

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS APLICADAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GESTÃO E
ECONOMIA DA SAÚDE**

ANA PAULA LOPES DE OLIVEIRA

**REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE PARA AVALIAÇÃO DA
EFICÁCIA DO TEMOZOLOMIDA ASSOCIADO AO BEVACIZUMABE NO
TRATAMENTO DO GLIOBLASTOMA MULTIFORME**

RECIFE

2018

ANA PAULA LOPES DE OLIVEIRA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE PARA AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA
DO TEMOZOLOMIDA ASSOCIADO AO BEVACIZUMABE NO TRATAMENTO DO
GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Gestão e
Economia da Saúde – PPGES, da
Universidade Federal de Pernambuco, para
obtenção do Título de Mestre em Gestão e
Economia da Saúde.

Orientadora: Prof^ª. Dr^a Maira Galdino da
Rocha Pitta

Coorientadoras:
Msc. Priscilla Stela Santana de Oliveira
Msc. Meline Rossetto Kron Rodrigues

RECIFE

2018

,Catalogação na Fonte
Bibliotecária Ângela de Fátima Correia Simões, CRB4-773

O48r

Oliveira, Ana Paula Lopes de

Revisão sistemática com metanálise para avaliação da eficácia do temozolomida associado ao bevacizumabe no tratamento do glioblastoma multiforme / Ana Paula Lopes de Oliveira. - 2018.

75 folhas : il. 30 cm.

Orientadora: Prof.^a Dra. Maira Galdino da Rocha Pitta e coorientadoras Msc. Priscilla Stela Santana de Oliveira e Msc. Meline Rossetto Kron Rodrigues.

Dissertação (Mestrado em Gestão e Economia da Saúde) – Universidade Federal de Pernambuco, CCSA, 2018.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Bevacizumabe. 2. Glioblastoma multiforme. 3. Temozolomida. I. Pitta, Maira Galdino da Rocha (Orientadora). II. Oliveira, Priscilla Stela Santana de (Coorientadora). III. Rodrigues, Meline Rossetto Kron (Coorientadora). IV. Título.

336 CDD (22.ed.)

UFPE (CSA 2018 – 057)

ANA PAULA LOPES DE OLIVEIRA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE PARA AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA
DO TEMOZOLOMIDA ASSOCIADO AO BEVACIZUMABE NO TRATAMENTO DO
GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Dissertação apresentada à Universidade
Federal de Pernambuco para obtenção do
título de Mestre em Gestão e Economia da
Saúde.

Aprovada em: 26/02/2018

BANCA EXAMINADORA

Prof(a). Dra Maira Galdino da Rocha Pitta (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof(a). Dr. Tatiane Almeida de Menezes (Examinador interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof(a). Dr. Marina Ferraz Cordeiro (Examinador interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof(a). Dr. Mardonny Bruno de Oliveira Chagas (Examinador interno)
Universidade Federal de Pernambuco

À minha filha, Marcela, minha razão eterna de vida. À minha irmã, Patrícia, melhor amiga.
Aos meus amados pais, Amaury e Ivonete.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Pernambuco pela oportunidade para meu crescimento acadêmico e profissional.

À Profª Maíra Pitta, minha orientadora. Pela enorme contribuição e incentivo dedicados a mim.

À Priscila Oliveira e Meline Kron, minhas coorientadoras. Pelo apoio, colaboração, conhecimento e boa vontade para a efetiva realização deste trabalho.

À coordenação, professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde.

A todos que de alguma forma contribuíram para elaboração deste projeto.

RESUMO

O glioblastoma multiforme é a neoplasia cerebral primária mais frequente na idade adulta, representando cerca de 40% dos tumores primários do Sistema Nervoso Central (SNC). Apesar desses tumores constituírem apenas 2% de todos os processos oncológicos, estão associados com grande deterioração das capacidades e funções cerebrais e com prognósticos bastante reservados, fatos esses que contribuem para o impacto individual e social dos pacientes portadores desses tumores. O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia do temozolomida associada ao bevacizumabe no tratamento dos pacientes portadores de glioblastoma multiforme. Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR) pesquisados nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), Center for Reviews and Dissemination (CRD), LILACS e Biblioteca COCHRANE. Além disso, foi elaborada uma metanálise para os desfechos sobrevivência geral, progressão de sobrevivência e taxa de sobrevivência de 6 meses, incluindo três ensaios clínicos randomizados duplo-cegos de controle de placebo e um estudo *open label*, prospectivo, multicêntrico de um único braço de fase II. Os resultados mostraram uma melhora significativa dos pacientes tratados com bevacizumabe associado à radioterapia-temozolomida para os desfechos progressão de sobrevivência e taxa de sobrevivência de 6 meses. Em geral, a adição de bevacizumabe ao tratamento com radioterapia-temozolomida pode ser uma estratégia de terapia eficaz para melhorar a progressão de sobrevivência e a taxa de sobrevivência de 6 meses; contudo, outros ensaios clínicos, com bom delineamento, necessários para verificar eventos adversos durante o tratamento e a eventual melhoria da qualidade de vida dos pacientes, devem ser realizados.

Palavras-chave: Bevacizumabe. Glioblastoma multiforme. Temozolomida.

ABSTRACT

Glioblastoma multiforme is the primary brain neoplasm that occurs more frequently in adulthood, and it represents around 40% of the primitive Central Nervous System (CNS) tumors. Although these tumors constitute only 2% of all oncological processes, they are associated with a great deterioration of cerebral abilities and functions and with very reserved prognoses, those facts contribute to individual and social impact of patients with these tumors. The aim of this study is to evaluate the efficiency of temozolomide associated with bevacizumab in the treatment of patients with glioblastoma multiforme. A Systematic review with meta-analysis of controlled and randomized clinical trials was carried out; the survey has used the database MEDLINE (via Pubmed), Center for Reviews and Dissemination (CRD), LILACS and COCHRANE Library. Besides that, was performed a meta-analysis including three randomized, placebo-controlled, double-blind studies and an open-label, prospective, multicentric, phase II single-arm study. The results showed a significant improvement of the bevacizumab-treated patients associated with radiotherapy with concomitant temozolomide for the survival progression and 6 months survival rate outcomes. In general, the addition of bevacizumab to the treatment with radiotherapy with concomitant temozolomide may be an effective therapy strategy to improve survival progression and 6 months survival rate; however, other well-designed clinical trials necessary to verify adverse events during of patients'treatment and the eventual improvement of patient'quality of life should be performed.

