative systematic review, the studies should had measured the levels of mesothelin in the serum in at least two histological diagnostics: ovary cancer (ovary cancer or neighboring ones) versus beneficial or normal ovary. The quality of the studies was evaluated accordingly the QUADAS-2 analysis. The statistical analysis was performed using the statistical programs Stata 11.0, Meta-Disc® 1.4 and RevMan 5.2. It was found just one study with high heterogeneity and statistical significance. The heterogeneity's cause was the reunion of distinct methodological studies. After the reanalysis of the data from the main paper, the initial results lost statistical significance and the heterogeneity was reduced to not so important levels. In what refers to the mesothelin, twelve studies were analysed, which included 1.561 women. The pooled sensibility was 0.62 (CI 95 % 0.58-0.66) and the specificity was 0.94 (CI 95 % 0.92-0.95). The Diagnostic Odds Ratio was 38.92 (CI 95 % 17.82-84.99). Thenceforth, our systematic review showed that the mesothelin cannot suit as an isolated biomaker for the ovary cancer, and that the heterogeneity statistics should be carefully evaluated by researchers that disclose metanalysis.

Keywords: Biomarker; Heterogeneity; Mesothelin; Metanalysis; Ovary Tumors.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Seleção dos estudos: análise da heterogeneidade. Elaborado pelo autor.....	63
Figura 2 - Drospirenona contra levonorgestrel. Adaptado de Martinez et al. (2012).	65
Figura 3 - Drospirenona contra levonorgestrel: estudos incluídos I. Adaptado de Martinez et al. (2012).	66
Figura 4 - Drospirenona contra levonorgestrel: estudos incluídos II. Adaptado de Martinez et al. (2012).	66
Figura 5 - Drosperinona versus levonogestrel: estudos de coorte. Dados de Martinez et al., 2012.	67
Figura 6 - Drosperinona versus levonogestrel: estudos de caso-controle aninhados em uma coorte. Dados de Martinez et al., 2012.	67
Figura 7 - Desogestrel contra levonorgestrel: estudos de coorte. Adaptado de Martinez et al. (2012).	67
Figura 8 - Desogestrel contra levonorgestrel: estudos incluídos. Adaptado de Martinez et al. (2012).	68
Figura 9 - Seleção de estudos. Fonte: Elaborado pelo autor.	69
Figura 10 - Resultado da aplicação do QUADAS 2 por estudo. Elaborado pelo autor.	71
Figura 11 - Gráfico de funil. Elaborado pelo autor.	72
Figura 12 - Sensibilidade da mesotelina para diagnóstico do câncer de ovário. Elaborado pelo autor	74
Figura 13 - Especificidade da mesotelina para diagnóstico do câncer de ovário. Elaborado pelo autor.	75
Figura 14 - Curva ROC relacionando sensibilidade e 1 – especificidade da mesotelina. Elaborado pelo autor.	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores para interpretação da estatística I^2 de Hinggin	43
Tabela 2 - Características dos estudos primários incluídos	70
Tabela 3 - Tabela de contingência para mesotelina em cânceres de ovário	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHC	Anticoncepcionais Hormonais Combinados
AND	Operador Lógico E (do inglês <i>and</i>)
AOC	Anticoncepcionais Orais Combinados
AUC	Área sob à curva (do inglês <i>Area Under Curve</i>)
BIOSIS	Resumos Biológicos (do inglês <i>Biological Abstracts</i>)
BRCA1	Câncer de Mama 1 (do inglês <i>Breast Cancer 1</i>)
BRCA2	Câncer de Mama 2 (do inglês <i>Breast Cancer 2</i>)
CA125	Antígeno do Câncer 125 (do inglês <i>Cancer Antigen 125</i>)
Cochran	Registo Central Cochran de Estudos Controlados Razão de Chances Diagnóstica (do inglês <i>Diagnostic Odds Ratio</i>)
DOR	Ensaio Imunoenzimático (do inglês <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)
ELISA	Banco de Dados Médicos <i>Excerpta</i> (do inglês <i>Excerpta Medical Database</i>)
Embase	
FIGO	Federação Internacional de Obstetrícia e Ginecologia (do inglês <i>Federation International of Gynecology and Obstetrics</i>)
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
HE4	Proteína Epidídimo Humana 4 (do inglês <i>Human Epididymis Protein 4</i>)
IBCSA	Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde
IC	Intervalo de Confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LILACS	
Ln	Logaritmo Natural ou Neperiano
MBE	Medicina Baseada em Evidências
Medline	Análise da Literatura Médica e Sistema de Recuperação Online (do inglês <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>)
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Operador Lógico OU (do inglês <i>or</i>)

OVCAR	
-3	Carcinoma de Ovário 3 (do inglês <i>Ovarian Carcinoma 3</i>)
PRISMA	Declaração no registro de estudos de Revisões Sistemáticas e
A	meta-análise
PROSPE	
RO	Registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas
QUADA	Avaliação da qualidade de precisão diagnóstica 2 (do inglês
S 2	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy 2</i>)
MUC 16	Mucina 16
RevMan	Gerenciador de Revisões (do inglês <i>Review Manager</i>)
ROC	Característica de Operação do Receptor (do inglês <i>Receiver Operating Characteristic</i>)
RR	Risco Relativo
RS	Revisão Sistemática
SciELO	Livraria Científica Eletrônica <i>Online</i> (do inglês <i>Scientific Electronic Library Online</i>)
Scopus	<i>SciVerse Scopus</i>
SE	Erro Padrão (do inglês <i>Standard Error</i>)
SROC	Característica de Operação do Receptor Sumarizada (<i>Summary Receiver Operating Characteristic</i>)
TEV	Tromboembolismo Venoso
VN	Verdadeiro Negativo
VP	Verdadeiro Positivo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	33
1.1 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS	33
1.2 META-ANÁLISE	34
1.2.1 Definição de Heterogeneidade	35
1.2.2 A Estatística Q de Cochran	39
1.2.3 Índice I^2 de Higgins	41
1.2.4 Estratégias para Lidar com a Heterogeneidade	46
1.3 TUMOR DE OVÁRIO.....	48
1.4 BIOMARCADORES PARA O DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE OVÁRIO	49
1.4.1 Mesotelina	51
2 OBJETIVOS.....	53
2.1 GERAL	53
2.2 ESPECÍFICOS	53
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	54
3.1 ETAPA 1	54
3.1.1 Estratégia de busca.....	54
3.1.2 Estratégia de busca no MEDLINE (PubMed)	55
3.1.3 Critérios de seleção dos estudos	55
3.1.4 Critérios de inclusão dos estudos	55
3.1.5 Critérios de exclusão dos estudos.....	55
3.1.6 Análise Estatística	55
3.2 ETAPA 2.....	56
3.2.1 Estratégias de busca	56
3.2.2 Estratégia de busca no MEDLINE (PubMed)	56
3.2.3 Estratégia de busca no EMBASE.....	57
3.2.4 Estratégia de busca na Cochran Library e LILACS.....	57
3.2.5 Critérios de seleção dos estudos	57
3.2.6 Critérios de inclusão dos estudos	58
3.2.7 Critérios de exclusão dos estudos.....	58
3.2.8 Tipos de participantes.....	58
3.2.8.1 Critérios de inclusão.....	58
3.2.9 Avaliação de qualidade dos estudos.....	58
3.2.10 Análise estatística	59
4 RESULTADOS.....	61
4.1 ETAPA 1	61
4.2 ETAPA 2.....	68
5 DISCUSSÃO.....	77

6 CONCLUSÃO.....	81
REFERÊNCIAS.....	82
APÊNDICE.....	92
APÊNDICE A - TABELA DE CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS INVESTIGADOS NA ETAPA 1: PARTE I	
.....	93

1 INTRODUÇÃO

Essa tese aprofunda a discussão da importância da heterogeneidade nas meta-análises, salientando que nas diagnósticas a heterogeneidade sempre estará presente, enquanto que nas de enfoque terapêutico e estimativas de risco, não se pode realizá-la quando for detectada heterogeneidade substancial, pois as inferências terão vieses importantes. Para isso, essa tese foi desenvolvida em duas etapas: (1) avaliação da importância da heterogeneidade nas meta-análises com enfoque de risco ou tratamento; e (2) realização de uma revisão sistemática (RS) e meta-análise com enfoque diagnóstico sobre a acurácia de um biomarcador (mesotelina) no diagnóstico do câncer de ovário, com uma pressuposta heterogeneidade.

1.1 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A necessidade de se obter informações válidas relativas a aspectos como prevenção, diagnóstico, tratamento ou prognóstico, a desatualização de fontes tradicionais de consulta - como livros-texto - e a disparidade entre as habilidades de diagnóstico e tratamento, serviram de cenário para que na década de noventa, surgisse a medicina baseada em evidências (MBE) (Guimarães, 2009).

Conforme Rosner (2012), o termo MBE foi introduzido para denotar a aplicação de um tratamento que tenha sido comprovado e testado de maneira rigorosa ao ponto de tornar-se o estado da arte em determinado tema. A MBE tornou-se factível, entre outros motivos, de um lado pelo desenvolvimento de estratégias para uma busca e avaliação das evidências, e de outro, pela criação das RS de intervenções em saúde (Guimarães, 2009).

A RS é um tipo de estudo secundário que responde a uma pergunta claramente formulada, reunindo os resultados de estudos primários. Utiliza métodos sistemáticos para a seleção de estudos, visando à minimização de vieses, proporcionando assim, resultados confiáveis, os quais poderão servir para a tomada de decisão ou para a obtenção de conclusões mais seguras sobre o problema em estudo (Higgins e Green, 2008; Guimarães, 2009). De acordo com Egger et al. (2001), as etapas necessárias para a elaboração de uma RS são: “1) formular a questão de revisão; 2) definir os critérios de inclusão e exclusão; 3) preparar e rodar a estratégia de busca; 4) selecionar os estudos que ajudam a responder a questão de revisão; 5) avaliar a qualidade metodológica desses estudos;

6) extrair os dados dos estudos selecionados; 7) analisar os dados obtidos; e 8) interpretar os resultados”. As RS’s normalmente são realizadas para buscar mais evidências sobre intervenções, tratamentos ou diagnósticos podendo gerar dados para a realização de uma meta-análise (Medeiros, 2003).

A meta-análise é definida como a combinação dos resultados de dois ou mais estudos primários realizados separadamente obtidos a partir da realização de uma RS. Esse tipo de análise fornece o aumento do poder e da precisão estatística para a evidência encontrada a partir da reunião dos resultados de estudos primários (Higgins e Green, 2008).

Os estudos incluídos para a realização de uma meta-análise podem apresentar algum tipo de heterogeneidade, que se existente, não poderá ser ignorada, sob pena de se produzir uma falsa evidência como resposta ao problema de pesquisa em questão. Ressalta-se que em meta-análises diagnósticas a heterogeneidade sempre estará presente (Macaskill et al., 2010), enquanto que nas de enfoque terapêutico e estimativas de risco, caso ela seja detectada, a meta-análise poderá ficar comprometida (Higgins e Green, 2008).

1.2 META-ANÁLISE

A base estatística da meta-análise remonta ao século XVII quando em astronomia e geodésia a intuição e a experiência sugeriram que combinações de dados poderiam ser melhores do que as tentativas de escolher entre eles. Em 1904, o matemático distinto Karl Pearson, foi provavelmente o primeiro investigador a relatar a utilização de técnicas formais para combinar dados de diferentes estudos. A justificativa para estudos de agrupamento apresentada por Pearson no seu trabalho sobre o efeito preventivo de inoculações de soro contra a febre entérica ainda é uma das principais razões para a realização de meta-análise (Egger et al., 2001).

A meta-análise é uma análise estatística que objetiva combinar resultados de estudos individuais suficientemente semelhantes para a obtenção de uma estimativa quantitativa de uma determinada medida de efeito sumário. Os estudos com amostras maiores normalmente apresentam maior peso no cálculo da medida-resumo pois tendem a ser mais homogêneos. Podem ser combinados, em uma meta-análise, estudos de intervenção, diagnóstico, risco ou observacionais (Coutinho e Braga, 2009; Fletcher et al., 2014).

Os métodos/medidas de efeito utilizados na meta-análise são extensões dos métodos/medidas de efeito utilizados nos estudos

primários. Estes são empregados para tratar os mesmos tipos de perguntas para os participantes, em estudos primários, em que se relata uma média e o desvio padrão para os sujeitos. Da mesma forma, em uma meta-análise, pode-se relatar uma média e um desvio padrão para o efeito do tratamento. Bem como utilizar procedimentos análogos à análise de variância e de regressão múltipla para avaliar a relação entre o efeito e as covariáveis dos estudos (Borenstein, 2009).

Em uma meta-análise de k ensaios ou estudos incluídos, um teste de hipóteses pode ser realizado a fim de testar se as diferenças existentes entre os k estudos, a partir de um efeito de tratamento observado, é maior do que seria o esperado pelo acaso, ou seja, se ele é estatisticamente significativo. A hipótese nula é, por conseguinte, que o verdadeiro efeito médio terapêutico θ_i em cada ensaio i , $i = 1, \dots, k$, é igual a zero, que é $H_0: \theta_1 = \dots = \theta_k = 0$. Assim, se houver evidências suficientes de que qualquer um dos efeitos individuais, desvia-se de zero, a hipótese nula será rejeitada. Isto é, o que se deseja é testar a nulidade das médias (Hardy, 1995).

Um dos aspectos a ser levado em conta em uma meta-análise, é a heterogeneidade, que se refere às diferenças existentes entre as populações em estudo ou entre metodologias utilizadas para a realização de uma pesquisa, cujo efeito pode sofrer modificações que acabam por levar o pesquisador a diferentes conclusões (Moore, 2012). Nesse sentido, uma meta-análise deve ser considerada quando o grupo de estudos é suficientemente homogêneo em termos de participantes, intervenções e resultados (Higgins e Green, 2008).

Existem alguns testes estatísticos capazes de identificar e avaliar a heterogeneidade. O teste Q de Cochran avalia se as diferenças encontradas entre as estatísticas geradas a partir de cada estudo ocorreram ao acaso ou, se de fato, caracterizam a presença de heterogeneidade. Se o valor da probabilidade “ p ” gerada em decorrência da aplicação do teste Q de Cochran for menor que o nível de significância (α) adotado pelo pesquisador, então há evidências da existência de heterogeneidade, caso contrário, acredita-se que a diferença observada tenha ocorrido ao acaso. Já o índice I^2 , que é decorrente da estatística Q de Cochran, verifica a magnitude da heterogeneidade encontrada. (Higgins e Green, 2008).

1.2.1 Definição de Heterogeneidade

A heterogeneidade encontrada em uma meta-análise pode ser de origem clínica, metodológica ou estatística (Higgins e Green, 2008; Bowden et al., 2011). A heterogeneidade clínica refere-se à variabilidade

entre os participantes e está sempre presente em uma meta-análise (Higgins e Green, 2008; Macaskill et al., 2010). A heterogeneidade metodológica faz referência à variabilidade entre os delineamentos dos estudos, características das amostras (idade, sexo, peso, etc., dos participantes), variações no tratamento, variabilidade nos limiares dos testes diagnósticos, variações na qualidade do projeto, entre outras (Huedo-Medina et al., 2006; Higgins e Green, 2008; Macaskill et al., 2010). Por outro lado, a heterogeneidade estatística, reportada nos estudos de revisão sistemática com metanálise, refere-se à variabilidade nas medidas de efeito entre os diferentes estudos e é decorrente das variabilidades clínica, metodológica ou de ambas. Há evidência da presença de heterogeneidade estatística se as medidas de efeito observadas forem significativamente diferentes do que o esperado devido ao acaso (Higgins e Green, 2008).

Em uma RS com meta-análise, deve-se relatar e avaliar de forma adequada a heterogeneidade encontrada, visando a obter uma medida de efeito melhor ajustada aos dados, o que resultará em melhores recomendações terapêuticas ou diagnósticas (DerSimonian e Laird, 1986). Os testes estatísticos existentes para identificar e avaliar a heterogeneidade podem ser baseados em modelos de efeito fixo ou de efeito aleatório. Esses modelos variam quanto à magnitude do poder estatístico, percebendo uma relação inversa entre heterogeneidade e poder estatístico, isto é, modelos de efeito fixo possuem maior poder estatístico quando comparados a modelos de efeito aleatório. Porém, muitas vezes seu uso não é adequado, sendo o modelo de efeitos aleatórios mais realista para integrar as estimativas de efeito, uma vez que este incorpora as possíveis fontes de heterogeneidade em uma meta-análise (Hedges e Pigotti, 2001; Huedo-Medina et al., 2006; Higgins e Green, 2008). Em síntese, quando os resultados diferirem apenas pelo erro amostral, um modelo de efeitos fixos poderá ser aplicado para se obter o tamanho do efeito médio. Por outro lado, se os dados diferirem além do esperado pelo erro de amostragem, a meta-análise poderá assumir um modelo de efeitos aleatórios, a fim de levar em conta a variabilidade tanto dentro como entre os estudos (Bowden et al., 2011).

Em um modelo de efeitos fixos, presume-se que todo efeito de T_i apresenta distribuição normal com tamanho de efeito θ , variância condicional σ_i^2 , estimada por $\hat{\sigma}_i^2$. Portanto, T_i se refere a estimativa de efeito, de um tratamento por exemplo, em um grupo de k estudos ($i = 1, 2, \dots, k$). O modelo estatístico pode ser formulado como $T_i = \theta + e_i$, com o erro e_i tendo uma distribuição Normal com média zero e variância

$\sigma_i^2[e_i \sim N(0, \sigma_i^2)]$. A variância σ_i^2 representa a variabilidade dentro dos estudos, que é a variabilidade produzida pelo erro aleatório (Huedo-Medina et al., 2006).

O tamanho do efeito θ_i refere-se a uma distribuição de efeitos que seguem uma distribuição normal com média μ_θ e variância incondicional τ^2 . Assim, todos os parâmetros θ_i podem ser definidos como $\theta_i = \mu_\theta + u_i$, em que se assume que o erro u_i é independente e tem distribuição Normal com média zero e variância $\tau^2[u_i \sim N(0, \tau^2)]$. A variância incondicional τ^2 representa a extensão da verdadeira heterogeneidade do efeito entre os estudos, que é produzida pela influência de inumeráveis características dos estudos (tipo de tratamento, características dos sujeitos, entre outros) e metodológicas (desenho do estudo, tamanho da amostra, aleatoriedade *versus* não aleatoriedade). O modelo de efeitos aleatórios pode ser assim exposto (Hedges e Pigotti, 2001):

$$T_i = \mu_\theta + u_i + e_i$$

Modelo de efeitos aleatórios. Hedges e Pigotti, 2001.

Os erros u_i e e_i representam as duas fontes de variabilidade que afetam as estimativas de efeito, T_i , e são quantificadas como variâncias entre os estudos por τ^2 e dentro dos estudos por σ_i^2 . Portanto, as estimativas de efeito T_i são independentes e com distribuição Normal, com média μ_θ e variância $\tau^2 + \sigma_i^2[T_i \sim N(\mu_\theta, \tau^2 + \sigma_i^2)]$ (Huedo-Medina et al., 2006).

Quando não há verdadeira heterogeneidade entre os estudos, a variância entre os estudos assume o valor zero ($\tau^2 = 0$), e haverá variabilidade apenas devido ao erro de amostragem, a qual é representada no modelo pela variância condicional dentro dos estudos, σ_i^2 . Nesse caso, a estimativa do tamanho de efeito para todos os estudos ($\theta_i = \theta$) será dada pelo modelo estatístico simplificado $T_i = \theta + e_i$, que é um modelo de efeito fixo. Assim, o modelo de efeitos fixos pode ser considerado como um caso particular do modelo de efeitos aleatórios quando não existe nenhuma variabilidade entre os estudos, e como consequência, a estimativa de efeito, T_i , só será afetada pelo erro de amostragem, σ_i^2 , que segue uma distribuição Normal com média θ (sendo neste caso, $\theta = \mu_\theta$) e variância $\sigma_i^2 [T_i \sim N(\theta, \sigma_i^2)]$ para grandes amostras (Huedo-Medina et al., 2006).

A avaliação do grau de heterogeneidade em uma meta-análise ajuda a decidir qual dos dois modelos é mais adequado e esta decisão afeta o fator de ponderação a ser utilizado para se obter um tamanho de efeito

médio. A estimativa usual para um tamanho de efeito médio consiste em ponderar cada estimativa de efeito T_i , pelo inverso da sua variância, aqui representado por w_i (DerSimonian e Laird, 1986):

$$\bar{T}_i = \frac{\sum_{i=1}^k w_i T_i}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

Estimativa do tamanho de efeito médio. DerSimonian e Laird, 1986.

Para um modelo de efeito fixo, o fator de ponderação para um estudo i é estimado por $w_i = \frac{1}{\sigma_i^2}$. Em um modelo de efeito aleatório, os pesos são estimados por $w_i = \frac{1}{\hat{\tau}^2 + \sigma_i^2}$. Um método comum usado como estimador da variância entre os estudos, τ^2 , é baseado em momentos (Hedges e Pigotti, 2001):

$$\hat{\tau}^2 = \begin{cases} \frac{Q - (k-1)}{c}, & \text{para } Q > (k-1) \\ 0, & \text{para } Q \leq (k-1) \end{cases} \quad (3)$$

Estimador da variância entre os estudos. Hedges e Pigotti, 2001.

c é definido como (Hedges e Pigotti, 2001):

$$c = \sum_{i=1}^k w_i - \frac{\sum_{i=1}^k w_i^2}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

Cálculo de “ c ” para o estimador da variância entre os estudos. Hedges e Pigotti, 2001.

w_i é o fator de ponderação para cada estudo i assumindo-se um modelo de efeito fixo, k é o número de estudos e Q é a estatística do teste de heterogeneidade proposta por Cochran no ano de 1954. Para evitar valores negativos para $\hat{\tau}^2$ quando $Q \leq (k-1)$, admite-se que $\hat{\tau}^2$ é igual a zero. Observa-se que devido a esse truncamento, $\hat{\tau}^2$ é um estimador tendencioso para τ^2 (Huedo-Medina et al., 2006).

1.2.2 A Estatística Q de Cochran

Essa estatística baseia-se na hipótese nula de que o tamanho de efeito (θ) é o mesmo em todas as populações amostradas, ou seja, $H_0: \theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_k$, em que k é o número de estudos incluídos na meta-análise (Hedges e Pigotti, 2001; Huedo-Medina et al., 2006; Bowden et al., 2011). A estatística Q de Cochran calculada pela soma dos quadrados dos desvios da estimativa de efeito de cada estudo em relação à estimativa do efeito global, ponderando-se a contribuição de cada estudo pelo seu respectivo inverso da variância (DerSimonian e Laird, 1986):

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (T_i - \bar{T})^2$$

Estatística Q de Cochran. DerSimonian e Laird, 1986.

Em que w_i corresponde ao fator de ponderação de um estudo i , e é definido como o inverso da variância (v_i) de cada estudo ($w_i = 1/v_i$) assumindo-se um modelo de efeito fixo, e $\hat{\theta}$ é a estimativa para o efeito médio, definida na equação 2 (Hedges e Pigotti, 2001).

Considerando-se a hipótese nula de homogeneidade entre os tamanhos de efeitos ($H_0: \theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_k$; ou ainda $H_0: \tau^2 = 0$) e assumindo-se que a variância condicional dentro dos estudos σ_i^2 é conhecida, a estatística Q de Cochran tem uma distribuição qui-quadrado com $k-1$ graus de liberdade, em que k refere-se ao número de estudos incluídos na meta-análise. Assim, valores maiores do que um ponto crítico para um dado nível de significância (α) permitem rejeitar a hipótese nula e concluir que a variabilidade encontrada é significativa entre os estudos (Huedo-Medina et al., 2006; Higgins e Green, 2008).

Aceitando-se a hipótese nula, pode-se adotar um modelo de efeitos fixos, presumindo-se que os tamanhos de efeito estimados apenas diferem pelo erro de amostragem. Caso contrário, rejeita-se a homogeneidade, o que pode levar à escolha de um modelo de efeitos aleatórios, incluindo a variabilidade tanto dentro como entre os estudos (Huedo-Medina et al., 2006). No modelo de efeitos aleatórios, o valor esperado para a estatística Q de Cochran ($E[Q]$) é (Bowden et al., 2011):

$$E[Q] = \frac{\tau^2 + s^2}{s^2} (k - 1)$$

Valor esperado para a estatística Q de Cochran no modelo de efeitos aleatórios. Bowden et al., 2011.

Em que:

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^k w_i (k - 1)}{(\sum_{i=1}^k w_i)^2 - \sum_{i=1}^k w_i^2}$$

Cálculo de s^2 para o valor esperado da estatística Q de Cochran no modelo de efeitos aleatórios. Bowden et al., 2011.

$$w_i = \frac{1}{\hat{\tau}^2 + \hat{\sigma}_i^2}$$

Peso para cada estudo no cálculo de s^2 para o valor esperado da estatística Q de Cochran no modelo de efeitos aleatórios. Bowden et al., 2011.

A estatística Q de Cochran evidencia apenas a existência de heterogeneidade, mas não informa nada sobre a sua extensão ou impacto na meta-análise (Huedo-Medina et al., 2006).

Altos valores da estatística Q de Cochran associados aos seus respectivos graus de liberdade e, decorrente disto, valores- p muito baixos, revelam a presença de heterogeneidade na medida de efeito entre os estudos (Higgins e Green, 2008). Deve-se tomar cuidado com a interpretação da estatística Q de Cochran, uma vez que para poucos estudos reunidos ou estudos reunidos com tamanhos amostrais pequenos, um resultado não significativo não pode ser sinônimo de ausência de heterogeneidade, e, por esse motivo, costuma-se utilizar como nível de significância $\alpha = 0,10$ em substituição ao tradicional $\alpha = 0,05$ (Dans et al., 2008). Outro problema que pode ocorrer com o teste Q de Cochran é que ao se reunirem muitos estudos, esse teste ganha alto poder para detectar pequenas quantidades de heterogeneidade, muitas vezes não importantes clinicamente (Huedo-Medina et al., 2006).

A heterogeneidade clínica e metodológica sempre ocorre em uma meta-análise, sendo a heterogeneidade estatística inevitável. Assim, a escolha do teste estatístico para a identificação da heterogeneidade torna-se irrelevante, uma vez que ela sempre irá existir, mesmo que um teste estatístico não consiga detectá-la (Higgins e Green, 2008). De modo a superar as deficiências do teste Q , Higgins e Thompson propuseram alguns índices para avaliar a heterogeneidade em uma meta-análise, como o H^2 e o I^2 de Higgins. Esses índices são inter-relacionados (Huedo-Medina et al., 2006).

1.2.3 Índice I^2 de Higgins

O índice I^2 de Higgins mede o grau de heterogeneidade verdadeira, dividindo a diferença entre o resultado do teste Q e seus respectivos graus de liberdade ($k - 1$) pelo próprio valor de Q , multiplicando-se o resultado por 100. Essa definição pode ser expressa pela seguinte fórmula (Dans et al., 2008):

$$I^2 = \begin{cases} \frac{Q - (k - 1)}{Q} \times 100, & \text{para } Q > (k - 1) \\ 0, & \text{para } Q \leq (k - 1) \end{cases}$$

Índice I^2 de Higgins. Dans et al., 2008.

em que Q refere-se à estatística Q de Cochran, “ $k - I$ ” refere-se aos seus respectivos graus de liberdade e k é o número de estudos incluídos na meta-análise. O resultado obtido é multiplicado por 100, e, portanto, lido em termos percentuais, referindo-se a porcentagem da variabilidade devida à heterogeneidade, ou seja, a variabilidade entre os estudos (Higgins e Green, 2008).

Quando a estatística Q é menor do que os seus graus de liberdade, a estatística I^2 de Higgins é truncada para zero. O índice I^2 de Higgins pode ser interpretado como uma porcentagem de heterogeneidade, isto é, a parte da variabilidade que é devido à variância entre os estudos, τ^2 . Portanto, existe uma relação estreita entre τ^2 e I^2 de Higgins, que pode ser formalizada da seguinte maneira (Huedo-Medina et al., 2006):

$$I^2 = \frac{c \times \hat{\tau}^2}{Q}$$

Relação entre o índice I^2 de Higgins e a estatística τ^2 . Huedo-Medina et al., 2006.

Ou ainda (Bowden et al., 2011):

$$\frac{\tau^2}{\tau^2 + s^2} = \frac{Q - (k - 1)}{Q} = I^2$$

Obtenção do índice I^2 de Higgins a partir da estatística τ^2 . Bowden et al., 2011.

com $Q > k - 1$.

Uma meta-análise com valor $I^2 = 0$ % significa que toda a variabilidade nas estimativas do tamanho de efeito é devido ao erro de amostragem no âmbito dos estudos, ou seja, dentro dos estudos. Por outro lado, uma meta-análise com $I^2 = 50$ % significa que metade da variabilidade total entre os tamanhos de efeito não é causada por erro de amostragem, mas pela verdadeira heterogeneidade entre os estudos (Huedo-Medina et al., 2006; Higgins e Green, 2008). Valores de I^2 de Higgins maiores ou iguais a 25 % sugerem ao pesquisador o uso de modelos de efeito aleatório (Suthar et al., 2012; Rietjeans et al., 2012).

Os limites para a interpretação do I^2 de Higgins podem ser enganosos, pois a importância da inconsistência depende de vários fatores, mesmo assim, alguns autores procuraram estabelecer valores para auxiliar o pesquisador a interpretar da melhor forma possível essa estatística (Huedo-Medina et al., 2006; Higgins e Green, 2008; Dans et al., 2008; Suthar et al., 2012; Madhuvrata et al., 2012), conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1 - Valores para interpretação da estatística I^2 de Hingins (continua)

I^2 (%)	Huedo-Medina et al. (2006)	Higgins e Green (2008)	Dans et al. (2008)	Suthar et al. (2012)	Madhuvrata et al. (2012)
0		Pode não ser importante		Baixa	Baixa
5		Pode não ser importante		Baixa	Baixa
10		Pode não ser importante		Baixa	Baixa
15		Pode não ser importante		Baixa	Baixa
20		Pode não ser importante		Baixa	Baixa
25	Baixa	Pode não ser importante		Baixa	Baixa
30		Pode não ser importante ou moderada		Moderada	Moderada
35		Pode não ser importante ou moderada		Moderada	Moderada
40		Pode não ser importante ou moderada		Moderada	Moderada
45		Moderada		Moderada	Moderada
50	Média	Moderada ou grave		Moderada	Moderada
55		Moderada ou grave	Substancial	Moderada	Moderada

					(conclusão)
60		Moderada ou grave	Substancial	Moderada	Moderada
65		Grave	Substancial	Moderada	Moderada
70		Grave	Substancial	Moderada	Moderada
75	Alta	Grave ou considerável	Substancial	Alta	Alta
80		Grave ou considerável	Substancial	Alta	Alta
85		Grave ou considerável	Substancial	Alta	Alta
90		Grave ou considerável	Substancial	Alta	Alta
95		Considerável	Substancial	Alta	Alta
100		Considerável	Substancial	Alta	Alta

Fonte: Elaborado pelo autor.

O índice I^2 de Hinggens e a variância entre os estudos (τ^2) estão diretamente relacionados, ou seja, quanto for maior o τ^2 , maior será o I^2 de Hinggens. No entanto, uma vantagem do I^2 de Hinggens em relação ao τ^2 é que os índices I^2 de Hinggens obtidos a partir de meta-análises com diferentes números de estudos e diferentes métricas de efeito são diretamente comparáveis, o que não ocorre com o τ^2 (Huedo-Medina et al., 2006).

A importância dada ao valor observado I^2 de Hinggens depende da magnitude e direção do efeito observado, bem como da força da evidência de existência da heterogeneidade, que pode ser observada por meio de um teste de hipóteses ou por meio da construção de um intervalo de confiança para a estatística I^2 de Hinggens (Higgins e Green, 2008). Se o intervalo de confiança para o I^2 de Hinggens contiver o valor 0 %, pode-se aceitar a hipótese de homogeneidade. Caso contrário, há evidência para a existência de uma verdadeira heterogeneidade (Huedo-Medina et al., 2006).

O índice I^2 de Hinggens avalia não somente a heterogeneidade na meta-análise, mas também a extensão dela, o que o torna mais aconselhável para avaliar se há verdadeira heterogeneidade entre os estudos incluídos em uma meta-análise do que a estatística Q de Cochran. O intervalo de confiança para o índice I^2 de Hinggens é calculado a partir do índice H^2 (conhecido como coeficiente de Birge), também proposto para medir a magnitude da heterogeneidade, e é definido como (Huedo-Medina et al., 2006):

$$H^2 = \frac{Q}{k - 1}$$

Índice H^2 . Huedo-Medina et al., 2006.

Em seguida, o índice I^2 de Hinggens é medido por meio do coeficiente de Birge:

(12)

$$I^2 = \frac{H^2 - 1}{H^2} \times 100 \% \quad (13)$$

Relação entre os índice I^2 de Hinggens e H^2 . Huedo-Medina et al., 2006.

Isso permite expressar inferências de H^2 em termos de I^2 de Hinggin. Do exposto, define-se o intervalo de confiança para H^2 como o logaritmo natural de H , assumindo uma distribuição Normal, estatística que é definida como (Huedo-Medina et al., 2006):

$$e^{\ln(H) \pm z_{\frac{\alpha}{2}} SE[\ln(H)]}$$

Fórmula para o cálculo do intervalo de confiança para o índice H^2 . Huedo-Medina et al., 2006.