Keywords: Bevacizumab. Glioblastoma multiforme. Temozolomide.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Glioblastoma em Adultos.....	17
Figura 2 - Localização do Glioblastoma Multiforme.....	18
Figura 3 - Seleção dos estudos: Bevacizumabe mais Radioterapia Temozolomida e Radioterapia Temozolomida (Bevacizumabe plus RT/TMZ) e controle (RT/TMZ).....	37
Figura 4 - Avaliação do Risco de Viés dos Ensaios Clínicos Randomizados (Review Manager 5.3).....	47
Figura 5 - Avaliação do Risco de Viés dos Ensaios Clínicos Randomizados (Review Manager 5.3).....	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estruturação da Pergunta PICO.....	32
Quadro 2 – Avaliação do Risco de Viés do Estudo de Lai.....	40
Quadro 3 – Avaliação do Risco de Viés do Estudo de Gilbert.....	42
Quadro 4 – Avaliação do Risco de Viés do Estudo de Chinot.....	43
Quadro 5 – Avaliação do Risco de Viés do Estudo de Balana.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Exemplo Fictício de um <i>Forest Plot</i>	29
Tabela 2 – Estratégias de busca e resultados obtidos segundo as bases de dados utilizadas para pesquisa sobre eficácia e segurança do temozolomida <i>versus</i> temozolomida associado ao bevacizumabe.....	33
Tabela 3 – Características dos estudos selecionados para análise da eficácia das tecnologias avaliadas.....	38
Tabela 4 – <i>Forest plot</i> da metanálise que avalia a sobrevivência geral dos pacientes portadores de glioblastoma multiforme administrados por radioterapia temozolomida mais bevacizumabe comparado com radioterapia padrão de temozolomida (BEV + RT/TMZ <i>versus</i> RT/TMZ).....	49
Tabela 5 – <i>Forest plot</i> da metanálise que avalia a sobrevivência geral dos pacientes portadores de glioblastoma multiforme administrados por radioterapia temozolomida mais bevacizumabe comparado com radioterapia padrão de temozolomida (BEV + RT/TMZ <i>versus</i> RT/TMZ).....	50
Tabela 6 – <i>Forest plot</i> da razão de chances para taxa de sobrevivência de 6 meses dos pacientes portadores de glioblastoma multiforme administrados por radioterapia temozolomida mais bevacizumabe comparado com radioterapia padrão temozolomida (BEV + RT/TMZ <i>versus</i> RT/TMZ).....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Astrocinoma Anaplásico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
AUC	Área sob a curva, do inglês <i>area under the curve</i>
AVCI	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
BEV + RT/TMZ	Bevacizumabe mais Radioterapia Temozolomida
BHE	Barreira Hemato-Encefálica
BV	Bevacizumabe
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
ECCR	Ensaio Clínico Controlados e Randomizados
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
FDA	Food and Drugs Administration
GBM	Glioblastoma Multiforme
IC	Intervalo de Confiança
MM	Melanoma Maligno Metastático
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Razão de Chances, do inglês <i>odds ratio</i>
PFS	Sobrevida Livre de Progressão
PNGTS	Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde
RR	Risco Relativo
RS	Revisão Sistemática
RT	Radioterapia
RT/TMZ	Radioterapia e Temozolomida
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SMSR	Taxa de Sobrevivência de 6 Meses
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TMZ	Temozolomida
TC	Tomografia Computorizada
VEGF-A	Fator de Crescimento Endotelial Vascular A

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Objetivos.....	14
1.1.1	Objetivo Geral	15
1.1.2	Objetivos Específicos	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	Glioblastoma Multiforme.....	16
2.2	Etiologia.....	18
2.3	Sintomas	19
2.4	Diagnóstico	19
2.5	Modalidades de tratamento para o GBM	20
2.5.1	Temozolomida.....	21
2.5.2	Bevacizumabe.....	22
2.6	Tipos de Estudos	23
2.6.1	Estudos Experinentais	24
2.6.2	Estudos de Prevalência (Transversais)	25
2.6.3	Série de Casos.....	25
2.6.4	Caso-Controle.....	25
2.6.5	Estudos de Coorte.....	25
2.6.6	Revisões Sistemáticas (RS)	25
2.6.7	Metanálise.....	26
2.7	Avaliação da Qualidade dos Estudos.....	29
3	METODOLOGIA	31
3.1	Delineamento do Estudo	31
3.2	Período de Estudo e Considerações Éticas	31
3.3	Formulação da Pergunta PICO	31
3.4	CrITÉrios de Elegibilidade	32
3.5	Estratégia de Busca	32
3.6	Fontes de Informação e Base de Dados	33
3.7	Triagem dos Artigos	34
3.8	Extração dos Dados	34
3.9	Análise Estatística.....	34
4	RESULTADOS.....	36

4.1	Seleção dos Estudos	36
4.2	Descrição dos estudos selecionados	38
4.3	Avaliação da Qualidade dos Estudos	39
4.4	Metanálise	48
5	DISCUSSÃO	51
6	CONCLUSÃO	54
	REFERÊNCIA.....	55
	APÊNDICE A - ARTIGO.....	60
	ANEXO A – MODELO NEWCASTLE-OTTAWA: ESCALA DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE.....	72

1 INTRODUÇÃO

O glioblastoma multiforme (GBM), também nominado de astrocinoma de grau IV e glioblastoma, é a neoplasia cerebral primária mais frequente na idade adulta. Considerado o tumor mais frequente e agressivo, representando cerca de 40% dos tumores primitivos do Sistema Nervoso Central (SNC), e totalizando de 12 a 15% de todas as neoplasias intracranianas em adultos. (LANTOS et al., 2002). Estão associados com grande deterioração das capacidades e funções cerebrais, e com prognósticos bastante reservados, fatos estes que contribuem para o impacto individual e social dos pacientes portadores destes tumores.

Glioblastoma é o tumor astrocítico mais maligno, composto de astrócitos neoplásicos pouco diferenciados. Características histopatológicas incluem polimorfismo celular, atipias nucleares, alta taxa mitótica, trombose vascular, proliferação microvascular e necrose (KLEIHUES, 2000).

A abordagem terapêutica para os gliomas malignos, objeto desse estudo, consiste basicamente na remoção da massa tumoral, seguida de radioterapia concomitante com quimioterapia por temozolomida (TMZ). O temozolomida foi aprovado em 1999 pela FDA (Food and drugs Administration) no tratamento do astrocitoma anaplástico recorrente; e em 2005, no glioblastoma multiforme recém-diagnosticado. Outro fármaco utilizado no tratamento da GBM é o Bevacizumabe, um anti-angiogênico que consiste na ruptura dos vasos sanguíneos do tumor (LIMA et al., 2012).

Esses tumores, relacionados diretamente ao sistema nervoso, como no caso do glioblastoma, permanecem, nos dias atuais, como um grande desafio ao desenvolvimento de técnicas de diagnóstico e tratamento. Na busca de uma melhor modalidade de tratamento para esses tipos de neoplasias e com o propósito de servir de contributo para os profissionais e gestores da saúde evidencia-se a importância de se fazer uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a eficácia do temozolomida e do bevacizumabe no tratamento do glioblastoma multiforme.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão sistemática com metanálise, explorando os ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR) e estudos observacionais para avaliar a eficácia do temozolomida associado ao bevacizumabe no tratamento dos pacientes portadores de glioblastoma multiforme (GBM).

1.1.2 Objetivos específicos

- a) Realizar o levantamento de evidências científicas disponíveis acerca da eficácia do bevacizumabe associado ao temozolomida no tratamento do glioblastoma multiforme;
- b) Analisar a qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática acerca da eficácia do bevacizumabe associado ao temozolomida no tratamento do glioblastoma multiforme;
- c) Elaborar Metanálise dos estudos incluídos na revisão sistemática acerca da eficácia do bevacizumabe associado ao temozolomida no tratamento do glioblastoma multiforme.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Glioblastoma Multiforme

As células da glia fazem parte do Sistema Nervoso Central (SNC), o qual é constituído de astrócitos (50%), oligodendrócitos (40%), micróglia (5%) e células endodimárias (5%). Em conjunto essas células oferecem o suporte estrutural e funcional para os neurônios. Os astrócitos são responsáveis por manter a homeostase do meio extracelular neuronal e estabelecer a barreira hemato-encefálica (BHE), durante o desenvolvimento embrionário, protegendo os neurônios. Os oligodendrócitos fornecem bainhas de mielina para os axônios do SNC, a qual irá isolar os neurônios e acelerar a condução do potencial de ação, ou seja, acelerar a propagação do impulso nervoso. A micróglia atua como células imunológicas do cérebro e as endodimárias agem como uma barreira entre o cérebro e o líquido cefalorraquidiano (NOCTOR et al., 2001).

Os tumores da glia, genericamente conhecido como um glioma, são as neoplasias mais comuns do SNC adulto e surgem a partir de astrócitos, oligodendrócitos e seus precursores. Esse tipo de câncer pode ser classificado em vários grupos de acordo com suas características histopatológicas (OHGAKI, 2005).

O glioblastoma foi identificado por Virchow, em 1863, como um tumor de origem glial e a primeira descrição compreensível foi feita por Strauss e Globus em 1925. Em 1926, Bailey e Cushing lhe deram o nome de espongioblastoma multiforme, já o termo glioblastoma multiforme, foi utilizado pela primeira vez em 1914 por Mallory. O termo glioblastoma é utilizado como sinônimo para glioblastoma multiforme. (KLEIHUES, 2000).

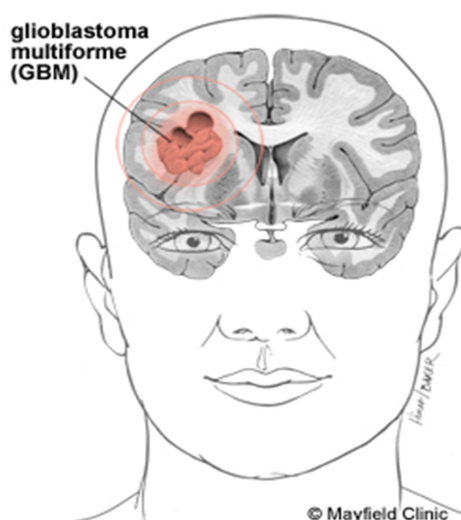
Histologicamente, caracteriza-se por um pleomorfismo celular, numerosas figuras mitóticas e células gigantes multinucleadas. A proliferação do endotélio vascular e áreas de necrose com células neoplásicas em pseudopaliçada, são aspectos frequentemente encontrados. Macroscopicamente, o tumor assume uma consistência sólida na maior parte dos casos. O seu potencial metastático é reduzido; contudo, os tumores são extremamente infiltrativos com grande agressividade local, o que lhes confere um prognóstico muito reservado (CHOUCAIR, 1986).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o grau de malignidade do tumor é classificado em grau I, grau II, grau III e grau IV. Em ordem crescente as anaplasias são denominadas: astrocitoma pilocítico (grau I); astrocitoma difuso (grau II); astrocitoma anaplástico (grau III); e glioblastoma multiforme (grau IV). (KLEIHUES; CAVENEE, 2000; LOUIS et al., 2007).

O GBM é o tipo mais agressivo e frequente desses tumores, sendo comumente encontrado na região frontal temporal, como apresentado na figura 1, podendo afetar os lobos parietais (COLLINS, 2004; LOUIS et al., 2007). No entanto, esse tipo de câncer também pode ser encontrado no cerebelo, medula do tronco cerebral e espinhal (LIMA et al., 2012). Apresentam características distintas de atipia nuclear, rápido crescimento, proliferação microvascular, necrose, instabilidade genética e quimiorresistência (FURNARI et al., 2007). Devido a tais características, os GBMs apresentam prognóstico pouco favorável e a sobrevida média de quase todos os pacientes acometidos é de aproximadamente um ano (COLLINS, 2004; LOUIS et al., 2007).

Os gliomas constituem, numericamente, o mais importante grupo de tumores intracranianos. Sua complexidade é devida ao considerável número de tipos celulares envolvidos nas neoplasias. Variações de células podem ser encontradas dentro das maiores classes de gliomas e dentro de um mesmo tumor. (RUSSELL et al., 1989).

Figura 1- Glioblastoma em adultos



Fonte: <https://www.researchgate.net>

Em uma série de 987 glioblastomas adultos do Hospital Universitário de Zurich, o sítio mais afetado foi o temporal (31%), parietal (24%), frontal (23%) e lobo occipital (16%), (ZULCH, 1986). Como verifica-se na figura 2, a localização combinada, fronto-parietal é típica. Infiltração tumoral se estende ao córtex adjacente, a gânglia basal e o hemisfério contralateral (BURGER, 1987). Glioblastomas intraventriculares são raros. Glioblastomas do

tronco encefálico são infrequentes e ocorrem em crianças, enquanto cerebelo e medula tronco sítios pouco descritos para esta neoplasia.

Figura 2 - Localização do Glioblastoma Multiforme



Fonte: <http://www.neurocranioecoluna.com.br>

2.2 Etiologia

A etiologia desses tumores é desconhecida. Pensa-se, no entanto, que fatores genéticos e ambientais podem contribuir para o seu desenvolvimento. As causas hereditárias tem um papel minoritário na sua gênese. Menos de 5% dos pacientes com glioma apresentam história familiar de neoplasia cerebral. A irradiação craniana é o único fator de risco bem estabelecido. A radiação craniana profilática em casos de leucemia linfocítica aguda aumenta em 21 vezes a incidência de tumores cerebrais primários (GROSSMAN; BATARA; 2004; DeANGELIS; MAMELAK, 2004).

Há relatos na literatura de que gliomas de baixo grau, ou seja, grau I e II, podem transformar-se, com o tempo, em gliomas de alto grau. Esta transição acompanha-se de marcado acréscimo no comportamento maligno da lesão (RONDINELLI; MARTINEZ, 2002; DEANGELIS; LOEFFLER; MAMELAK, 2004).

Pelo menos duas vias moleculares distintas levam ao desenvolvimento do glioblastoma multiforme. Quando o tumor deriva de um astrocitoma de baixo grau pré-existente, designa-se glioblastoma secundário. Os astrocitomas de baixo grau tem, muitas das vezes, mutações do gene supressor tumoral p53 e expressão exagerada do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF – platelet-derived growth factor). A transformação destes tumores em astrocitomas anaplásicos é precedida pela perda dos genes

supressores nos cromossomas 9q, 13q ou 19q. A evolução para glioblastoma multiforme está associada com a amplificação do receptor do fator de crescimento da epiderme (EGFR – epidermal growth factor receptor) ou dos genes MDM2. Em contraste, os glioblastomas primários demonstram perda do gene supressor PTEN (phosphatase and tensin homolog) ou expressão exagerada do receptor do fator de crescimento da epiderme, sem mutação de p53. (GROSSMAN; BATARA, 2004).