Em que α é o nível de significância, $z_{\frac{\alpha}{2}}$ é o valor da distribuição normal padrão que delimita a área $\frac{\alpha}{2}$ na cauda à direita, e $SE[\ln(H)]$, o erro padrão do $\ln(H)$, definido como (Huedo-Medina et al., 2006):

$$SE[\ln(H)] = \begin{cases} \frac{1}{2} \frac{\ln(Q) - \ln(k-1)}{\sqrt{2Q - \sqrt{2k-3}}}, & \text{se } Q > k \\ \sqrt{\frac{1}{2(k-2)} \left(1 - \frac{1}{3(k-2)^2}\right)}, & \text{se } Q \leq k \end{cases}$$

Cálculo do erro padrão para obtenção do intervalo de confiança do índice H^2 . Huedo-Medina et al., 2006.

Os limites de confiança obtidos para H^2 podem ser traduzidos para a métrica I^2 de Hinggin aplicando-se a equação 13, que associa essas duas métricas nos limites inferior e superior do intervalo de confiança para H .

1.2.4 Estratégias para Lidar com a Heterogeneidade

Existem algumas alternativas para lidar com a heterogeneidade. No entanto, a primeira recomendação é de que o pesquisador verifique se os dados extraídos dos estudos foram digitados corretamente no programa estatístico eleito para a realização da meta-análise, ou se a extração dos dados foi realizada corretamente, uma vez que se o pesquisador utilizou o erro padrão como desvio padrão para resultados contínuos, elevar-se-á excessivamente a heterogeneidade observada entre os estudos, pois gerará intervalos de confiança bastante estreitos e conseqüentemente, pouca

sobreposição entre eles (Egger et al., 2001; Higgins e Green, 2008). Se for constatada uma variação considerável entre os resultados e/ou for notada inconsistência na direção do efeito, pode ser inadequado citar um valor médio para o efeito da intervenção. Nesse caso, não se recomenda a realização de uma meta-análise (Higgins e Green, 2008).

É muito importante que se explore a heterogeneidade, pois essa conduta auxiliará o pesquisador na determinação das hipóteses para sua existência. A investigação das causas da heterogeneidade pode ser realizada por meio da análise de subgrupos ou metarregressão (Sutton et al., 2000; Egger et al., 2001; Borenstein et al., 2009). O pesquisador deve ter conhecimento e estar familiarizado com resultados de alguns estudos primários realizados sobre o tema que é objeto da sua RS (Higgins e Green, 2008). A heterogeneidade que foi concebida somente após a realização da meta-análise pode apenas levar à elaboração de hipóteses sobre a sua causa, devendo ser interpretada com cautela e não ser citada na conclusão da revisão (Higgins e Green, 2008).

Meta-análises realizadas com poucos estudos possuem seu valor questionável (Higgins e Green, 2008), embora possam existir devido ao pequeno número de estudos que acabam por cumprir os critérios de inclusão da RS realizada, como observado em Rosa et al. (2013). Em meta-análises de efeito fixo, a heterogeneidade entre os estudos pode ser ignorada, uma vez que esse tipo de análise normalmente é interpretada como sendo a melhor estimativa para o efeito de intervenção. Por outro lado, a presença de heterogeneidade nesse tipo de análise pode revelar que o efeito de intervenção obtido não seja único, ou seja, tem-se uma distribuição de diferentes efeitos, resultando em uma estatística global com um intervalo de confiança estreito e sem sentido (Higgins e Green, 2008).

Outra maneira de lidar com a heterogeneidade encontrada em meta-análises é a mudança da medida de efeito, isto é, a heterogeneidade pode ser consequência da escolha inadequada da medida de efeito. Isso pode ser observado quando se coletam dados de estudos que utilizaram diferentes escalas ou unidades de medida e foram resumidos na meta-análise por meio da diferença entre as médias, o que gerará uma excessiva heterogeneidade. Tal fato poderia ser evitado se o pesquisador optasse pelo uso da diferença da média padronizada (Higgins e Green, 2008).

A escolha da medida de efeito para variáveis dicotômicas (razão de chances (RC), risco relativo ou diferença de risco) pode afetar o grau de heterogeneidade entre os resultados (Sutton, et al., 2000). Particularmente, quando há uma variação nos riscos dos grupos controles, razão de chances (OR) homogêneos ou razões de risco, levarão

necessariamente a diferenças de riscos heterogêneos, e vice-versa. Entretanto, ainda não está claro se a homogeneidade do efeito de intervenção é um critério adequado para escolher entre essas medidas (Higgins e Green, 2008).

Outro motivo que pode levar à heterogeneidade é a existência de um ou dois estudos com resultados periféricos, que acabam por entrar em conflito com os demais estudos. No entanto, não é aconselhável excluir estudos de uma meta-análise com base em seus resultados devido ao viés de heterogeneidade. Porém, se existir uma razão clara para a exclusão desse estudo, pode-se realizar essa exclusão com maior confiança. Ao menos uma característica entre os estudos incluídos em uma meta-análise o torna diferente dos outros. Tal critério não é confiável, uma vez que é muito fácil de cumprir. Nesses casos, é aconselhável realizar uma análise com e sem esses estudos, como parte de uma análise de sensibilidade (Sutton et al., 2000). Como dito anteriormente, sempre que for possível, as fontes potenciais de heterogeneidade clínica (que podem levar à heterogeneidade estatística) devem ser mencionadas no projeto de pesquisa (Higgins e Green, 2008).

1.3 TUMOR DE OVÁRIO

O câncer de ovário é uma doença caracterizada por um rápido crescimento de células germinais, estromais ou epiteliais, presentes no ovário. Os ovários são um par de glândulas reprodutivas femininas, de forma amendoada, responsáveis pela liberação de óvulos e produção dos hormônios estrogênio e progesterona (Williams TI et al., 2007).

No ano de 2012 foram contabilizados 238 mil casos novos dessa doença, o que representa 6,1 casos por 100.000 mulheres. No Brasil, para o ano de 2014, haviam sido estimados 5.680 novos casos com incidência de 5,58 casos a cada 100.000 mulheres (INCA, 2014). Dentre os carcinomas de ovário, os de origem epitelial são os mais comuns, compreendendo cerca de 90 % de todas as neoplasias desse tipo. São a principal causa de morte por doenças malignas ginecológicas e a quinta causa de morte mais comum entre todos os cânceres em mulheres de países desenvolvidos (Gilks e Prat, 2009; Auersperg, 2010).

O fator de risco mais importante para esse tipo de câncer é o histórico familiar de câncer, seja ele de mama ou de ovário. Mulheres que desenvolveram previamente câncer de mama e possuem mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* possuem maior risco de desenvolver câncer de ovário. Outra condição genética relacionada à essa neoplasia é a síndrome de Lynch (câncer de cólon hereditário não polipoide). Outros fatores de

risco para o desenvolvimento de câncer de ovário incluem: terapia de reposição hormonal pós-menopausa, tabagismo, obesidade, nuliparidade, endometriose e menopausa tardia (INCA, 2014; George e Shaw, 2014).

A prevenção desse tipo de câncer é limitada de um lado pelo pouco conhecimento de suas causas e de outro pela falta de disponibilidades técnicas para o diagnóstico precoce. A dificuldade para diagnosticar essa doença reside no fato de que ela, em geral, não apresenta sintomas nos estágios iniciais, ou quando estes ocorrem, tendem a ser inespecíficos (INCA, 2014; Williams et al., 2007).

De acordo com a Federação Internacional de Oncologistas Ginecológicos (FIGO), o estadiamento do tumor de ovário apresenta quatro fases. No primeiro estágio, o crescimento do tumor está limitado aos ovários. No estágio II, o crescimento envolve um ou ambos os ovários com extensão pélvica. Durante o estágio III, o tumor envolve um ou ambos os ovários com implantes peritoneais fora da pelve e/ou linfonodos inguinais e/ou retroperitoneais positivos, além de metástases hepáticas superficiais. Neste estágio, o tumor fica limitado à pelve, mas com extensão para o intestino delgado ou omento. Por fim, no estágio IV, o crescimento do tumor envolve ambos os ovários com metástases à distância, efusão pleural presente com citologia positiva e metástases hepáticas parenquimatosas (FIGO, 2002).

Os tumores de ovário, em sua maioria, são descobertos de forma ocasional ou tardia, apresentando-se entre os estadiamentos II e IV, minimizando assim, a expectativa de sobrevida da mulher acometida por essa neoplasia. A taxa de sobrevida de 5 anos em mulheres diagnosticadas com essa neoplasia, independentemente da progressão da doença, oscila entre 45 e 75 %, subindo para 94 % nos episódios em que a doença é diagnosticada precocemente, mas isso ocorre apenas em cerca de 19 % dos casos. Existem importantes estudos sobre biomarcadores tumorais que podem auxiliar no diagnóstico precoce dessa doença (INCA, 2014; Jelic e Vasey, 2002; Williams et al., 2007).

1.4 BIOMARCADORES PARA O DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE OVÁRIO

Os biomarcadores são macromoléculas presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, cujo aparecimento e/ou alterações em suas concentrações estão relacionados ao início do crescimento de células neoplásicas ou a uma resposta farmacológica ao tratamento de determinada doença (Almeida et al., 2007; Valente e Massabki, 2011). Em sua maioria, são proteínas ou peptídeos, incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios (Almeida et al., 2007). Tais biomarcadores permitem a distinção entre estados normais e patológicos em animais e humanos (Williams et al., 2007).

Muitos biomarcadores mostraram-se eficientes em amostras de pacientes com câncer de ovário previamente diagnosticado, servindo como ferramentas de prognóstico, estadiamento e/ou monitoramento da resposta do paciente ao tratamento. No entanto, poucos biomarcadores têm sido avaliados para o rastreamento dessa doença (Williams et al., 2007; Valente e Massabki, 2011).

Câncer de ovário é um problema de saúde pública e possui estreita relação com o estágio da doença no momento do diagnóstico e a taxa de sobrevivência. Portanto, é um bom candidato para o desenvolvimento de estratégias de triagem. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) um bom teste de triagem deve atender aos seguintes critérios: (a) as estatísticas de mortalidade para a doença devem ser significativas; (b) a progressão da doença deve ser bem caracterizada; (c) o tratamento da doença deve oferecer melhores resultados nos estágios iniciais; (d) deve haver aceitação pública ao teste de triagem; (e) devem estar disponíveis opções de tratamento eficazes para indivíduos com a doença em estágio avançado; (f) devem existir boas condições para o tratamento e diagnóstico da doença; (g) deve haver desenvolvimento de políticas públicas delineadas para que o paciente possa ser submetido ao tratamento; (h) deve existir boa relação custo-benefício para a triagem; (i) e, o teste diagnóstico deve apresentar altos valores preditivos (positivo e negativo), alta sensibilidade e especificidade. Dentre os biomarcadores em estudo para o diagnóstico do câncer de ovário, destacam-se o CA125, o HE4 e a mesotelina (Williams et al., 2007).

O CA125, identificado em 1987, é eficaz somente em populações de alto risco (pacientes com história genética da doença). Adicionalmente, pode ser encontrado em níveis elevados por condições não relacionadas à malignidade, como em mulheres na pré-menopausa, nos casos da ocorrência de cirrose, cistos de ovário, endometriose, pancreatite e hepatite. Além disso, apresenta sensibilidade de apenas 50 % no estadiamento I. Portanto, para diferentes subgrupos de pacientes,

deve-se empregar diferentes tipos de marcadores diagnósticos (Williams et al., 2007; Almeida et al., 2007).

O biomarcador HE4 – Proteína Epidídimo Humana 4 - normalmente encontra-se em níveis elevados na presença de câncer de ovário e pulmão. Esse biomarcador é uma proteína do domínio do núcleo de quatro dissulfureto WAP 2 (WFDC2), de tamanho pequeno, de 11 KDa e codificada pelo gene localizado no braço longo do cromossomo WFDC2 20q12-13.1 (Macedo, 2013). Apresenta os mesmos níveis de sensibilidade e especificidade que o CA125 nos estágios avançados da doença. Porém, apresenta maior especificidade no diagnóstico de câncer de ovário em mulheres com doenças anexas ao útero (Tanyi e Scholler, 2012). Em uma RS incluindo quarenta e cinco estudos, esse biomarcador apresentou sensibilidade global de apenas 66,5 % no estadiamento inicial (estágios I e II agrupados) (Macedo, 2013).

Embora muitos biomarcadores encontram-se em elevada expressão nos estágios finais dos carcinomas, acredita-se na necessidade de se continuar estudando-os, haja vista sua importância em regimes de triagem (Hartge, 2010).

1.4.1 Mesotelina

A identificação da proteína mesotelina ocorreu no ano de 1992 utilizando-se anticorpo monoclonal K1, desenvolvido a partir da imunização de camundongos com linhagem de câncer de ovário humano OVCAR-3 (Santos, 2009). Em humanos, encontra-se expressa em tecido mesotelial normal (por isso o nome Mesotelina) e em diversos tipos de câncer, como mesotelioma, câncer de pâncreas, leucemia mielóide aguda e câncer de ovário, neste último interagindo com a proteína mucina MUC16 (Santos, 2009; Valente e Massabki, 2011).

A mesotelina humana é produzida como um polipeptídeo 69 kDa com uma sequência hidrofóbica na extremidade de um grupo carboxila que é removida e substituída pelo fosfatidilinositol. Esta ligação glicosil-fosfatidilinositol retém a mesotelina à membrana da célula (Chang e Pastan, 1996; Hassan et al., 2006). O gene *MSLN*, que codifica a proteína precursora da mesotelina, está hipoteticamente envolvido na adesão e sinalização da célula e está associado à metástase de câncer de ovário para o peritônio por meio de ligação com o CA125 (Rump et al., 2004; Gubbels et al., 2006).

Esse biomarcador está presente na urina e no plasma sanguíneo, ficando altamente expresso cerca de doze meses antecedentes ao surgimento da sintomatologia que caracteriza a presença do carcinoma

ovariano, podendo a doença estar em estágios avançados (Badgwell et al., 2012; Hartge, 2010). Por outro lado, existem autores que afirmam que as concentrações de mesotelina encontram-se levemente aumentadas no sangue pelo menos três anos antes do diagnóstico de tumor ovariano (Breitenbach et al., 2011).

A mesotelina é dosada por meio de ensaio imunoenzimático, lançado no mercado no ano de 2007 como kit Mesomark®. A expressão da mesotelina está associada a baixa sobrevida e quimioresistência em pacientes com câncer de ovário (Tanyi e Scholler, 2012). Atualmente, o estudo da Mesotelina está associado não somente ao diagnóstico, mas também ao tratamento desses tumores, sendo para estes, uma possibilidade promissora para a produção de vacinas (Wang et al., 2015).

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar a magnitude da heterogeneidade existente em meta-análises de risco ou de tratamento publicadas e investigar a acurácia da mesotelina para o diagnóstico de câncer de ovário.

2.2 ESPECÍFICOS

- a) Averiguar a heterogeneidade existente em meta-análises publicadas no mês de fevereiro de 2012 com enfoque terapêutico ou de estudos observacionais com enfoque em risco;
- b) Investigar a fonte da heterogeneidade encontrada;
- c) Estabelecer um tratamento estatístico para a meta-análise avaliada.
- d) Realizar uma revisão sistemática com meta-análise com enfoque diagnóstico;
- e) Avaliar a sensibilidade, especificidade e a razão de chances (RC) diagnóstica da mesotelina como biomarcador para tumores de ovário.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta tese, em um primeiro momento, estudaram-se as estatísticas capazes de identificar a heterogeneidade nos estudos e entre os estudos, as possibilidades de análises e as condutas que devem ser seguidas caso esta seja detectada, culminando na investigação de meta-análises terapêuticas ou de risco publicadas a fim de inspecionar se pesquisadores tem dado o tratamento proposto pela literatura à heterogeneidade observada (Etapa 1).

Em um segundo momento, investigou-se a dinâmica da heterogeneidade no âmbito diagnóstico, por meio da realização de uma revisão sistemática e meta-análise cujo problema abordado é uma das preocupações do Grupo de Estudos em Epidemiologia da Universidade do Extremo Sul Catarinense: qual a acurácia da mesotelina como biomarcador para tumores de ovário? (Etapa 2).

3.1 ETAPA 1

Para avaliar a importância da heterogeneidade nas meta-análises com enfoque em risco ou tratamento optou-se por fazer uma busca na literatura das meta-análises publicadas em fevereiro de 2012.

3.1.1 Estratégia de busca

O período de busca nos bancos de dados do *Medline* (Ovid e PubMed), ficou compreendido entre os dias primeiro e vinte e nove do mês de fevereiro do ano de 2012. As palavras-chaves utilizadas foram “*Systematic Review*” e “*Meta-Analysis*”. O operador booleano utilizado para combinar as palavras-chave foi o *AND*. Os operadores booleanos são palavras que combinam expressões-chave em uma estratégia de busca. Foi utilizado como filtro, além do período de busca, a restrição para estudos em humanos. Não houve restrição quanto ao idioma. Os resumos/títulos identificados a partir da pesquisa foram selecionados por dois revisores (MIR e KM). Discordâncias sobre a inclusão ou exclusão dos estudos foram resolvidas por consenso.