2.3 Sintomas

Os sinais e sintomas apresentados resultam, de um modo reservado, da infiltração ou compressão pelo tecido do tumor cerebral normal, do edema peritumoral e, por vezes, da hemorragia. A vascularização e o líquido céfalo-raquidiano podem também estar comprometidos, levando a défices neurológicos progressivos e ao aumento da pressão intracraniana. (GROSSMAN; BATARA, 2004).

Devido ao fato de que esses tumores surgem no SNC e afetam estruturas cerebrais, pacientes acometidos pelos gliomas, comumente desenvolvem sintomas que incluem dores de cabeça, convulsões, papiledema e vômitos, resultante de um aumento da pressão intracraniana exercida pelo tumor e edema. Ataques epiléticos, alterações neurológicas com perda sensorial e/ou motora, problemas de memória e funções mentais são comuns nesses pacientes (BEHIN et al., 2003)

A sintomatologia produzida pode dividir-se em específica e não específica. A específica é provocada pela localização intracraniana do tumor. Manifesta-se por sinais neurológicos lateralizadores como a interrupção dos movimentos, perda cognitiva e défices visuais. As convulsões são um sintoma comum, ocorrendo em cerca de 25% dos gliomas de alto grau e podem ser parciais ou generalizadas. A hemorragia tumoral está, geralmente, associada com os gliomas de alto grau, ocorrendo em 5 a 8% dos glioblastomas multiformes. A hemorragia pode apresentar-se como um acidente vascular cerebral. As alterações do estado de consciência associadas a cefaleias sugerem uma hemorragia intracraniana, em vez de um enfarte cerebral.

A sintomatologia não específica é representada pelas cefaleias, náuseas e vômitos, que são provocados pelo aumento da pressão intracraniana.

2.4 Diagnóstico

A Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é o método de diagnóstico de eleição a ser usado nos sinais e sintomas sugestivos de massa intracraniana, devendo ser realizada com ou

sem contraste. Já a Tomografia Computadorizada (TC) pode ser usada, se a RMN não estiver disponível ou se houver contra-indicação à realização desta. (DEANGELIS, 2004).

Existem, atualmente, técnicas avançadas de RMN, nomeadamente a espectroscopia protónica, de perfusão e difusão, na avaliação pré e pós-terapêutica dos gliomas, que constituem um método complementar à RMN convencional. Esses exames permitem melhorar a detecção do grau de malignidade dos gliomas de forma mais precoce e não invasiva. São, além disso, úteis na determinação das áreas tumorais com maior malignidade, alvos preferenciais para biópsia estéreo-táxica e terapêutica. Tem, ainda, particular utilidade na distinção entre tumor residual, recidiva tumoral e necrose de radiação. (GRAÇA; PALMA; PEREIRA et al., 2003).

O diagnóstico diferencial mais frequente inclui as metástases cerebrais, os linfomas primários do SNC, os gliomas de baixo grau captantes de contraste e as doenças não neoplásicas, como os abscessos, a esclerose múltipla, a leucoencefalopatia multifocal progressiva, os enfartes cerebrais e as mal-formações vasculares. (GROSSMAN; BATARA, 2004).

O diagnóstico definitivo apenas pode ser afirmado histologicamente. Como são tumores heterogêneos, uma só biópsia aspirativa pode não ser representativa da totalidade do tumor. Os achados histológicos primários incluem: pseudopaliçada, necrose, celularidade aumentada, pleomorfismo, mitoses e proliferação endotelial vascular. (GROSSMAN; BATARA, 2004).

2.5 Modalidades de tratamento para o GBM

Segundo DeAngelis, 2004, a terapêutica desses tumores engloba duas vertentes: a de suporte e a definitiva. O tratamento de suporte tem como objetivos o alívio sintomático e a melhoria da função neurológica. Os agentes de primeira linha são os anticonvulsivantes e os corticosteróides. O tratamento definitivo inclui a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. A disseminação precoce de células malignas do glioblastoma multiforme torna esta neoplasia incurável, cirurgicamente. Contudo, a cirurgia desempenha um papel fundamental na abordagem dos doentes com a suspeita desta neoplasia. A neurocirurgia permite obter tecido cerebral para o estabelecimento de um diagnóstico correto, alivia os sintomas resultantes do efeito de massa e diminui a necessidade de corticoterapia (CORREIA; ALEXANDRE; DIAS et al., 2009).

A radioterapia continua a ser uma terapêutica não cirúrgica, e pós-operatória, eficaz nestes doentes. A irradiação cerebral pode ser total ou parcial. A total está reservada para lesões multifocais e com envolvimento subependimário ou das leptomeníngeas. Para a maioria dos doentes, com doença unifocal, os tratamentos limitados provocam menos morbilidade e parece produzirem igual sobrevida global (DEANGELIS; LOEFFLER, 2004).

Até há uns anos, o tratamento *standard* do glioblastoma multiforme consistia, previamente, na ressecção da maior extensão possível do tumor, seguida de radioterapia. A quimioterapia tinha um benefício limitado no tratamento dos gliomas malignos e não aumentava de um modo significativo a sobrevida média (DEHDASHTI; HEGI; REGLI et al., 2006).

Atualmente, com a utilização do temozolomida e outros agentes quimioterápicos mais recentes, que atuam ao nível da inibição da tirosina kinase, do receptor do fator de crescimento da epiderme (EGFR – epidermal growth factor receptor) e do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF – vascular endothelial growth factor), entre outros, parecem trazer algum aumento de sobrevida a estes doentes (CORREIA; ALEXANDRE; DIAS et al., 2009).

2.5.1 Temozolomida

O temozolomida (TMZ) foi aprovado pela FDA (Food and Drugs Administration) em 2005 para o tratamento do glioblastoma multiforme. Pertence a uma nova classe de agentes alquilantes. Tem baixo peso molecular, sendo 100% absorvida por via oral, e praticamente toda ela deverá ter sido eliminada após 8 horas da ingestão. Devido a essa rápida eliminação e ao seu mecanismo de ação, o TMZ tem risco reduzido de ser tóxico para a medula óssea. Por outro lado, em sendo uma substância lipofílica, o TMZ atravessa a barreira hemo-encefálica, o que a faz alcançar tumores cerebrais. (MICROMEDEX, 2012).

O temozolomida é um agente antineoplásico, que exerce sua ação citotóxica por alquilação do DNA nas posições O(6) e N(7) da guanina. É rapidamente absorvido por via oral, com alta biodisponibilidade (96% a 100%). A presença de alimento diminui o pico de concentração plasmática em 32% e a área sob a curva (AUC) em 9%. É um pró-fármaco que, após hidrólise espontânea no plasma, é convertido ao seu metabólito ativo, o MTIC, sigla de 5-(3-metiltriazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida, que possui atividade citotóxica. Aproximadamente 15% do fármaco se liga às proteínas plasmáticas. É excretado pela urina (37,7%) e pelas fezes (0,8%). O tempo de meia vida é de 1,5 a 2,35 horas. (BRASIL, 2013).