3.1.2 Estratégia de busca no MEDLINE (PubMed)

#1 Systematic Review

#2 Meta-Analysis

#3 #1 AND #2

Endereço eletrônico: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>

3.1.3 Critérios de seleção dos estudos

Esta revisão focalizou estudos de revisão sistemática e meta-análises de risco ou eficácia publicadas entre os dias primeiro e vinte e nove do mês de fevereiro do ano de 2012.

3.1.4 Critérios de inclusão dos estudos

Para critérios de inclusão foi necessário que cada estudo contivesse estatísticas relacionadas à heterogeneidade, sendo estas a Q de Cochran, I^2 de Higgins e τ^2 . Nos estudos que apresentaram alta heterogeneidade, foram incluídos apenas aqueles que apresentaram associação significativa.

Os estudos revisados foram identificados independentemente por dois investigadores. A inclusão final ou exclusão dos estudos foi feita de acordo com uma lista de critérios de seleção. Discordâncias sobre inclusão ou exclusão de estudos foram resolvidas por consensos.

3.1.5 Critérios de exclusão dos estudos

Foram excluídos estudos que não eram RS ou meta-análises de risco. Nos estudos que apresentaram alta heterogeneidade, foram excluídos aqueles em que realizaram alguma estratégia para levantar hipóteses sobre a sua fonte, como meta regressão, análise de sensibilidade ou análise de subgrupo.

3.1.6 Análise Estatística

Os dados obtidos a partir do estudo selecionado foram analisados com auxílio do software RevMan versão 5.2 (*The Nordic Cochran Centre, em Copenhaga, Dinamarca*) (Zamora et al., 2006; The Cochran Collaboration, 2012). As meta-análises foram realizadas pelo método de efeitos aleatórios de Mantel-Haenszel com um intervalo de confiança de 95 %.

Foram realizadas três meta-análises, sendo que para cada uma delas foi calculado o risco relativo referente a cada estudo tomado individualmente e global, cuja significância foi avaliada pelo teste z. A heterogeneidade foi avaliada por meio do cálculo das estatísticas Q de Cochran e I² de Higgins. Consideraram-se como heterogeneidade substanciais valores de I² de Higgins acima de 75 % (Huedo-Medina et al., 2006; Higgins e Green, 2008; Dans et al., 2008; Suthar et al., 2012; Madhuvrata et al., 2012).

3.2 ETAPA 2

Foi realizada uma RS de acordo com um protocolo prospectivo, utilizando as orientações da declaração no registro de estudos de RS e meta-análise (PRISMA) (Liberati et al., 2009). O protocolo de avaliação foi submetido ao registro prospectivo internacional de RS (PROSPERO) (número de registo: CDR42014009574; <http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>).

3.2.1 Estratégias de busca

A pesquisa foi realizada de maneira sistemática, no período de 1990 até dezembro de 2013, nos bancos de dados do *Medline* (Ovid e PubMed) e *Embase*. Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) (através da interface da livreria científica eletrônica *online* SciELO), Registro Central Cochran de Ensaios Controlados, Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde (IBECS), resumos biológicos (BIOSIS), *Scopus*, resumos de congressos e da literatura cinza (Google Scholar; British Library). Foram utilizadas as seguintes palavras chaves para busca: “*Ovar*Neoplasm*”, “*Ovar*Cancer*” e “*Ovar*Tumor*”, “*Ovarian Cancer*” e “*Mesothelin*”. Este filtro sensível foi criado pela combinação de três tipos de filtros para a identificação de estudos de diagnóstico através dos operadores booleanos "OR" e "AND". A busca foi limitada a estudos em humanos, mas não teve restrições de idiomas. Listas de referência de todos os estudos primários disponíveis foram revisadas para identificar outras citações relevantes. Os resumos/títulos identificados a partir da pesquisa foram selecionados por dois revisores (MIR e KM). Discordâncias sobre a inclusão ou exclusão dos estudos foram resolvidas por consenso.

3.2.2 Estratégia de busca no MEDLINE (PubMed)

- #1 Ovarian Neoplasm
- #2 Ovar* Neoplasm*
- #3 Ovar* Cancer*
- #4 Ovar* Tumour
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 Adnexal Diseases
- #7 Early Ovarian Neoplasm
- #8 #6 OR #7
- #9 Mesothelin
- #10 Mesothelin Protein Human
- #11 #9 OR #10
- #12 #5 AND #8 AND #11

3.2.3 Estratégia de busca no EMBASE

- 1. Expl Ovarian Neoplasm/
- 2. (Ovar\$ adj neoplasm\$).tw.
- 3. (Ovar\$ adj Cancer\$).tw.
- 4. (Ovar\$ adj Tumour\$).tw.
- 5. #1 OR #2 OR #3 OR #4
- 6. Expl Adnexal Diseases/
- 7. Early Ovarian Neoplasm
- 8. #6 OR #7
- 9. Exp Mesothelin/
- 10. Mesothelin Protein Human
- 11. #9 OR #10
- 12. #5 AND #8 AND #11

3.2.4 Estratégia de busca na Cochran Library e LILACS

- Ovarian tumours (and)
- Ovarian cancer (and)
- Mesothelin (and)

3.2.5 Critérios de seleção dos estudos

Esta revisão focalizou em estudos observacionais prospectivos e retrospectivos nos quais foram comparados os resultados do teste

diagnóstico de interesse, a mesotelina, com os resultados do padrão de referência, o anatomopatológico para confirmação do tumor.

3.2.6 Critérios de inclusão dos estudos

Para critérios de inclusão, foi necessário que cada estudo contivesse o exame anatomopatológico, confirmando ou não a lesão de neoplasia ovariana. O teste diagnóstico de Mesotelina foi comparado com o diagnóstico de referência, que é o resultado anatomopatológico das biópsias. O teste foi considerado positivo ou negativo comparativamente ao padrão-ouro. Também foram incluídos estudos que apresentassem o resultado do anatomopatológico e que descrevessem os casos de achados normais ou lesões benignas e lesões malignas de tumores ovarianos.

Os estudos revisados foram identificados independentemente por dois investigadores. A inclusão final ou exclusão dos estudos foi feita de acordo com uma lista de critérios de seleção. Discordâncias sobre inclusão ou exclusão de estudos foram resolvidas por consensos.

3.2.7 Critérios de exclusão dos estudos

Foram excluídos estudos em que não foi possível construir a tabela de contingência 2 x 2 e casos em que houve incerteza diagnóstica.

3.2.8 Tipos de participantes

3.2.8.1 Critérios de inclusão

Os estudos selecionados foram de mulheres com diagnóstico de neoplasia ovariana, realizado através da medida dos níveis de mesotelina e confirmado por exame anatomopatológico.

3.2.9 Avaliação de qualidade dos estudos

Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos utilizou-se a ferramenta QUADAS 2. Essa ferramenta foi desenvolvida inicialmente no ano de 2003, sendo aperfeiçoada nos anos seguintes. É composta de quatro domínios: seleção dos pacientes, teste diagnóstico em avaliação, padrão de referência e fluxo dos pacientes ao longo do tempo.

Cada domínio é avaliado quanto ao risco de viés, sendo os três primeiros domínios também avaliados quanto à aplicabilidade (Whiting et al., 2011).

3.2.10 Análise estatística

Os dados extraídos dos artigos selecionados para a meta-análise foram organizados em tabelas de contingência de ordem dois, contendo o total de verdadeiros positivos, falsos positivos, verdadeiros negativos e falsos negativos. Em estudos com células que apresentaram o valor zero uma vez, foi adicionado 0,5 a todas as células. Todas as estatísticas individuais e globais foram calculadas com um nível de significância $\alpha = 0,05$ e confiança de 95 % (Irwig et al., 1994).

As estatísticas globais calculadas foram a sensibilidade, a especificidade e a DOR. A avaliação da heterogeneidade foi realizada por meio do cálculo das estatísticas Q de Cochran e I^2 de Higgins.

Foram construídos diagramas de floresta para a sensibilidade e especificidade, em que cada círculo representa a sensibilidade/especificidade pontual dos estudos individualmente, de onde partem seguimentos de reta para a esquerda e direita correspondendo aos respectivos intervalos de confiança. O tamanho de cada círculo é proporcional ao número de participantes de cada estudo. Ao final do diagrama encontra-se um losango cujo vértice inferior corresponde à sensibilidade/especificidade pontual global, abrindo em seus vértices esquerdo e direito o intervalo de confiança dessa estatística global.

Foi construída uma curva Característica de Operação do Receptor sumarizada (SROC), por meio do método Littenberg e Moses (Deeks et al., 2001), que relaciona a sensibilidade no eixo das ordenadas e a taxa de falsos positivos ($1 - \text{especificidade}$) no eixo das abscissas. Essa curva apresenta como principais estatísticas a área sob ela (AUC) e a estatística Q^* juntamente com seus respectivos erros padrão. É desejável um valor de AUC igual ou muito próximo de 1 (um) (Moses, Shapiro, Littenberg 1993; Gatsonis e Paliwal 2006). A estatística Q^* representa o valor ótimo em que se tem a melhor sensibilidade e a maior especificidade de todas as relações possíveis de se realizar na curva obtida, ou seja, quanto maior o valor de Q^* , melhor o desempenho do teste de diagnóstico (Reitsma et al., 2005).

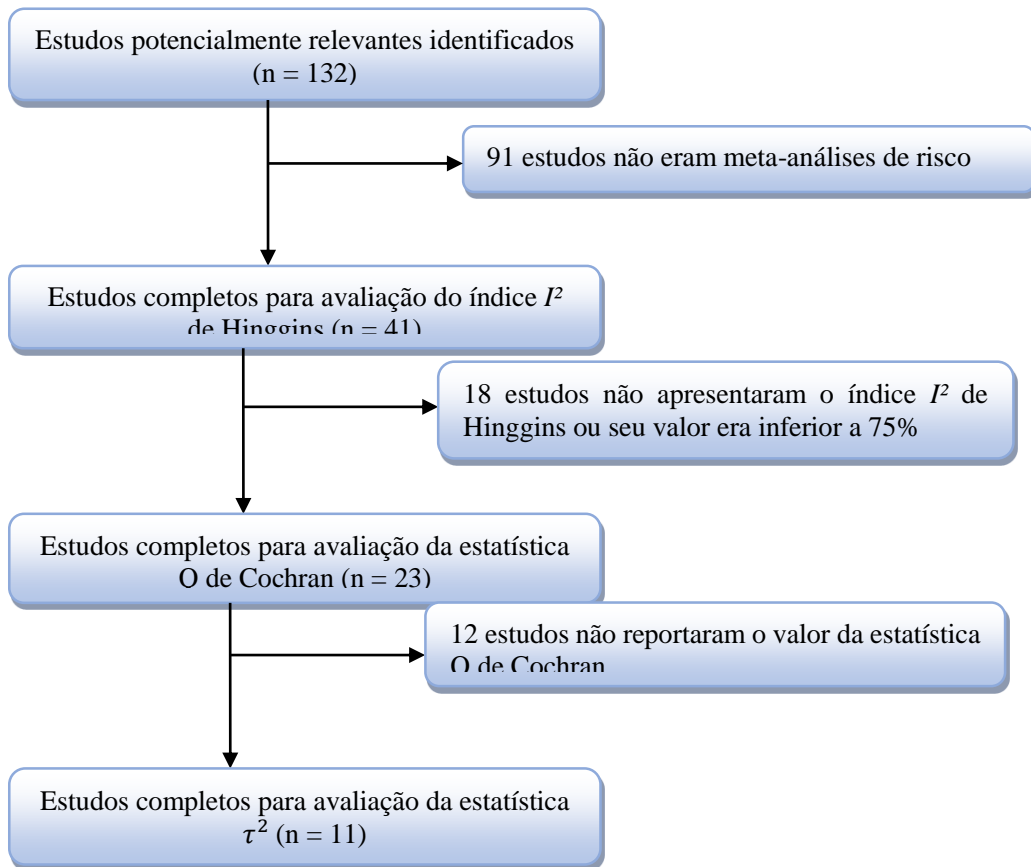
Para a realização da análise estatística foram utilizados os softwares MetaDisc® versão 1.4 (*Clínica Bioestatística Unit, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Espanha*), RevMan versão 5.2 (*The Nordic Cochran Centre, em Copenhaga, Dinamarca*) (Zamora et al., 2006; The

Cochran Collaboration, 2012) e o STATA versão 11.0 (*StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP*).

4 RESULTADOS

4.1 ETAPA 1

A estratégia de busca resgatou 132 artigos referentes ao tema pesquisado (Apêndice 1). Noventa e um estudos foram excluídos porque não eram meta-análises de risco. Dezoito estudos foram excluídos por não apresentarem o índice I^2 de Hingins ou apresentarem índices com valores menores do que 75 %. Doze estudos foram excluídos por não apresentarem a estatística Q de Cochran. Seis estudos foram excluídos por não apresentarem a estatística τ^2 . Quatro estudos foram excluídos por apresentarem estatísticas para investigar possíveis razões para a presença da heterogeneidade ou eram de alta heterogeneidade, mas com associação não significativa, restando apenas 1 (um) estudo primário (Martinez et al., 2012) para ser analisado, conforme apresentado na figura 1.



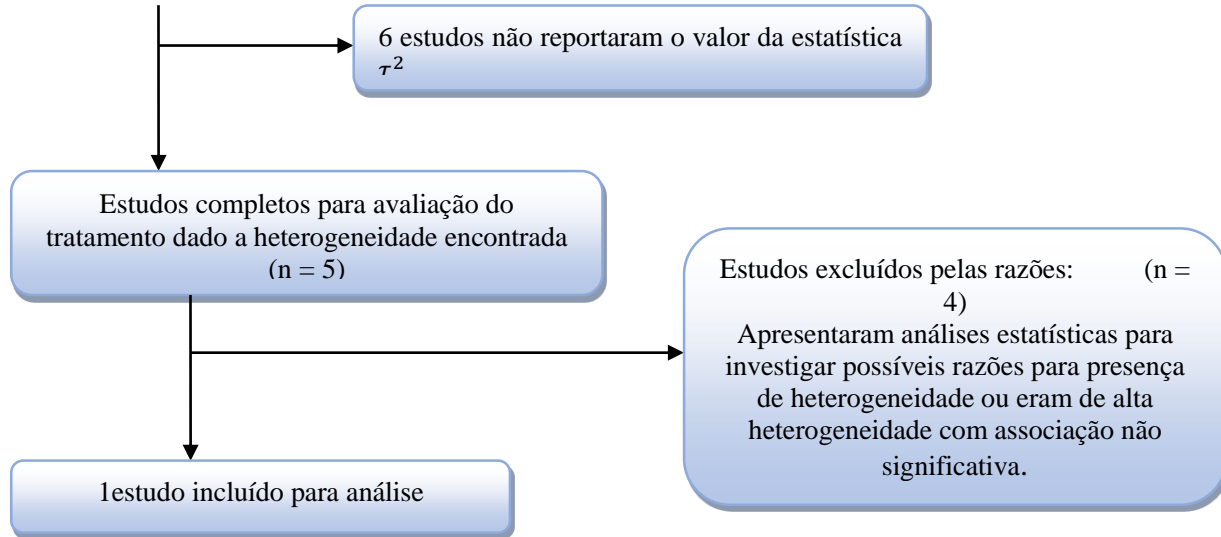


Figura 1 - Seleção dos estudos: análise da heterogeneidade. Elaborado pelo autor

O artigo selecionado, Martinez et al. (2012), trata-se de uma RS com meta-análise objetivando determinar o efeito de anticoncepcionais hormonais combinados (AHC) administrados por via oral, transdérmica ou vaginal, sobre o risco de ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV). Os riscos relativos de TEV associados com vários AHC, associados aos níveis de progesterona demonstraram que os AHC mais seguros são aqueles que contêm levonorgestrel ou norgestimato. O estudo também revelou que o risco de TEV associado à desogestrel, drospirenona ou ciproterona contendo acetato é maior do que o associado com AHC contendo levonorgestrel. O aumento do risco de TEV encontrado para AHC com gestodeno em comparação com levonorgestrel pareceu menor do que em análises anteriores. Não houve diferença no risco de TEV entre AHC orais e transdérmicos contendo norgestimato ou norelgestromin, respectivamente.

Ao se avaliar os resultados obtidos por Martinez et al. (2012), percebeu-se que parte da meta-análise realizada estava comprometida devido à alta heterogeneidade presente na reunião de alguns estudos. Este problema pode ter gerado equívocos nas inferências realizadas pelos autores. Por exemplo, no gráfico de floresta (Figura 8 no artigo de Martinez et al., 2012; Figura 2 nessa tese) foram representados quatro estudos que compararam usuárias de anticoncepcionais orais combinados (AOC), que continham drospirenona ou levonorgestrel como progestina. No entanto, duas destas investigações foram de coorte, enquanto que os outros dois estudos eram caso-controle aninhados numa coorte.

Do ponto de vista estatístico, percebeu-se a existência de heterogeneidade substancial, revelada inicialmente pelo gráfico de floresta e evidenciada em seguida pela estatística Q de Cochran e pelo índice I^2 de Hinggins. O gráfico de floresta, embora que subjetivamente, ilustrou pouca ou nenhuma sobreposição entre os estudos, o que sinalizou a existência de heterogeneidade. A estatística Q de Cochran foi estatisticamente significativa ($\chi^2=16,75$; $p=0,0008$), confirmando a suspeita da existência de heterogeneidade além do esperado pelo acaso nos efeitos de intervenção. O índice I^2 de Hinggins revelou que a extensão da heterogeneidade encontrada pela estatística Q de Cochran é alta, $I^2 = 82\%$. Valores superiores a 75% acusam heterogeneidade grave entre os estudos (Huedo-Medina et al., 2006; Higgins e Green, 2008; Dans et al., 2008; Suthar et al., 2012; Madhuvrata et al., 2012) (Figura 2).

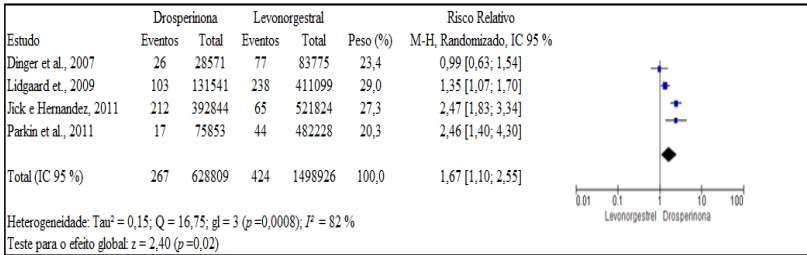


Figura 2 - Drosiprenona contra levonorgestrel. Adaptado de Martinez et al. (2012).

Uma recomendação importante para a realização de meta-análises que reúnem estudos heterogêneos é a adoção de modelos de efeitos aleatórios, uma vez que estes levam em conta para o cálculo da estatística global, além da heterogeneidade existente dentro dos estudos, aquela existente entre os estudos. Ressalta-se que esse tipo de abordagem não controla altos índices de heterogeneidade (Higgins e Green, 2011), como o encontrado no estudo de Martinez et al. (2012).

Foi realizada então a investigação da origem da elevada heterogeneidade encontrada entre os estudos. Decidiu-se inicialmente realizar uma análise dos aspectos metodológicos pertinentes a cada estudo envolvido. Ao se verificar o delineamento dos estudos, percebeu-se que Dinger et al. (2007) e Lidgaard et al. (2009) tratavam-se de estudos de coorte, enquanto que Jick e Hernandez (2011) e Parkin et al. (2011) eram estudos de caso-controle aninhados em uma coorte. Após essa constatação foram realizadas, três meta-análises comparando os efeitos da drosiprenona com o levonogestrel.

Na primeira meta-análise, decidiu-se retirar o estudo de Parkin et al. (2011) em que caso-controle estava aninhado em uma coorte. Sob essas condições percebeu-se que a heterogeneidade manteve-se ($\chi^2 = 14,48$; $p = 0,0007$), revelando inconsistência elevada entre os estudos ($I^2 = 86$ %), no entanto, o Risco Relativo (RR) não foi estatisticamente significativo ($p = 0,10$; RR = 1,52, IC 95 % = 0,93 – 2,47) (Figura 3).

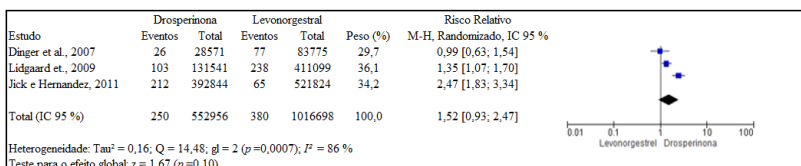


Figura 3 - Drospirenona contra levonorgestrel: estudos incluídos I.
Adaptado de Martinez et al. (2012).

Na segunda meta-análise, manteve-se o estudo de Parkin et al. (2011) retirou-se o estudo de Jick and Hernandez (2011), cujo delineamento tratava-se também de um estudo de caso-controle aninhado em uma coorte. Nesse contexto, a heterogeneidade foi reduzida ($\chi^2=6,27$; $p=0,04$) mas, a inconsistência entre os estudos ficou em nível substancial ($I^2 = 68 \%$). O RR foi não significativo ($p = 0,09$; RR = 1,43, IC 95 % = 0,95 – 2,15)

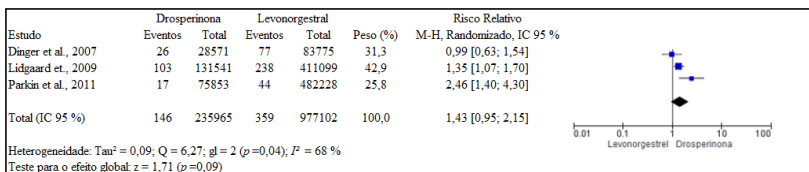


Figura 4 - Drospirenona contra levonorgestrel: estudos incluídos II.
Adaptado de Martinez et al. (2012).

Na terceira meta-análise, foram incluídos apenas os estudos de coorte Dinger et al. (2007) e Lidgaard et al. (2009). Pôde-se perceber que, com a retirada dos estudos caracterizados como caso-controle aninhados em uma coorte, a heterogeneidade perdeu sua significância estatística ($\chi^2=1,49$; $p=0,22$) e a sua magnitude reduziu-se para níveis moderados ($I^2 = 33,3 \%$). A ausência da heterogeneidade substancial observada inicialmente na figura 2 implicou a obtenção de uma estatística global mais confiável. Essa estatística, nesse caso o RR, não apresentou significância estatística ($p = 0,15$; RR = 1,23; IC 95 % = 0,93 - 1,63), ou seja, não há evidências de que o uso de anticoncepcionais contendo drospirenona apresente maior risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso quando comparado ao uso de anticoncepcionais contendo em sua formulação levonorgestrel, o que vai ao encontro do resultado obtido por Martinez et al. (2012), quando reuniu os quatro estudos em uma única meta-análise (Figura 5).

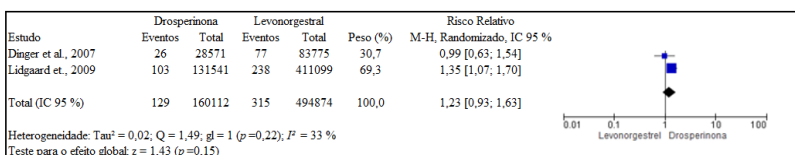


Figura 5 - Drospirinona versus levonogestrel: estudos de coorte. Dados de Martinez et al., 2012.

Ao se realizar uma meta-análise apenas com os estudos de caso-controle aninhados em uma coorte Jick et al. (2011) e Parkin et al. (2011), percebeu-se que a heterogeneidade desapareceu ($\chi^2=0,21$; $p=0,64$), indicando homogeneidade entre os estudos ($I^2 = 0\%$). A medida de efeito (OR) foi estatisticamente significativa ($p < 0,00001$) e resultou em 2,44 (1,73 – 3,45), ou seja, mulheres que utilizam drospirinona apresentam 2,44 vezes a chance de sofrer tromboembolismo venoso quando comparadas a mulheres que utilizam levonogestrel (Figura 6).

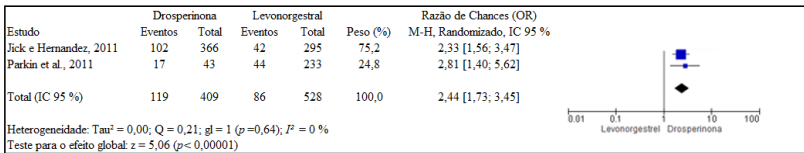


Figura 6 - Drospirinona versus levonogestrel: estudos de caso-controle aninhados em uma coorte. Dados de Martinez et al., 2012.

Um ponto abordado por Martinez et al. (2012) foi a avaliação de AOC que continham em sua formulação desogestrel ou levonogestrel como progestina. Nessa meta-análise, representada na figura 6, fica evidente a existência de heterogeneidade ($\chi^2=64,53$; $p < 0,00001$) grave ($I^2 = 89\%$), o que compromete o seu resultado ($p = 0,0009$; RR = 1,93; IC95 % = 1,31 – 2,85) (Figura 7).

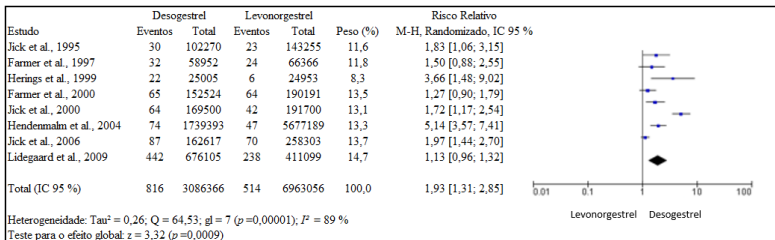


Figura 7 - Desogestrel contra levonogestrel: estudos de coorte. Adaptado de Martinez et al. (2012).

Refez-se essa meta-análise após a exclusão de dois estudos que induziram grande heterogeneidade: Hendenmalm, Samuelsson e Spigset (2004) e Lidegaard et al. (2009). Nesse novo cenário a heterogeneidade

desapareceu ($\chi^2=6,72$; $p=0,24$), bem como a inconsistência entre os estudos ($I^2 = 26\%$). Entretanto, o risco de pacientes que utilizam AOC com desogestrel como progestina terem TEV permaneceu o mesmo ($p < 0,00001$; RR = 1,71; IC95 % = 1,38 – 2,10) (Figura 8).

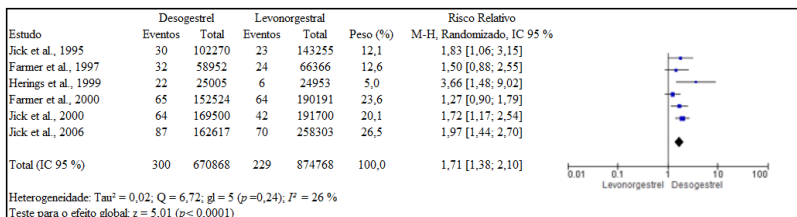


Figura 8 - Desogestrel contra levonorgestrel: estudos incluídos.
 Adaptado de Martinez et al. (2012).

Os resultados obtidos foram sintetizados e publicados por meio de uma carta ao editor (Rosa, Madeira e Medeiros, 2013).

4.2 ETAPA 2

A pesquisa identificou um total de 111 artigos, dos quais 49 eram potencialmente relevantes após a avaliação inicial. A partir desses estudos, 37 artigos completos foram excluídos. Doze estudos primários (Scholler et al., 1999; McIntosh et al., 2004; Ho et al., 2005; Hassan et al., 2006; Scholler et al., 2008; Shah et al., 2009; Abdel-Azeez et al., 2010; Moraes, 2012; Qiao e Li, 2012; Bandiera et al., 2013; Wu et al., 2013; Ibrahim et al., 2014) envolvendo 1.561 mulheres preencheram os critérios de inclusão e foram analisados (Figura 9).

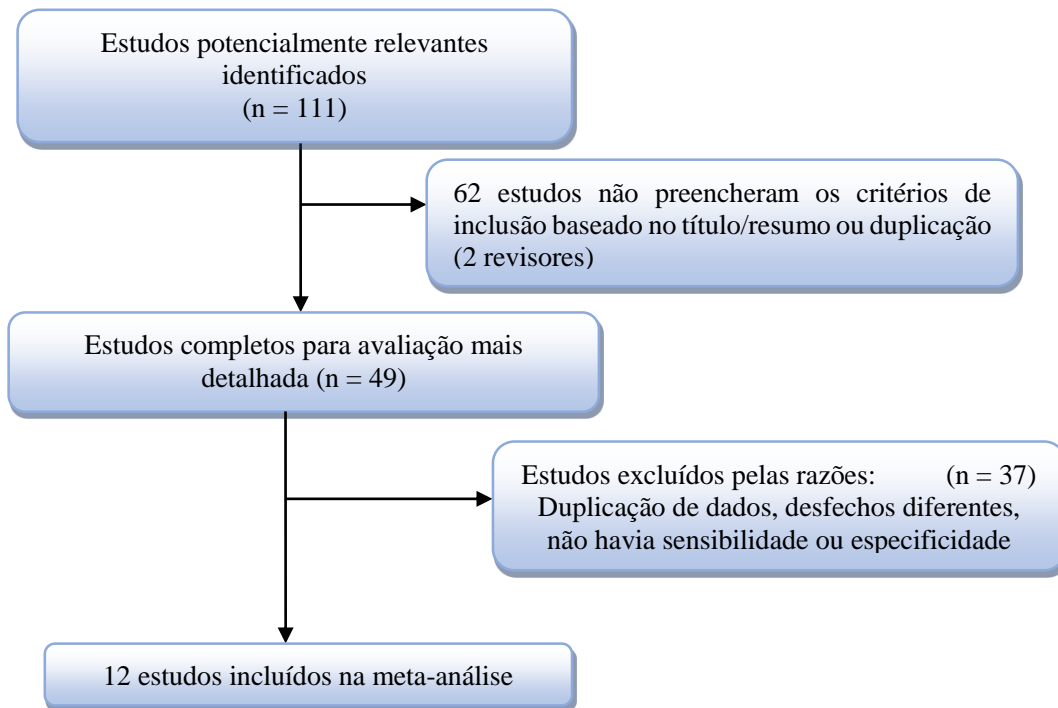


Figura 9 - Seleção de estudos. Fonte: Elaborado pelo autor.

Foram coletadas informações dos estudos inseridos na meta-análise, como autor, ano, delineamento, país, média de idade das pacientes e ponto de corte nos níveis de Mesotelina mensurados. Nota-se que estudos retrospectivos e prospectivos foram incluídos na meta-análise, totalizando 1.561 mulheres distribuídas entre os doze estudos selecionados, sendo nove (McIntosh et al., 2004; Ho et al., 2005; Hassan et al., 2006; Abdel-Azeez et al., 2010; Moraes, 2012; Qiao e Li, 2012; Bandiera et al., 2013; Wu et al., 2013; Ibrahim et al., 2014) prospectivos, e três (Scholler et al., 1999; Scholler et al., 2008; Shah et al., 2009) retrospectivos (Tabela 2).

Tabela 2 - Características dos estudos primários incluídos.

Primeiro Autor (ano)	Delineamento, país	N	Idade (anos) (Mediana/Amplitude) Benigno/Maligno	Ponto de Corte (nM)
Abdel-Azeez et al. (2010)	Prospectivo, Egito	65	49,3 (31 - 69) / 55,3 (33 - 72)	1,4
Bandiera et al. (2013)	Prospectivo, Itália	120	58,0 (19 - 84) / 62,0 (34 - 86)	1,4
Hassan et al. (2006)	Prospectivo, EUA	97	61,0 ^a (35 - 79)	NI
Ho et al. (2005)	Prospectivo, EUA	68	63,0 ^a (37 - 80)	NI
Ibrahim et al. (2014)	Prospectivo, Egito	96	38,9 (22 - 75) / 47,8 (20 - 69)	1,4
McIntosh et al. (2004)	Prospectivo, EUA	95	NI	NI
Moraes (2012)	Prospectivo, Brasil	138	NI	1,5
Qiao e Li (2012)	Prospectivo, China	90	51,9 (44 - 60) / 56,7 (46 - 62)	2,5
Scholler et al. (1999)	Retrospectivo, EUA	27	61,0 ^a (35 - 79)	NI
Scholler et al. (2008)	Retrospectivo, EUA	336	57,0 ^b (19 - 87)	NI
Shah et al. (2009)	Retrospectivo, EUA	267	54,0 (25 - 83) / 58,0 (19 - 86)	NI
Wu et al. (2013)	Prospectivo, China	162	48 ^b / 55 ^b	1,3
Total		1561		

^aIdade mediana de pacientes com tumor maligno. ^bIdade mediana de todos os pacientes. NI - Não Informado. Elaborado pelo autor.

Quanto à qualidade metodológica dos estudos incluídos, seis (Abdel-Azeez et al., 2010; Hassan, 2006; Ibrahim et al., 2004; Qiao e Li, 2012; Shah et al., 2009; Wu et al., 2013) cumpriram todos os critérios do QUADAS-2. Em dois estudos (Bandiera et al., 2013; Scholler et al., 1999), o risco de viés na seleção dos pacientes não ficou claro e, em outros dois estudos (Moraes, 2012; Scholler et al., 2008), foi observado alto risco de viés na seleção dos pacientes. Um estudo de McIntosh et al. (2004) mostrou alto risco de viés no teste diagnóstico e também quanto ao fluxo de pacientes durante o tempo de pesquisa. Três estudos (Moraes, 2012; Scholler et al., 2008; McIntosh et al., 2004) foram classificados como tendo um alto risco de viés. Os resultados da avaliação da qualidade são apresentados na figura 10 para os 12 estudos incluídos.