Apresenta com nome comercial: Temodal®; fabricante: Schering-Plough; indicação aprovada na Anvisa para os seguintes tratamentos:

- a) No tratamento de glioblastoma multiforme recém diagnosticado concomitantemente à radioterapia e em adjuvância posterior;
- b) No tratamento de pacientes com glioma maligno, glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico, recidivante ou progressivo após terapia padrão;
- c) No tratamento de pacientes com melanoma maligno metastático em estágio avançado.

O potencial deste fármaco, administrado sozinho ou em associação à radioterapia, tem sido avaliado em ensaios randomizados, cujos resultados sugerem um significativo prolongamento da sobrevida. (DEHDASHTI; HEGI; REGLI et al., 2006; COHEN; JOHNSON; PAZDUR, 2005; STUPP; HEGI; VAN DEN BENT et al., 2006).

Essa droga tem sido investigada para tratamento de gliomas de alto grau, incluindo o gliomas de baixo grau, Melanoma Maligno Metastático (MM), o Astrocitoma Anaplásico (AA) e o GBM (NAJMAN; GADELHA, 2002).

Existem estudos de fase I e II que comprovam que o TMZ quando aplicado em doses padrões, ou seja, doses máximas de $1.000/m^2$ divididos em 5 dias, a cada 28 dias, atinge concentrações intratumorais muito melhores do que muitas terapias citotóxicas.

Os efeitos colaterais não hematológicos são náusea, vômitos, cefaleia, fadiga e constipação. Estes efeitos são geralmente de intensidade leve a moderada, sendo que, no caso de náusea e vômitos, o seu controle se faz com o tratamento anti-emético padrão. Em relação à toxicidade hematológica, a incidência de neutropenia grau 3 ou 4 e trombocitopenia são geralmente inferiores a 10% e menos de 10% dos pacientes necessitam de hospitalização, transfusão sanguínea ou interrupção da terapia devido a mielossupressão, que não é cumulativa. (NAJMAN; GADELHA, 2002).

2.5.2 Bevacizumabe

O Bevacizumabe, um antiangiogênico, é a primeira droga aprovada e disponível para o tratamento do câncer, que inibe a proliferação de células endoteliais vasculares e angiogênese, o que mostrou eficácia clínica no glioblastoma recorrente (PENG FU et al., 2015). Em maio de 2009, a Food and Drug Administration aprovou bevacizumabe para o tratamento de primeira linha de pacientes GBM recorrentes (JOHNSON, 2013).

Apresenta nome comercial Avastin®. Possui as seguintes formas de apresentação: solução para diluição de infusão e frasco ampola em dose única, contendo as dosagens 25

mg/mL, 4 mL e 16 mL. Composição: injetável 100 mg; princípio ativo: bevacizumabe (anticorpo monoclonal anti-VEGF humanizado) 100 mg (25 mg/mL).

Os gliomas malignos são tumores altamente neovascularizados com fenômeno distinto, angiogênese e vasculogênese (JAIN, 2007). A angiogênese representa a formação de novos vasos sanguíneos. Um processo normal do crescimento e cura, que também está ligado ao desenvolvimento de diversas doenças, incluindo o câncer. Já a vasculogênese é o desenvolvimento de novos vasos durante a fase embrionária. Estudos mostram que o fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A) foi sobre-expresso em gliomas malignos e teve um papel fundamental nos processos de angiogênese e vasculogênese (JAIN, 2007; BURRELL, 2014). O Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) desempenha importante papel regulador no desenvolvimento vascular fisiológico, sendo que tanto a diminuição nos seus níveis ou sua ausência quanto o aumento provocam danos na formação vascular sistêmica. Portanto, o VEGF tornou-se um alvo fundamental da terapia antiangiogênica (JAIN, 2005).

A terapia anti-angiogênica consiste na ruptura dos vasos sanguíneos do tumor (LIMA, et al., 2012). Além disso, evidências pré-clínicas indicam que terapias antiangiogênicas podem resultar em normalização vascular temporária, potencialmente melhorando a eficácia da radioterapia e quimioterapia. No entanto, reações adversas secundárias podem ser consideradas como embolia pulmonar, trombose venosa profunda, acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI). A fim de diminuir essas reações secundárias, pesquisadores propuseram uma proposta alternativa que compreende a administração via infusão intra-arterial cerebral (SIACI) ao invés da convencional via intravenosa (VI) no tratamento de pacientes com gliomas (JAIN, 2005; FERRARA, 2005).

Em vários estudos clínicos, esse tratamento anti-angiogênico beneficiou a sobrevivência dos pacientes com GBM, pois ele resultou numa diminuição do tamanho do tumor. Não obstante, a recorrência do GBM permanece invariável, a terapia anti-angiogênica tem sido associada com a geração dos mais resistentes tumores invasivos e agressivos (GROSSMAN, 2012; LIMA et al., 2012).

2.6 Tipos de Estudos

Na terapia intensiva existe uma classificação hierárquica dos delineamentos dos estudos. As revisões sistemáticas, com ou sem metanálise e os ensaios clínicos randomizados estão no topo da pirâmide da hierarquia das evidências. Em seguida, aparecem os estudos de

coorte, os estudos de caso controle e os estudos transversais. Depois surgem os estudos de prevalência, e na base da pirâmide, os estudos *in vitro* e experiências pessoais.

2.6.1 Estudos Experimentais

Os estudos experimentais caracterizam-se pela manipulação artificial da intervenção por parte do pesquisador, administrando-se uma intervenção e observando-se seu efeito sobre o desfecho. Estão divididos em Ensaio Clínico Randomizado (ECR) e Ensaio Clínico não Randomizado. (NEDEL1; SILVEIRA, 2016).

2.6.1.1 Ensaio Clínico Randomizado (ECR)

O Ensaio Clínico Randomizado (ECR) consiste basicamente em um tipo de estudo experimental desenvolvido em seres humanos e que visa o conhecimento do efeito de intervenções em saúde. Pode ser considerado como uma das ferramentas mais poderosas para a obtenção de evidências para a prática clínica. Associada a esse poder, encontra-se a simplicidade em seu desenho, quando comparado a outros tipos de estudos. Bons ECRs são capazes de minimizar a influência de fatores de confusão sobre relações de causa-efeito, quando comparados aos demais desenhos, daí sua grande relevância como fonte de evidências. No caso específico do ECR, diferencia-se dos demais tipos de estudos clínicos experimentais pelo fato de que os participantes recebem uma dentre as intervenções propostas de forma aleatória. No contexto da classificação dos estudos científicos em saúde, pode-se dizer que os ECRs são, dentre os estudos primários, os de maior relevância para a clínica. (JADAD, 2007).