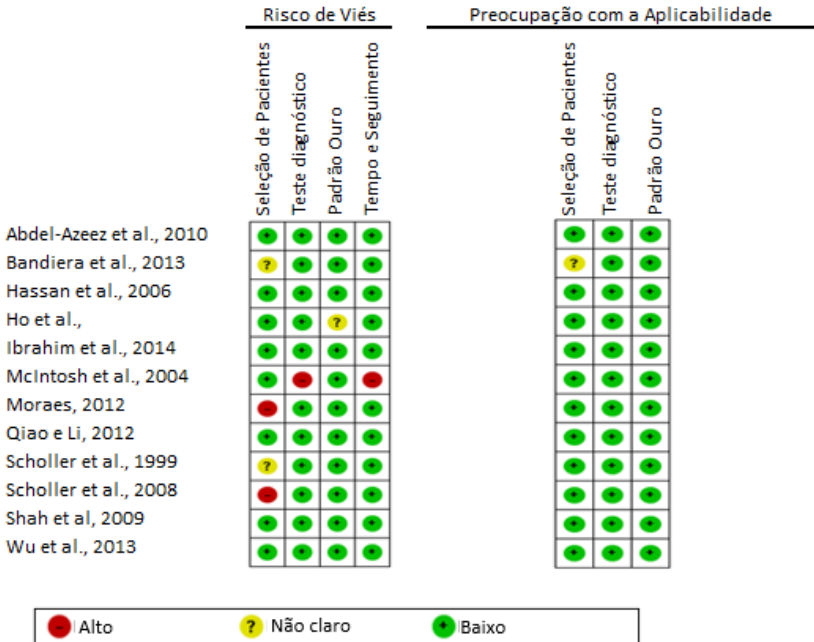


Figura 10 - Resultado da aplicação do QUADAS 2 por estudo. Elaborado pelo autor.

O gráfico de funil, o teste de Begg's e a regressão de Egger foram realizados para avaliar o viés de publicação da literatura. A forma do gráfico de funil revelou evidência de assimetria. O método de regressão de Egger e o teste de Begg's forneceram evidências estatísticas

de assimetria, e, portanto, evidência da existência de viés de publicação ($p = 0,006$ e $p = 0,007$, respectivamente) (Figura 11).

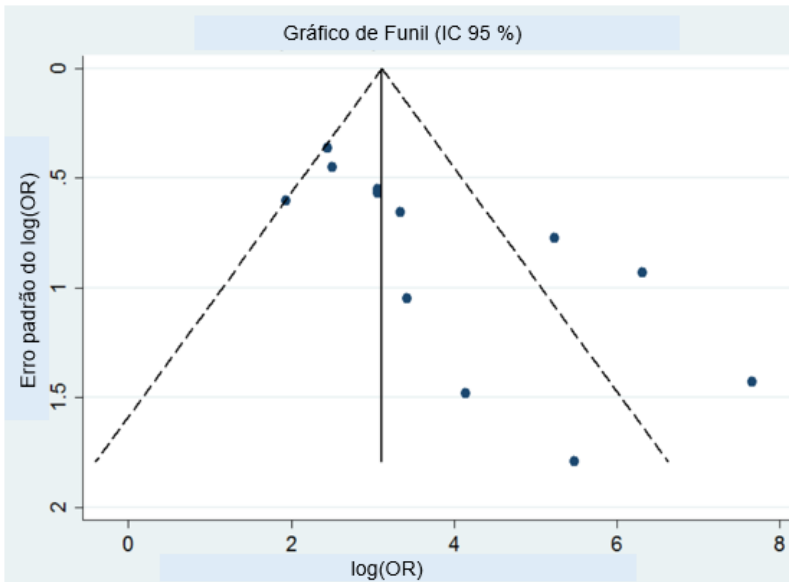


Figura 11 - Gráfico de funil. Elaborado pelo autor.

A proporção de câncer de ovário nos estudos avaliados foi de 42,09 % (IC de 95 % 15,22 - 77,78 %) e incluiu um total de 657 casos de câncer de ovário, sendo que destes, de acordo com os níveis de mesotelina mensurados em comparação com o padrão ouro, 406 foram classificados como verdadeiros positivos e 251 como falsos negativos (Tabela 3).

A mesotelina apresentou uma sensibilidade combinada de 0,62 (IC de 95 % 0,58-0,66) para a detecção de tumores malignos do ovário especificidade combinada de 0,94 (IC de 95 % 0,92 – 0,95) para afastar a possibilidade de existência da doença quando de fato ela não existe, e DOR de 38,92 (IC de 95 % 17,82 – 84,99), o que revela que mulheres com níveis de mesotelina elevados apresentam maior chance de ter câncer de ovário maligno em comparação com mulheres sem esse tipo de alteração (Tabela 3).

Tabela 3 - Tabela de contingência para mesotelina em cânceres de ovário

Estudo	VP	F P	FN	V N	P (%)	Sensibilida de I.C. 95%	Specificida de I.C. 95%	DOR I.C. 95%
Abdel- Azeez et al., 2010	35	11	6	13	63.0 8	0.85 (0.71 – 0.94)	0.54 (0.33 – 0.74)	6.89 (2.12 – 22.46)
Bandier a, 2013	57	2	3	58	50.0 0	0.95 (0.86 – 0.99)	0.97 (0.88 – 1.00)	551.00 (88.73 – 3421.71)
Hassan, 2006	14	5	7	71	21.6 5	0.67 (0.43 – 0.85)	0.93 (0.85 – 0.98)	28.40 (7.87 – 102.43)
Ho, 2005	10	0	14	44	35.2 9	0.42 (0.22 – 0.63)	1.00 (0.92 – 1.00)	64.45 (3.55 – 1169.29)
Ibrahim et al., 2014	37	1	1	57	39.5 8	0.97 (0.86 – 1.00)	0.98 (0.91 – 1.00)	2109.00 (127.92 – 34769.6 7)
McIntos h et al., 2004	22	1	30	42	54.7 4	0.42 (0.29 – 0.57)	0.98 (0.88 – 1.00)	30.80 (3.93 – 241.19)
Moraes, 2012	14	10	7	10 7	15.2 2	0.67 (0.43 – 0.85)	0.91 (0.85 – 0.96)	21.40 (7.02 – 65.26)
Qiao e Li, 2012	34	8	8	40	46.6 7	0.81 (0.66 – 0.91)	0.83 (0.70 – 0.93)	21.25 (7.21 – 62.66)
Scholler , 1999	20	0	1	6	77.7 8	0.95 (0.76 – 1.00)	1.00 (0.54 – 1.00)	177.67 (6.42 – 4914.28)
Scholler , 2008	44	11	72	20 9	34.5 2	0.38 (0.29 – 0.47)	0.95 (0.91 – 0.97)	11.61 (5.69 – 23.69)
Shah et al., 2009	55	6	88	11 8	53.5 6	0.38 (0.30 – 0.47)	0.95 (0.90 – 0.98)	12.29 (5.06 – 29.83)
Wu et al., 2013	64	2	14	82	48.1 5	0.82 (0.72 – 0.90)	0.98 (0.92 – 1.00)	187.43 (41.11 – 854.60)
Total	40 6	57 57	25 1	84 7	42.0 9	0.62 (0.58 – 0.66)	0.94 (0.92 – 0.95)	38.92 (17.82 – 84.99)

VP = Verdadeiro Positivo; FP = Falso Positivo; FN = Falso Negativo; VN = Verdadeiro Negativo; P = Proporção de Casos de Câncer de Ovário. Elaborado pelo autor.

Para lesões normais ou benignas contra lesões malignas os valores foram de $Q = 182$, $p = 0,0001$; inconsistência $I^2 = 94,0\%$ (IC 95 % 92,5 - 95,1) (Figura 12). No cálculo da especificidade as estimativas para heterogeneidade foram altamente consistentes entre os estudos: $Q = 52,4$, $p = 0,0001$, inconsistência $I^2 = 79,0\%$ (IC 95 % 71,3 - 84,7) (Figura 13).

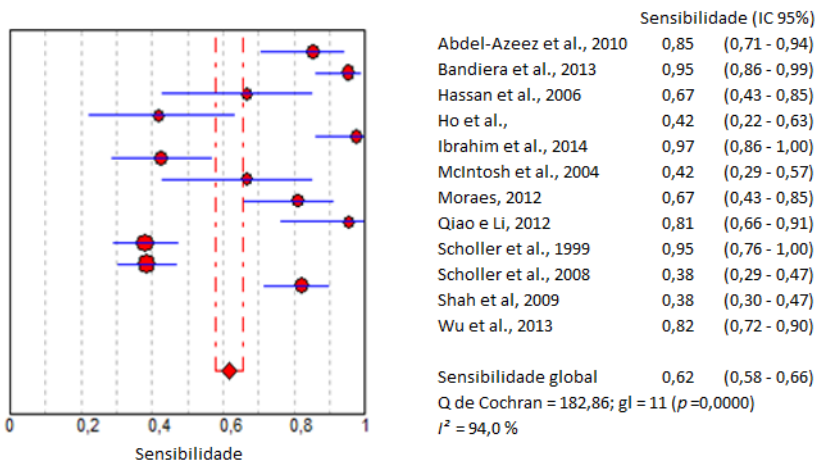


Figura 12 - Sensibilidade da mesotelina para diagnóstico do câncer de ovário. Elaborado pelo autor

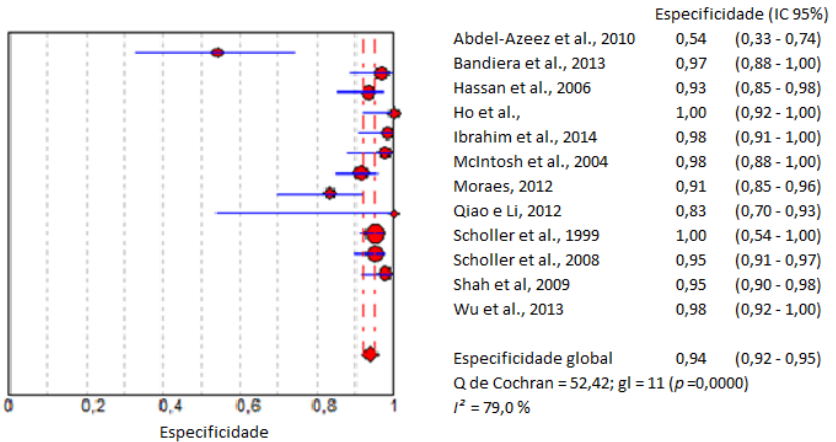


Figura 13 - Especificidade da mesotelina para diagnóstico do câncer de ovário. Elaborado pelo autor.

A robustez dos resultados foi testada repetindo-se a análise estatística utilizando um modelo diferente (modelo de efeitos aleatórios). O agrupamento de sensibilidade, especificidade e a DOR dos três estudos (Bandiera, 2013; Ibrahim et al., 2014; Scholler, 1999) com alto risco de polarização não alterou a taxa de exatidão da análise com todos os doze estudos. A SROC e a estatística Q^* também manteve preservada a sua magnitude. Portanto, todos os 12 estudos selecionados foram incluídos na meta-análise.

A DOR entre tumores ovarianos malignos e lesões benignas foi 38,92 (IC 95 % 17,82-84,99; $Q = 41,2$, $p = 0,0001$; inconsistência I^2 de Higgins = 73,3% (IC 95 % 62,7 – 80,9); Tabela 2). SROC curvas foram construídas devido à heterogeneidade da DOR. Para os tumores ovarianos malignos contra lesões benignas a AUC foi de 0,94 e $Q^* = 0,88$, com erros padrões 0,03 e 0,04, respectivamente. A AUC para a curva ROC foi estimada pela regra dos trapézios (Meta-DISC; versão Beta 1.4; Figura 14).

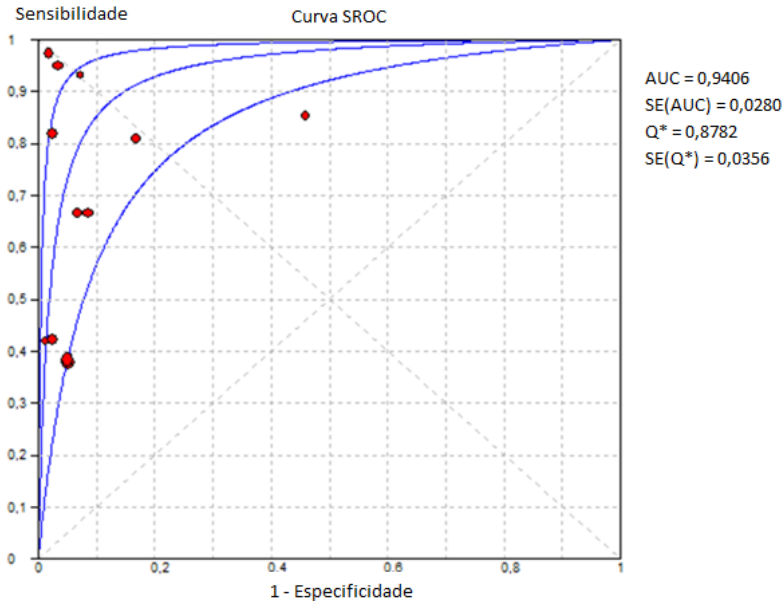


Figura 14 - Curva ROC relacionando sensibilidade e 1 – especificidade da mesotelina. Elaborado pelo autor.

Uma metarregressão foi realizada para verificar a influência do ano de publicação na precisão de um teste de diagnóstico, que não se mostrou significativa ($p = 0,073$). Outra metarregressão foi realizada para verificar a influência do tipo de estudo na precisão do teste diagnóstico, que não se mostrou significativa ($p = 0,402$). Os dados foram ponderados pelo inverso das variâncias.

5 DISCUSSÃO

A não observação da heterogeneidade gerada a partir da realização de uma meta-análise pode gerar aos pesquisadores, comunidade científica e demais profissionais da saúde uma falsa evidência sobre o objeto de investigação do pesquisador que realizou tal estudo (Macaskill et al., 2010). Pode-se perceber na RS e meta-análise que foi avaliada nessa tese (Martínez et al., 2012), o impacto desse fato, o que influenciou diretamente nas inferências realizadas por aqueles pesquisadores.

Na RS publicada por Martinez et al. (2012), verificou-se que parte da meta-análise realizada foi comprometida pela alta heterogeneidade. Este problema pode ter levado a equívocos em suas inferências. Exemplo disso é o gráfico de floresta obtido neste estudo, representando quatro estudos que compararam usuárias de AOC, que continham drospirenona ou levonorgestrel como um progestina.

Medidas de heterogeneidade são essenciais para ensaios clínicos de meta-análises (Higgins e Green, 2008). O teste do Q de Cochran tem um baixo poder discriminatório caso o número de estudos incluídos seja pequeno. Assim, nessas situações, um teste Q de Cochran não revela necessariamente a presença de heterogeneidade significativa (Huedo-Medina et al., 2006; Dans et al., 2008; Higgins e Green, 2008). Propõe-se o uso de outra métrica para que, associada ao Q de Cochran, ajude ao pesquisador a entender a extensão da heterogeneidade observada entre os estudos, essa métrica é conhecida como *I² DE HIGGINS* e é uma medida de inconsistência entre os estudos (Huedo-Medina et al., 2006; Dans et al., 2008; Higgins e Green, 2008). Este índice é muitas vezes expresso como uma percentagem: (i) uma inconsistência de 0 % a 40 %, pode ser relativamente pouco importante; (ii) uma inconsistência de 30 % a 60 % pode indicar heterogeneidade moderada; (iii) uma inconsistência de 50 % a 90 % pode implicarem uma heterogeneidade substancial; e (iv) uma inconsistência de 75 % a 100 % pode representar considerável heterogeneidade (Higgins e Green, 2008).

Sugere-se que os autores da RS (Martínez et al., 2012) deveriam reavaliar as meta-análises expostas em seus trabalhos que demonstraram altas heterogeneidades. A reanálise apresentada nessa tese, dos estudos de coorte comparando risco de TEV em usuárias de contraceptivos orais contendo desogestrel com o de mulheres que tomam AOC contendo levonorgestrel não trouxe nenhuma alteração substancial no que diz respeito aos achados dos autores. Ao contrário, quando foi realizada a reavaliação dos estudos de coorte comparando usuárias de contraceptivos

orais contendo drospirenona com as mulheres tendo um AOC contendo levonorgestrel, não houve diferença significativa em risco de TEV entre estes dois grupos.

A meta-análise de estudos de caso-controle aninhado, apresentada nessa tese, mostrou um risco mais elevado de TEV associado ao uso de comprimidos contendo drospirenona. Futuros estudos de maior qualidade e maior duração são necessários para determinar se o risco de TEV associado com o uso de AOC contendo drospirenona é maior do que com aqueles que contêm levonorgestrel.

Matinez et al. (2013), em resposta à carta enviada aos editores, admitem as fragilidades dos estudos observacionais, afirmam que a exclusão de dois estudos em suas análises diminuiu de forma branda o RR (de 1,93 [1,31, 2,85] no original, a 1,71 [1,38, 2,10] na presente análise) e que precisam ser realizados mais estudos prospectivos para se ter melhor ideia de risco na contracepção hormonal.