2.6.1.2 Ensaio Clínico não Randomizado

Neste tipo de estudo há um grupo intervenção e um grupo controle, mas a designação dos participantes para cada grupo não se dá de forma aleatória, como no ECR, mas por conveniência do pesquisador (THIESE, 2014). Os controles podem ser contemporâneos (pacientes tratados ao mesmo tempo) ou históricos (obtidos de registros médicos). Os estudos de antes e depois são uma modalidade de ECR não randomizado. Este delineamento não consegue controlar outros fatores que podem ter ocorrido concomitantes à intervenção implantada, e que podem ter contribuído para a mudança no desfecho. (THIESE, 2014; ELMER, 2014).

2.6.2 Estudos de Prevalência (Transversais)

Nesse tipo de estudo as mensurações dos fatores de risco e dos desfechos analisados ocorrem em um mesmo momento, concomitantemente, não podendo inferir no que veio primeiro (exposição ou desfecho) (NEDEL; SILVEIRA, 2016).

2.6.3 Série de Casos

São relatos da presença de determinado desfecho em um grupo de pacientes, não tendo um grupo de comparação, útil em gerar hipóteses, a serem testadas em estudos posteriores. (NEDEL; SILVEIRA, 2016).

2.6.4 Caso-Control

Caracteriza-se por ser um estudo observacional, longitudinal e retrospectivo. Seleciona-se uma população com determinado desfecho de interesse (casos) e outra, semelhante ao primeiro grupo, sem o desfecho de interesse (controles). Comparando-se os dois grupos, avaliam-se os fatores que poderiam estar relacionados à ocorrência do desfecho pesquisado. (NEDEL; SILVEIRA, 2016).

2.6.5 Estudos de Coorte

O Estudo de Coorte é observacional longitudinal, prospectivo ou retrospectivo. Selecionam-se populações exposta e não exposta a determinado fator, fazendo seu acompanhamento por um determinado período de tempo, ao final do qual deve ser analisado o efeito do fator de exposição no aparecimento do desfecho. Têm diversas finalidades, como avaliar fatores de risco para determinada doença, mensurar o impacto de fatores prognósticos, ou em intervenções diagnósticas e terapêuticas.

2.6.6 Revisões Sistemáticas (RS)

A revisão sistemática é um método de síntese da literatura, reproduzível, que permite extrapolar achados de estudos independentes, avaliar a consistência de cada um deles e explicar as possíveis inconsistências e conflitos. Além disso, é uma técnica que aumenta a precisão dos resultados, melhorando a precisão das estimativas de efeito de uma determinada intervenção clínica (MULROW, 1996). O método tem por objetivo confirmar informações, encontrar erros, resolver controvérsias, aumentar o poder estatístico dos achados, buscar achados adicionais e encontrar novas hipóteses para futuras pesquisas.

A revisão sistemática é usada tipicamente para os tópicos que não têm nenhum estudo definitivo, incluindo tópicos: a) de que os estudos discordam; e b) para os quais os estudos não tem poder estatístico suficiente para detectar nenhum dos efeitos verdadeiros do tratamento (por exemplo, por causa dos tamanhos pequenos de amostras).

As revisões sistemáticas, apesar de serem consideradas ainda mais relevantes, são estudos secundários, ou seja, dependem de estudos primários com qualidade para derivarem inferências. Daí a grande importância dos ECRs como fonte de evidências também para as revisões sistemáticas (HIGGINS, 2008).

2.6.7 Metanálise

Metanálise é uma análise estatística que combina os resultados de dois ou mais estudos independentes, gerando uma única estimativa de efeito. A metanálise estima com mais poder e precisão o “verdadeiro” tamanho do efeito da intervenção, muitas vezes não demonstrado em estudos únicos, com metodologia inadequada e tamanho de amostra insuficiente (COOK, 1997).

Metanálises combinam os dados de todos os estudos que avaliaram tratamentos iguais ou similares para pacientes com uma condição específica. Deste modo, obtêm-se estimativas de efeito com maior precisão (menos erro aleatório) devido ao aumento do tamanho de amostra. A metanálise também pode contribuir para aumentar a validade externa dos estudos, ou seja, contribuir para a generalização dos resultados. Os achados de um estudo particular podem ser válidos apenas para uma população com as mesmas características das investigadas no estudo. Se vários estudos existem em diferentes grupos de pacientes e os resultados são similares, pode-se concluir que o efeito da intervenção é aplicável a um grupo mais amplo de pacientes.

A metanálise permite também explorar como o resultado global varia entre os vários subgrupos de populações, por exemplo, entre homens e mulheres, idosos e adultos ou entre diferentes gravidades de doenças. Além de combinar dados, a metanálise inclui uma exploração epidemiológica e avaliação dos resultados. Novas hipóteses que não foram investigadas nos estudos podem ser testadas, embora com ressalvas, uma vez que este tipo de análise está sujeito aos vieses inerentes dos estudos observacionais.

Para que os estudos possam ser combinados através de uma metanálise é necessário definir quais os resultados serão combinados. Na área de saúde o mais comum é a realização de metanálise para combinar resultados de estudos que comparam diferentes tecnologias (medicamentos, tratamentos, procedimentos, etc.). Estes estudos apresentam, em geral, estimativas para medidas do tamanho do efeito, tais como, a razão de chances (OR do inglês *odds ratio*), o risco relativo (RR), a redução absoluta de risco e o número necessário para tratar. Suponha, então, que uma

metanálise está sendo conduzida para combinar estudos que estimaram razão de chances (OR). Neste caso, os dados necessários para esta metanálise serão as estimativas da razão de chances e uma medida de variabilidade de cada estudo (no caso o erro padrão estimado da razão de chances) (RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010).

Ainda segundo Rodrigues e Ziegelmann, em metanálise são utilizados dois tipos de modelos, os modelos de efeito fixo e os modelos de efeitos aleatórios. O modelo de efeito fixo pressupõe que o efeito de interesse é o mesmo em todos os estudos e que as diferenças observadas entre eles são devidas apenas a erros amostrais (este erro também é referido na literatura como variabilidade dentro dos estudos). Seja J o número de estudos da metanálise e Y_j o efeito observado no estudo j (com $j=1,2,\dots, J$). O modelo de efeito fixo é dado por $Y_j = \theta_M + \varepsilon_j$; onde ε_j é o erro aleatório do estudo j e θ_M é o efeito comum a todos os estudos, chamado de medida metanalítica. Os erros aleatórios são supostos terem distribuição normal com média 0 e variância σ^2 , conhecida (esta variância é o quadrado do erro padrão estimado no estudo j). É devido a esta suposição que as medidas de efeito razão de chances e risco relativo são calculadas em escala logarítmica. Neste modelo a estimativa pontual de máximo verossimilhança para θ_M é a média ponderada entre as medidas de efeito de cada estudo. A ponderação de cada estudo é inversamente proporcional à medida de variabilidade estimada no estudo. Por este motivo, este método é conhecido na literatura pelo método do inverso das variâncias. Então, quanto maior o tamanho da amostra, menor a variabilidade estimada e, conseqüentemente, maior o peso do estudo. O modelo de efeitos aleatórios pressupõe que o efeito de interesse não é o mesmo em todos os estudos. Considera que os estudos que fazem parte da metanálise formam uma amostra aleatória de uma população hipotética de estudos. Desta forma, apesar dos efeitos dos estudos não serem considerados iguais eles são conectados através de uma distribuição de probabilidade, geralmente suposta normal. Ou seja, o modelo incorpora uma medida de variabilidade dos efeitos entre os diferentes estudos. O modelo de efeitos aleatórios é dado por $Y_j = \theta_M + \zeta_j + \varepsilon_j$, onde, ε_j é o erro aleatório do estudo j , ζ_j é o efeito aleatório de cada estudo j e θ_M é a medida metanalítica. No modelo de efeitos aleatórios existe a suposição de que os erros aleatórios tem distribuição normal com média 0 e variância conhecida σ^2_j (mesma suposição do variância desconhecida modelo de efeito fixo) e os efeitos aleatórios tem distribuição normal com média 0 e variância desconhecida τ^2 (que representa a variabilidade da medida de efeito entre os estudos e deve ser estimado). A escolha do modelo seguem alguns critérios. O modelo fixo é adequado quando se acredita que o efeito de tratamento é idêntico entre os estudos, quando o objetivo for estimar um efeito de tratamento para uma população específica e não extrapolar para outras populações. Já o

modelo de efeitos aleatórios pode ser utilizado quando o pesquisador combina vários estudos que tem o mesmo objetivo, mas que não foram conduzidos da mesma maneira. Neste caso pode extrapolar para outras populações, o que torna a análise mais abrangente.

Ao se fazer uma metanálise, pressupõe-se que foi feita uma revisão sistemática com a seleção de estudos semelhantes em relação a características importantes (características clínicas e metodológicas do estudo). Mas existem razões para que os estudos não sejam considerados idênticos quanto ao efeito de interesse, como por exemplo, pode haver diferença entre o grupo de pessoas selecionadas, ou a faixa etária dos pacientes, ou a classe social pode ser diferente, etc. Então, quando a variabilidade entre os estudos não é apenas aleatória, diz-se que os estudos são heterogêneos. Na presença de heterogeneidade, análises alternativas como metanálise em subgrupos e metaregressão podem ser consideradas para explicar a variabilidade entre os grupos. As maneiras mais usuais de se verificar a existência de heterogeneidade em metanálises são pelo teste Q de Cochran ou pela estatística I^2 de Higgins e Thompson. Nos dois casos a ideia principal é definir que a heterogeneidade das medidas de efeito é constituída de duas fontes de variação: a verdadeira heterogeneidade e o erro aleatório. Higgins et al. sugerem uma escala em que o valor de I^2 próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os estudos, próximo a 25% indica baixa heterogeneidade, próximo a 50% indica heterogeneidade moderada e próximo a 75% indica alta heterogeneidade entre os estudos. (RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010).

Existem diferentes métodos e abordagens no que concerne à descrição e apresentação dos resultados de uma metanálise. Contudo, tradicionalmente, o método mais usual consiste na apresentação de um tipo de gráfico particular denominado de *Forest Plot*. Este particulariza as informações individuais dos estudos incluídos e os resultados da metanálise e, por esta razão, a de sumarizar em uma única figura todas as informações sobre o efeito/precisão do tratamento e a contribuição de cada estudo para a análise. Este é o método mais utilizado pela maioria dos investigadores (BERWANGER et al., 2007; RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010).

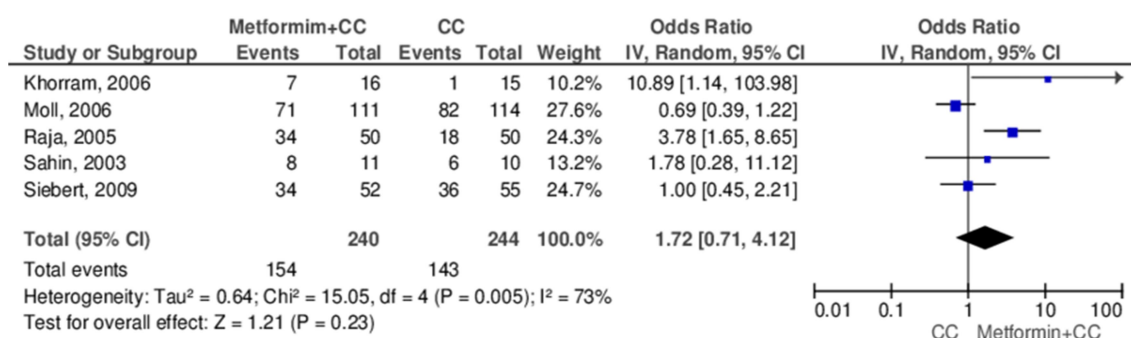
Na representação gráfica cada linha horizontal representa o intervalo de confiança de um estudo primário que cumpriu os critérios estabelecidos no processo de revisão sistemática (RAMALHO, 2005). O gráfico é, ainda, dividido por uma linha vertical que marca o efeito nulo, isto é: o *ratio* de probabilidade ou risco relativo igual a 1 (um). Se a divisão das proporções dos acontecimentos (ponto estimado), no grupo experimental e no grupo de controle, for igual a 1 (um), ou se o resultado das diferenças nas proporções (ponto estimado) dos acontecimentos nos dois grupos for igual a 0 (zero), quer dizer que o efeito da intervenção foi igual nos dois grupos, o que indica a ausência de uma associação entre o tratamento em estudo e a ocorrência do evento considerado. Assim, os resultados representados à esquerda desta linha vertical evidenciam que o evento é mais propenso a ocorrer no grupo de controle; contrariamente, os resultados representados à direita desta linha

evidenciam que o evento tem maior propensão a ocorrer no grupo experimental (RAMALHO, 2005; MARTINEZ, 2007).

Os pontos sobre cada linha horizontal representam o *odds ratio* (ou outra medida de associação escolhida pelos investigadores) de cada estudo e o tamanho destes pontos é diretamente proporcional ao respectivo peso (MARTINEZ, 2007). Quando a linha horizontal atravessa a linha vertical, o intervalo de confiança 95% contém, então, o valor 1, o que nos permite inferir que naquele respectivo estudo o efeito do tratamento sobre a ocorrência do evento não é significativo (a interpretação é análoga à usualmente feita quando o *p* valor é maior que 5%) (CRAIG; SMYTH, 2004; MARTINEZ, 2007).

A Tabela 1 sumariza o exemplo de uma metanálise. A primeira coluna da tabela corresponde à identificação do estudo. Na segunda, terceira, quarta e quinta colunas estão representadas as proporções de eventos de interesse em cada estudo para os grupos intervenção e controle respectivamente. O valor representado na sexta coluna corresponde ao peso de cada publicação para o resultado agregado da metanálise. A sétima coluna corresponde ao tamanho do efeito de cada estudo, aqui representado por RR (Risco Relativo) e por seus respectivos Intervalos de Confiança (IC) de 95%, estando apresentado de forma gráfica na última coluna e de forma numérica na sétima coluna.