Também nesta tese, foi avaliada a acurácia da mesotelina para o diagnóstico de câncer de ovário, demonstrando especificidade alta e baixa sensibilidade para mesotelina no diagnóstico de câncer de ovário. Houve um grande esforço nos últimos anos para se identificar biomarcadores mais eficientes. A mesotelina pode ser um teste importante de rastreamento para o câncer de ovário. Talvez seja possível aumentar a sensibilidade deste em combinação com outro biomarcador, especialmente nos estágios iniciais da doença, visto que, quando o teste de mesotelina é negativo, existe uma grande probabilidade de não malignidade.

Previamente, um painel de biomarcadores foi examinado e foi encontrado que a combinação dupla de marcadores HE4 e CA125 produziu a maior sensibilidade entre as várias combinações de marcadores tumorais, aumentando a sensibilidade do CA125 em comparação ao seu uso isolado (Moore et al., 2008). Um algoritmo utilizando HE4 e CA 125 classificou com êxito pacientes em grupos de alto e baixo-risco (Moore et al., 2009).

Por outro lado, embora a maioria dos estudos incluídos na meta-análise apresentaram níveis de sensibilidade relativamente baixos, a chance de se encontrar câncer nas mulheres com níveis elevados de mesotelina foi de 38,92 vezes maiores em relação a mulheres com níveis normais.

O CA125 é o biomarcador sérico mais amplamente utilizado em pacientes com câncer de ovário. Sua utilidade como um marcador para a detecção de doenças recorrentes é reconhecida. Uma meta-análise, a qual incluiu 2.374 mulheres, revelou que, para níveis de CA125, a

sensibilidade majoritária para o diagnóstico de tumores incertos de câncer de ovário foi de 0,80 (CI 95 % 0,76-0,82) e a especificidade foi de 0,75 (CI 95 % 0,73-0,77) (Medeiros et al., 2009).

As funções biológicas da mesotelina permanecem desconhecidas. Uma pesquisa realizada com camundongos geneticamente modificados revelou que a mesotelina não apresenta um fenótipo detectável (Bera e Pastan, 2000). Tem sido sugerido que a mesotelina exerce papel na adesão e metástases de um tumor, baseado na evidência de que ela pode se ligar ao MUC16 (também conhecido como CA125), o qual é altamente glicosilado para mediar a adesão celular heterotípica (Imashimizu et al., 2011).

Foi relatado que a dosagem de níveis de mesotelina em plasma são úteis para a detecção precoce de mesotelioma e para o monitoramento de sua recorrência no pós-operatório (Huang et al., 2006). Além disso, 12 % dos pacientes tiveram elevados níveis de mesotelina sérica, sugerindo potencial da mesotelina como um biomarcador de detecção precoce (Bera e Pastan, 2000). Um estudo demonstrou que a mesotelina e o CA125 combinados como biomarcadores fornecem maior sensibilidade para o diagnóstico precoce de câncer de ovário (McIntosh et al., 2004).

O presente estudo demonstrou uma sensibilidade total de 62 % e especificidade de 94 %. O conceito de especificidade é a proporção de resultados de testes negativos entre os "saudáveis", sendo a fórmula $VN/(VN + FP)$ (Coutinho e Braga, 2009). Isso significa que este teste tem resultados negativos em 94 % dos pacientes sem a doença (câncer de ovário) e resultados positivos em 6 % dos pacientes sem doença (falsos positivos). Um teste com alta especificidade é útil para confirmar um diagnóstico, pois apresenta poucos resultados falsos positivos.

É importante notar que a limitação desta RS está associada à alta heterogeneidade encontrada entre os estudos. Tal fato é explicado porque foram reunidos estudos observacionais com populações, desenho dos estudos e pontos de corte distintos. A heterogeneidade é esperada em meta-análises de acurácia de testes de diagnósticos (Macaskill et al., 2010). Nas revisões de acurácia de testes diagnósticos, diferenças são comumente observadas entre os estudos, indicando que a acurácia do teste diagnóstico pode variar entre os estudos incluídos ou que existe heterogeneidade na acurácia do teste (Whiting et al., 2011). Testes para avaliação da heterogeneidade em sensibilidade e especificidade e a estimativa da estatística I^2 DE HIGGINS não são rotineiramente utilizadas em revisões Cochran de testes diagnósticos, uma vez que eles não

contabilizam a heterogeneidade explicada pelo limiar de positividade (Whiting et al., 2011).

No entanto, esta meta-análise foi conduzida com o critério necessário para executar uma RS rigorosa planejada à priori de acordo com um protocolo prospectivo e utilizando o guia de orientações PRISMA (Rosa, Madeira e Medeiros, 2014; Whiting et al., 2011). Seguiu-se as orientações mais recentes para conduzir revisões de diagnóstico, como descrito no *Cochran Diagnostic Reviewers' Handbook* (Reitsma et al., 2005). Utilizou-se uma estratégia de busca exaustiva sem filtro metodológico ou restrição de idioma. Houve poucas discrepâncias na fase da seleção do resumo e discordâncias em alguns itens do QUADAS-2.

Em conclusão, essa RS demonstrou que embora a mesotelina não possa servir por si só como um marcador para detecção de câncer de ovário, pode ser utilizada em combinação com CA125 e/ou HE4 para alcançar maior sensibilidade.

6 CONCLUSÃO

As meta-análises de risco publicadas que foram avaliadas nessa tese apresentaram boa qualidade no que concerne à heterogeneidade. Foi encontrada apenas uma RS com meta-análise que, mesmo existindo alta heterogeneidade em uma inferência que apontava uma medida de efeito significativa, considerou o achado importante para ser levado em conta nas inferências e conclusões. O tratamento estatístico proposto foi a reanálise dos dados coletados e publicação de uma carta ao editor.

Também foi avaliada nesta tese a acurácia da mesotelina para o diagnóstico de câncer de ovário. Por meio da realização de uma RS seguida de meta-análise se concluiu que por apresentar baixa sensibilidade e alta especificidade, esse biomarcador deve ser utilizado junto a outros exames de rastreamento da doença.

Sugere-se, que os pesquisadores avaliem com muita cautela as estatísticas de heterogeneidade que aparecerem em suas meta-análises, uma vez que a sua presença é inevitável em meta-análises diagnósticas e importante em meta-análises de risco ou tratamento.

REFERÊNCIAS

- Abdel-Azeez HA, Labib HA, Sharaf SM, Refai AN. HE4 and mesothelin: novel biomarkers of ovarian carcinoma in patients with pelvic masses. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(1):111-6.
- Almeida JRC, Pedrosa NLP, Leite JB, Fleming TRP, Carvalho VH, Cardoso AAA. Tumour markers: a literature review. *Rev Bras Cancer*. 2007; 53(3): 305-16.
- Auersperg, N. The Origin of Ovarian Carcinomas: A Unifying Hypothesis. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2010; 30: 12-21.
- Badgwell D, Lu Z, Cole L, Fritsche H, Atkinson EN, Somers E, Allard J, Moore RG, Lu KH, Junior RCB. Urinary Mesothelin Provides Greater Sensitivity for Early Stage Ovarian Cancer than Serum Mesothelin, Urinary hCG Free Beta Subunit and Urinary hCG Beta Core Fragment. NIH Public Access. 2007; 106 (3): 490–97.
- Bandiera E, Zanotti L, Fabricio AS, Bucca E, Squarcina E, Romani C, Tassi R, Bignotti E, Todeschini P, Tognon G, Romagnolo C, Gion M, Sartori E, Maggino T, Pecorelli S, Ravaggi A. Cancer antigen 125, human epididymis 4, kallikrein 6, osteopontin and soluble mesothelin-related peptide immunocomplexed with immunoglobulin M in epithelial ovarian cancer diagnosis. *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51(9):1815-24.
- Bera TK, Pastan I. Mesothelin is not required for normal mouse development or reproduction. *Mol Cell Biol* 2000; 20:2902–06.
- Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis*. West Sussex: John Wiley & Sons, 2009.
- Bowden J, Tierney JF, Copas A, Burdett S. Quantifying, displaying and accounting for heterogeneity in the meta-analysis of RCTs using standard and generalised Q statistics. *BMC Medical Research Methodology*. 2011; 11 – 41.
- Breitenbach MMD, Alves ACJ, Miranda CR, Silva GFL, Veiga NA, Faria OJ. Biomarcadores para diagnóstico, prognóstico e resposta terapêutica

do câncer de ovário: papel do hormônio Anti-Mulleriano (Ham). Anais do III Seminário de Pesquisa da Estácio. 2011.

Chang K, Pastan I. Molecular cloning of mesothelin, a differentiation antigen present on mesothelium, mesotheliomas, and ovarian cancers. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93:134 – 6.

Coutinho ESF, Braga, JU. Revisão Sistemática e Meta-análise. In: *Epidemiologia*. (Eds. Medronho RA, Bloch, KV, LUIZ, RR, Werneck, GL). São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

Dans AL, Dans LF, Silvestre MAA. *Painless Evidence-Based Medicine*. England: John Wiley & Sons Ltd; 2008.

Deeks JJ. Systematic reviews of evaluation of diagnostic and screening tests. In: Egger M, Smith GD, Altman DG. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-analysis in context*. 2nd. Ed. London, England: BMJ Publishing; 2001; 248-82.

DerSimonian R, Laird N. *Meta-Analysis in Clinical Trials*. New York: Elsevier Science Publishing; 1986.

Dinger JC, Heinemann LAJ, Kü l-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007; 72: 344 – 54.

Egger M, Smith GD, Altman DG. *Systematic reviews in Health Care - Meta-analysis in context*. London: BMJ Publishing, 2001.

Egger M, Smith GD, Schneider M. Sytematic reviews of observational studies. In: *Systematic reviews in Health Care - Meta-analysis in context*. (Eds. Egger M, Smith G D, Schneider M). London: BMJ Publishing, 2001; 2nd: 211-27.

Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997; 349: 83 – 8.

Farmer RD, Lawrenson RA, Todd JC, Williams TJ, MacRae KD, Tyrer F, Leydon GM. A comparison of the risks of venous thromboembolism disease in association with different combined oral contraceptives. *Br J Pharmacol* 2000; 49(6): 580 – 90.

FIGO. Staging of cervical carcinomas. TNM Classification of malignant tumours. L. Sobin and Ch Wittekind (eds.), UICC International Union against Cancer, Geneva, Switzerland.; 6th ed. 2002; 155-157.

Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. *Epidemiologia Clínica: elementos essenciais*. Porto Alegre: Artmed, 2014.

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

George SHL, Shaw P. BRCA and early events in the development of serous ovarian cancer. *Frontiers in Oncology*. 2014; 1 – 8.

Gilks CB, Prat J. Ovarian carcinoma pathology genetics: recent advances. *Human Pathology*. 2009; (40): 1213 – 1223.

Gubbels JA, Belisle J, Onda M, Rancourt C, Migneault M, Bera TK, Connor J, Sathyanarayana BK, Lee B, Pastan I, Patankar MS. Mesothelin-MUC16 binding is a high affinity, N-glycan dependent interaction that facilitates peritoneal metastasis of ovarian tumors. *Mol Cancer*. 2006; 50 (5): 1-15.

Guimarães CA. Grupo de Estudos de Revisão Sistemática do Rio de Janeiro. Medicina baseada em evidências [editorial]. *Rev Col Bras Cir*. [periodic na Internet] 2009; 36(5).

Hardy RJ. Meta-analysis techniques in medical research: a statistical perspective. PhD thesis, London School of Hygiene Tropical Medicine. 1995.

Hartge P. Designing Early Detection Programs for Ovarian Cancer. UK: Oxford University Press. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2010; 102 (1): 3-4.

Hassan R, Remaley AT, Sampson ML, Zhang J, Cox DD, Pingpank J, Alexander R, Willingham M, Pastan I, Onda M. Detection and

quantitation of serum mesothelin, a tumor marker for patients with mesothelioma and ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(2): 447-53.

Hedges LV, Pigotti TD. The Power Statistical Tests in Meta-Analysis. *Psychological Methods.* 2001; 6(3), 203-17.

Hedenmalm K, Samuelsson E, Spigset O. Pulmonary embolism associated with combined oral contraceptives: reporting incidences and potential risk factors for fatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 576 – 85.

Herings RM, Urquhart J, Leufkens HG. Risk of venous thromboembolism among users of different oral contraceptives. *Lancet* 1999; 354: 127 – 8.

Higgins JPT, Green S. *Cochran handbook for systematic reviews of interventions.* Chichester: Wiley-Blackwell, 2008.

Higgins JPT, Green S. *Cochran handbook for systematic reviews of interventions.* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochran Collaboration, 2011. From: www.Cochran-handbook.org. Accessed 12 September 2012.

Ho M, Hassan R, Zhang J, Wang QC, Onda M, Bera T, Pastan I. Humoral immune response to mesothelin in mesothelioma and ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2005; 15; 11(10): 3814-20.

Huang CY, Cheng WF, Lee CN, Su Yn, Chien SC, Tzeng YL, Hsieh CY, Chen CA. Serum mesothelin in epithelial ovarian carcinoma: a new screening marker and prognostic factor. *Anticancer Res.* 2006; 26: 4721–8.

Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychol Methods.* 2006; 11(2):193-206.

Ibrahim M, Bahaa A, Ibrahim A, El Hakem AA, Abo-El Noor A, El Tohamy U. Evaluation of serum mesothelin in malignant and benign ovarian masses. *Arch Gynecol Obstet.* 2014.

INCA. Incidência de câncer no Brasil em mulheres. Disponível em <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>>. Acesso em mar 2014.

Imashimizu K, Shiomi K, Maeda M, Aoki N, Igarashi K, Suzuki F, Koizumi M, Suzuki K, Hino O. Feasibility of large-scale screening using N-ERC/mesothelin levels in the blood for the early diagnosis of malignant mesothelioma. *Exp Ther Med* 2011; 2: 409-11.

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

Jelic S, Vasey PA. ESMO minimum clinical recommendations: ovarian cancer. Program and abstracts of the 27th Congress of the European Society for Medical Oncology; October 18-22, 2002; Nice, France.

Jick H, Jick SS, Gwewich K, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346 (8990): 1589 – 93.

Jick H, Kaye IA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS. Risk of venous thromboembolism among users of thirdgeneration oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000; 321: 1190 – 5.

Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. *Contraception* 2006; 73: 566 – 70.

Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011; 340:d2151.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analysis of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339:b2700.

Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339: b2890.

Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord RM, Takwoingi Y. Chapter 10: Analysing and Presenting Results. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochran Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0*. The Cochran Collaboration, 2010.

Macedo ACL. Acurácia da Proteína HE4 no Diagnóstico de Tumores de Ovário: revisão sistemática e meta-análise [Dissertação de mestrado]. Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Epidemiologia). Criciúma (SC): Universidade do Extremo Sul Catarinense; 2013.

Madhuvrata P, Riad M, Ammembal MK, Agur W, Abdel-Fattah M. Systematic review and meta-analysis of "inside-out" versus "outside-in" transobturator tapes in management of stress urinary incontinence in women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012; 162(1):1-10.

Martínez F, Ramírez I, Pérez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012; 17(1):7-29.

Martínez F, Latorre K, Ramírez I, Pérez-Campos E, Lete I. Can a meta-analysis that included articles with high heterogeneity appropriately evaluate the risk of venous thromboembolism in users of combined hormonal contraceptives containing drospirenone or desogestrel? A reply to Rosa et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2013;18(2):139-42.

McIntosh MW, Drescher C, Karlan B, Scholler N, Urban N, Hellstrom KE, Hellstrom I. Combining CA 125 and SMR serum markers for diagnosis and early detection of ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004; 95(1): 9-15.

Medeiros, L. Laparoscopia versus Laparotomia nas tumorações ovarianas benignas [Dissertação Mestrado]. Curso de Pós-Graduação em Medicina (Epidemiologia). Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2003.

Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC. Accuracy of CA 125 in the diagnosis of ovarian tumors: a quantitative systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 142: 99-105.

Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, Steinhoff M, Messerlian G, DiSilvestro P, Granai CO, Bast RC Jr. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2008; 108(2): 402-8.

Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, Gajewski W, Kurman R, Bast RC Jr, Skates SJ. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA 125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009; 112(1): 40-6.

Moore Z. Meta-analysis in context. *J Clin Nurs.* 2012; 21(19-20): 2798-807.

Moraes, Denise da Rocha Pitta Lima. Concentração dos marcadores séricos e presença de sintomas específicos em mulheres com ou sem massas anexiais / Denise da Rocha Pitta Lima de Moraes. -- Campinas, SP. 2012.

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.

Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick JS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: Nested casecontrol study based on UK General Practice Research Database . *BMJ* 2011; 340 : d2139.

Qiao N, Li H. The value of mesothelin in the diagnosis and follow-up of surgically treated ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012; 34(2):163-5.

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.

Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.2. Copenhagen: The Nordic Cochran Centre, The Cochran Collaboration. 2012.

Rietjens JA, Deschepper R, Pasman R, Deliens L. Medical end-of-life decisions: does its use differ in vulnerable patient groups? A systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med.* 2012; 74(8):1282-7.

Rosa MI, Madeira K, Medeiros LR. Can a meta-analysis that included articles with high heterogeneity appropriately evaluate the risk of venous thromboembolism in users of combined hormonal contraceptives containing drospirenone or desogestrel? *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2013; 18(2): 137-9.

Rosa MI, Silva BR, Pires PS, Silva FR, Silva NC, Silva FR, Souza SL, Madeira K, Panatto AP, Medeiros LR. Weekly fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 167(2):132-6.

Rosner AL. Evidence-based medicine: revisiting the pyramid of priorities. *J Bodyw Mov Ther.* 2012; 16(1): 42-9.

Rump A, Morikawa Y, Tanaka M, Minami S, Umesaki N, Takeuchi M, Miyajima A. Binding of ovarian cancer antigen CA125/MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion. *J. Biol. Chem* 2004; 279(10): 9190–8.

Santos CR. Estudos estruturais das proteínas Q4DV70 de trypanosoma cruzi e mesotelina de homo sapiens [Tese Doutorado]. Programa de Pós-Graduação em Biologia Funcional e Molecular. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2009.

Shah CA, Lowe KA, Paley P, Wallace E, Anderson GL, McIntosh MW, Andersen MR, Scholler N, Bergan LA, Thorpe JD, Urban N, Drescher CW. Influence of ovarian cancer risk status on the diagnostic performance of the serum biomarkers mesothelin, HE4, and CA125. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18: 1365-72.

Scholler N, Fu N, Yang Y, Ye Z, Goodman GE, Hellström KE, Hellström I. Soluble member(s) of the mesothelin/megakaryocyte potentiating factor family are detectable in sera from patients with ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96(20): 11531-6.

Scholler N, Lowe KA, Bergan LA, Kampani AV, Ng V, Forrest RM, Thorpe JD, Gross JA, Garvik BM, Drapkin R, Anderson GL, Urban N. Use of yeast-secreted in vivo biotinylated recombinant antibodies (Biobodies) in bead-based ELISA. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(9): 2647-55.

Scholler N, Bergan LA, Thorpe JD, Urban N, Drescher CW. Influence of ovarian cancer risk status on the diagnostic performance of the serum biomarkers mesothelin, HE4, and CA125. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;18(5):1365-72.

StataCorp. Stata Statistical Software. College Station, TX: StatataCorp LP. 2013.

Suthar AB, Granich R, Mermin J, Van Rie A. Effect of cotrimoxazole on mortality in HIV-infected adults on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2012; 90(2):128C-138C.

Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. West Sussex: John Wiley & Sons, 2000.

Tanyi JL, Scholler N. Oncology biomarkers for gynecologic malignancies. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012;4:1097-110.

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

Valente V, Massabki PS. Marcadores tumorais de câncer de ovário: o que há de novo? *Rev Bras Clin Med*. São Paulo, 2011; 9(5): 377-81.

Wang DH, Wu XH, Qian SM, Yao HR. Study on the mesothelin-specific cytotoxicity against epithelial ovarian cancer with full-length mesothelin cDNA-transduced dendritic cells. *Med Oncol*. 2015; 32(4): 561.

Williams TI, Toups KL, Saggese DA, Kalli KR, Cliby WA, Muddiman DC. Epithelial ovarian cancer: disease etiology, treatment, detection, and investigational gene, metabolite, and protein biomarkers. *J Proteome Res.* 2007; 6(8): 2936-62.

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

Wu X, Li D, Liu L, Liu B, Liang H, Yang B. Serum soluble mesothelin-related peptide (SMRP): a potential diagnostic and monitoring marker for epithelial ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289:1309-14.

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.

APÊNDICE

APÊNDICE A - TABELA DE CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS INVESTIGADOS NA ETAPA 1: PARTE I

(continua)

Estudo	Autor (2012)	Meta-análise	<i>I</i> ² DE HIGGINS (%)	quI ² de Higgins	tau ²	Metaregressão	Análise de Sensibilidade	Análise de Subgrupo
1	Ford et al.	Tratamento	NR	NR	410,0	Sim	NR	Sim
2	Poel et al.	Risco	69,0	NR	NR	NR	NR	NR
3	Ross and Salman	Risco	95,0	NR	NR	NR	NR	Sim
4	Fuentes, Maturana and Cruz	Tratamento	95,1	NR	4,5	Sim	NR	NR
5	Richards and Richardson	Tratamento	81,0	167,4	NR	NR	NR	Sim
6	Cheung et al.	Revisão	NR	NR	NR	NR	NR	NR
7	Morris, Compas and Garber	Risco	91,0	110,0	NR	Sim	NR	NR
8	Freitas et al.	Tratamento	NR	NR	NR	NR	NR	NR
9	Suthar et al.	Tratamento	93,2	102,3	NR	NR	Sim	NR
10	Bai et al.	Tratamento	52,0	NR	NR	NR	Sim	Sim
11	Gacci et al.	Tratamento	92,9	NR	NR	Sim	NR	NR
12	Tewari et al.	Tratamento	98,7	NR	NR	NR	NR	NR
13	Rietjeans et al.	Tratamento	NR	NR	NR	NR	NR	NR
14	Madhuvrata et al.	Tratamento	NR	NR	NR	NR	Sim	Sim
15	Sólis and Solera	Tratamento	0,0	6,7	NR	NR	NR	NR
16	Edmond et al.	Risco	82,3	NR	NR	Sim	NR	NR
17	Asferg et al.	Diagnóstica	49,1	NR	NR	NR	NR	NR
18	Friedland et al.	Tratamento	NR	NR	NR	NR	NR	Sim
19	Miedema et al.	Tratamento	NR	NR	NR	NR	NR	NR
20	Rosen et al.	Risco	NR	NR	NR	NR	NR	NR
21	Hughes et al.	Risco	98,7	NR	NR	Sim	NR	NR
22	Muir, Gopaul and Odasso	Risco	0,0	0,5	NR	NR	Sim	NR
23	Ettehad et al.	Tratamento	NR	NR	200,7	NR	Sim	Sim
24	Hsu et al.	Tratamento	NR	NR	NR	NR	NR	Sim
25	Lopez-Yarto et al.	Risco	0,0	0,0	0,0	NR	Sim	Sim
26	Ly, Mittal and Windsor	Risco	100,0	4010,0	1,0	NR	NR	NR
27	Mehta et al.	Tratamento	NR	NR	NR	NR	NR	Sim
28	Campoli et al.	Risco	95,0	118,7	NR	NR	Sim	NR
29	Hill et al.	Tratamento	NR	NR	NR	NR	NR	Sim
30	Zhao et al.	Risco	91,6	23,9	NR	NR	NR	NR
31	Gaudet et al.	Tratamento	0,0	NR	NR	NR	NR	NR

NR – Não reportado.

(continuação)

Estudo	Autor (2012)	Meta-análise	<i>I</i> ² DE HIGGINS (%)	quP de Higgins	tau ²	Metaregressão	Análise de Sensibilidade	Análise de Subgrupo
32	Liu et al.	Risco	82,0	44,0	0,1	NR	NR	NR
33	Zang et al.	Risco	91,4	NR	NR	NR	Sim	NR
34	Martin et al.	Risco	60,0	27,6	NR	NR	Sim	NR
35	Bai et al.	Tratamento	90,8	NR	NR	NR	Sim	Sim
36	Chopra et al.	Tratamento	78,7	51,6	NR	NR	Sim	Sim
37	Sievenpiper et al.	Diagnóstica	NR	NR	NR	Sim	NR	NR
38	Deng et al.	Risco	11,9	26,1	NR	NR	Sim	Sim
39	Langhorst et al.	Tratamento	85,8	7,0	NR	NR	Sim	Sim
40	Oomen et al.	Tratamento	55,0	6,7	0,0	NR	NR	NR
41	Kaul et al.	Tratamento	NR	NR	NR	NR	NR	Sim
42	Mitchell et al.	Risco	NR	0,0	NR	NR	Sim	NR
43	Avni et al.	Tratamento	96,0	49,4	0,4	Sim	NR	Sim
44	Karimbux et al.	Tratamento	77,3	NR	NR	NR	NR	Sim
45	Zhou et al.	Risco	65,0	NR	NR	Sim	NR	Sim
46	Baldwin et al.	Tratamento	98,0	349,8	203,4	NR	NR	Sim
47	Allen et al.	Tratamento	72,0	14,5	NR	Sim	NR	Sim
48	Schöttker et al.	Risco	24,7	14,6	0,4	NR	Sim	NR
49	Zhu et al.	Tratamento	18,0	3,7	NR	NR	Sim	Sim
50	Mustafic' et al.	Risco	93,0	NR	NR	NR	NR	Sim
51	Madhuvrata et al.	Tratamento	0,0	NR	NR	NR	Sim	Sim
52	Ni et al.	Risco	72,9	NR	NR	NR	Sim	Sim
53	Dinleyici et al.	Tratamento	NR	NR	NR	NR	NR	NR
54	Genser et al.	Risco	84,0	NR	NR	NR	Sim	Sim
55	Voigt et al.	Tratamento	0,0	NR	NR	NR	Sim	NR
56	Hetaimish et al.	Tratamento	85,0	128,1	0,7	NR	NR	NR
57	Cosgrove et al.	Risco	67,0	6,1	NR	NR	NR	NR
58	Chacko et al.	Tratamento	NR	NR	NR	Sim	NR	Sim
59	Há et al.	Tratamento	98,0	58,3	36,9	Sim	Sim	Sim

60	Pinto et al.	Tratamento	6,8	NR	NR	NR	Sim	NR
61	Anastasiadis	Risco	99,0	513,3	9,5	NR	NR	Sim
62	Giggins, Fullen and Coughlan	Tratamento	91,0	35,2	0,7	NR	NR	NR

NR – Não reportado.

(continuação)

Estudo	Autor (2012)	Meta-análise	<i>I</i> ² DE HIGGINS (%)	quI ² de Higgins	tau ²	Metaregressão	Análise de Sensibilidade	Análise de Subgrupo
63	Orimo et al.	Diagnóstica	NR	NR	NR	NR	NR	NR
64	Aligne and Grand	Carta ao Editor	NR	NR	NR	NR	NR	NR
65	Grant	Carta ao Editor	NR	NR	NR	NR	NR	NR
66	Christopher et al.	Tratamento	72,6	NR	0,0	Sim	NR	NR
67	Wang, Liao and Kao	Revisão	NR	NR	NR	NR	NR	NR
68	Liu et al.	Tratamento	NR	NR	NR	NR	NR	NR
69	Luo et al.	Tratamento	60,0	7,5	0,2	NR	NR	Sim
70	Polak et al.	Tratamento	NR	NR	NR	NR	NR	Sim
71	Bosdou et al.	Tratamento	38,0	1,6	NR	NR	NR	Sim
72	Mishriky and Habib	Risco	69,0	15,9	0,5	NR	Sim	NR
73	Silvain et al.	Tratamento	NR	NR	NR	NR	Sim	Sim
74	Chahae et al.	Tratamento	28,0	1,4	0,5	NR	Sim	Sim
75	chang et al.	Diagnóstica	50,0	NR	NR	NR	NR	NR
76	Baczek et al.	Tratamento	50,0	0,1	NR	NR	NR	NR
77	Englot et al.	Diagnóstica	NR	NR	NR	NR	NR	NR
78	Hal, Lodise and Paterson	Tratamento	59,0	34,1	0,3	NR	NR	Sim
79	Gale et al.	Risco	80,0	NR	NR	Sim	NR	Sim
80	Hooper et al.	Risco	84,0	64,2	2,6	Sim	Sim	NR
81	Wolf et al.	Tratamento	70,0	NR	NR	NR	NR	Sim
82	Alreja, Bugano and Lotfi	Tratamento	93,0	NR	NR	NR	Sim	Sim
83	Collins et al.	Tratamento	85,0	NR	NR	Sim	Sim	NR
84	Alqunae, Galvin and Fahey	Diagnóstica	NR	NR	NR	NR	NR	NR
85	Zhou and Hay	Tratamento	93,9	NR	NR	Sim	Sim	Sim
86	Wu and Hu	Tratamento	79,0	NR	NR	NR	Sim	NR
87	Delden et al.	Tratamento	32,0	2,9	NR	NR	Sim	NR
88	McKnight et al.	Tratamento	99,5	2299,5	NR	Sim	NR	NR
89	Quinn et al.	Risco	99,5	NR	NR	NR	Sim	NR

90	Harvey et al.	Tratamento	NR	11,9	NR	NR	NR	Sim
91	Albero et al.	Risco	NR	NR	NR	NR	Sim	NR
92	Martinez et al., 2012	Risco	89,0	NR	NR	NR	NR	NR

NR – Não reportado.

(continuação)

Estudo	Autor (2012)	Meta-análise	<i>I² DE HIGGINS (%)</i>	quI ² de Higgins	tau ²	Metaregressão	Análise de Sensibilidade	Análise de Subgrupo
93	Friedrich-Rust et al.	Diagnóstica	39,2	NR	0,0	NR	NR	NR
94	Alavian, Tabatabaei and Behnava	Tratamento	0,0	NR	NR	NR	NR	NR
95	Martínez et al.	Risco	NR	NR	NR	NR	NR	NR
96	Westwood et al.	Diagnóstica	NR	NR	NR	NR	NR	NR
97	Edmond et al.	Risco	98,6	NR	NR	NR	NR	NR
98	Lotufo et al.	Tratamento	87,0	110,0	NR	Sim	Sim	NR
99	Sgolastra et al.	Tratamento	54,0	2,2	3,5	NR	NR	NR
100	Ng et al.	Tratamento	0,0	NR	NR	NR	NR	NR
101	Cardinale, Bruzzi and Bolognesi	Tratamento	NR	NR	NR	NR	NR	NR
102	Grady et al.	Tratamento	78,0	4,5	0,1	NR	Sim	NR
103	Aveyard et al.	Tratamento	NR	NR	NR	NR	NR	Sim
104	Jong et al.	Risco	87,9	NR	NR	NR	NR	NR
105	Javan et al.	Risco	43,3	NR	NR	Sim	NR	NR
106	Graziani et al.	Tratamento	0,0	NR	NR	NR	NR	Sim
107	Thosani et al.	Diagnóstica	85,2	121,6	1,2	Sim	NR	Sim
108	Green et al.	Risco	94,0	453,5	NR	Sim	NR	NR
109	Ford et al.	Risco	64,0	NR	NR	NR	Sim	NR
110	Philip et al.	Diagnóstica	NR	NR	NR	NR	NR	NR
111	lewis, williams and olds	Tratamento	NR	NR	NR	NR	Sim	NR
112	Zhang et al.	Carta ao Editor	NR	NR	NR	NR	NR	NR
113	Li et al.	Tratamento	98,0	362,1	5770,4	NR	NR	NR
114	Puli, spofford and thompson	Tratamento	NR	0,1	NR	NR	NR	NR
115	tati et al.	Tratamento	NR	NR	NR	NR	NR	NR
116	Disertori et al.	Tratamento	72,0	14,4	0,0	NR	NR	NR
117	Hoon et al.	Diagnóstica	36,0	14,1	NR	NR	NR	NR
118	Trallero-araguás et al.	Diagnóstica	81,5	NR	NR	NR	Sim	NR
119	winnikow et al.	Risco	82,9	140,3	NR	NR	Sim	NR
120	Ma et al.	Risco	52,0	NR	NR	Sim	Sim	Sim

121	Wang et al.	Risco	98,0	1347,4	0,4	NR	NR	Sim
122	Quraishi	Tratamento	0,0	1,4	NR	NR	NR	NR

NR – Não reportado.

(conclusão)

Estudo	Autor (2012)	Meta-análise	<i>I</i> ² DE HIGGINS (%)	quI ² de Higgins	tau ²	Metaregressão	Análise de Sensibilidade	Análise de Subgrupo
123	Kim et al.	Tratamento	0,0	7,2	NR	NR	NR	Sim
124	Tarricone et al.	Risco	87,2	NR	NR	NR	NR	Sim
125	choi and Hector	Risco	91,8	196,2	NR	Sim	Sim	Sim
126	yu et al.	Risco	91,5	NR	NR	NR	NR	Sim
127	patel, wilson and palmet	Tratamento	71,7	NR	NR	NR	NR	Sim
128	Al-Inany e Abou-Setta	Tratamento	NR	NR	NR	NR	NR	NR
129	Sheth et al.	Tratamento	NR	NR	NR	NR	NR	NR
130	Luppa et al.	Tratamento	99,8	6534,4	NR	NR	NR	NR
131	Wu et al.	Diagnóstica	93,3	270,6	NR	NR	NR	NR
132	Lee, Choi and Ji	Diagnóstica	67,2	12,2	NR	NR	NR	NR

NR – Não reportado