Tabela 1 - Exemplo de um *Forest plot* de uma metanálise



Fonte: https://www.researchgate.net/Fernanda_Stumpf_Tonin

2.7 Avaliação da Qualidade dos Estudos

O objetivo de revisões sistemáticas de intervenção é avaliar o seu potencial efeito causal em um ou mais desfechos. Ensaios clínicos geralmente são os estudos mais adequados para avaliar essas questões. (FALAVIGNA, 2018). Para avaliar a qualidade desses estudos são utilizadas ferramentas. Para Jadad et al., (1996), a qualidade metodológica atribuída a

ensaios clínicos e grau de confiança, condução e análise do estudo limitam a ocorrência de viés.

Entre os instrumentos disponíveis para avaliação da qualidade da evidência de ensaios clínicos em uma revisão sistemática, o mais conhecido e utilizado é a ferramenta da Cochrane de avaliação de risco de viés (Cochrane Risk of Bias Tool) (FALAVIGNA, 2018). Essa ferramenta é baseada em sete domínios que avaliam diversos tipos de vieses que podem estar presentes nos ensaios clínicos randomizados. O julgamento de cada domínio em três categorias (alto risco de viés, baixo risco de viés e risco de viés incerto) depende de um conhecimento prévio do avaliador dos critérios estabelecidos para cada julgamento. Além disso, de acordo com as peculiaridades de cada revisão sistemática, essa ferramenta pode ser adaptada, acrescentando domínios e/ou separando os domínios já preestabelecidos de acordos com os desfechos explorados em cada revisão sistemática. (CARVALHO; SILVA; GRANDE, 2013).

A ferramenta utilizada para avaliação das evidências de estudos observacionais é a Newcastle Ottawa Scale. Esta ferramenta avalia a qualidade dos estudos não aleatorizados incluídos em uma revisão sistemática e/ou metanálises, considerando 3 três categorias: Seleção, Comparabilidade e Desfecho. Para a categoria de Seleção, são incluídos os seguintes domínios:

- a) representatividade da coorte exposta;
- b) seleção da coorte não exposta;
- c) determinação da exposição;
- d) demonstração que o desfecho de interesse não estava no início do estudo.

Para a categoria de comparabilidade é avaliada a comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise. Para a categoria de Desfecho são avaliados os seguintes domínios:

- a) determinação do desfecho;
- b) o seguimento foi suficiente para a ocorrência dos desfechos;
- c) adequação de acompanhamento das coortes. (BRASIL, 2014).

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo descritivo baseado em estudos primários, como Ensaios Clínicos Controlados Randomizados (ECCR) e estudos secundários, como Overviews ou Revisões Sistemáticas (com ou sem meta-análise) de estudos ECCR, cujo delineamento tenha avaliado a eficácia do temozolomida e do bevacizumabe no tratamento do Glioblastoma Multiforme.

3.2 Período de Estudo e Considerações Éticas

A coleta de dados foi realizada no período de junho a outubro de 2017. Todos os estudos foram cuidadosamente comparados por meio de dupla checagem independente para evitar a parcialidade e garantir a lisura na isenção dessa triagem, sendo empregada a ferramenta *End Note* para remoção de amostras duplicadas ou sobrepostas. Em casos de sobreposição, o estudo com maior número de casos foi incluído.

Não foi necessária a autorização prévia de Comitê de Ética, de acordo com a Resolução nº 466/12 - Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde.

3.3 Formulação da Pergunta PICO

A fim de orientar a formulação das questões de pesquisa, convencionou-se estruturá-la segundo os componentes do acrônimo PICO, no qual cada letra representa um componente da questão, de acordo com os seguintes conceitos: P – população: especifica qual será a população incluída nos estudos, bem como sua situação clínica; I – intervenção: define qual será a intervenção a ser investigada; C – controle: para cada intervenção deve-se estabelecer um comparador ou controle definido. O – desfecho: proveniente da palavra em inglês “*outcome*”, define-se qual(is) será(ão) o(s) desfecho(s) investigado(s). Pode ser um desfecho clínico ou um desfecho substituto. Dessa forma, a pergunta de pesquisa para este estudo pode ser lida: “*O uso da terapia de radiação e temozolomida associada ao bevacizumabe representa um melhor tratamento para os pacientes portadores de Glioblastoma Multiforme?*”

Quadro 1 - Estruturação da pergunta PICO

P	População	Pacientes portadores de Glioblastoma Multiforme
I	Intervenção	Bevacizumabe + Terapia de Radiação e Temozolomida
C	Comparação	Terapia de radiação e Temozolomida
O	<i>Outcome</i> (desfecho)	Identificação do melhor tratamento para os pacientes portadores de Glioblastoma Multiforme para a sobrevivência geral, para a progressão de sobrevivência e para a taxa de sobrevivência de 6 meses

3.4 Critérios de Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade complementam a questão de pesquisa estruturada. Dessa forma, foram incluídas para análise revisões sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise, Ensaios Clínicos (EC) não inclusos nas revisões sistemáticas disponíveis em texto integral e estudos observacionais. Revisões narrativas em idiomas diferentes do inglês e português, ou que avaliaram outros aspectos diferentes, foram excluídos.

3.5 Estratégia de Busca

A estratégia de busca foi elaborada utilizando as ferramentas “Descritores em Saúde” da Biblioteca Virtual em Saúde (DECS - <http://decs.bvs.br/>) e o Medical Subject Headings (MeSH) do Medline via Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>). Os operadores booleanos “AND” e “OR” foram usados para conexão dos termos.

Para que não houvesse uma restrição significativa, levando a uma redução numerosa de estudos, a expressão “terapia de radiação” foi retirada da estratégia de busca.

A tabela 2 descreve as estratégias construídas, a data da busca e a quantidade de estudos localizados.

Tabela 2 – Estratégias de busca e resultados obtidos segundo as bases de dados utilizadas para pesquisa sobre eficácia e segurança do temozolomida *versus* temozolomida associado ao bevacizumabe

Base de dados	Estratégias	Data da busca	Número de estudos
Pubmed	((("Glioblastoma"[Mesh] OR "Glioblastomas" OR "Astrocytoma, Grade IV" OR "Astrocytomas, Grade IV" OR "Grade IV Astrocytoma" OR "Grade IV Astrocytomas" OR "Glioblastoma Multiforme" OR "Giant Cell Glioblastoma" OR "Giant Cell Glioblastomas" OR "Glioblastoma, Giant Cell" OR "Glioblastomas, Giant Cell")) AND (("Temozolomida " [Supplementary Concept] OR "8-carbamoyl-3-methylimidazo(5,1-d)-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one" OR "methazolastone" OR "M and B 39831" OR "M and B-39831" OR "NSC 362856" OR "NSC-362856" OR "Temodal" OR "TMZ-Bioshuttle" OR "CCRG 81045" OR "CCRG-81045" OR "Temodar")) AND (("Bevacizumabe"[Mesh] OR "Avastin"))	25/06/2017	135
CRD	Glioblastoma*	25/06/2017	57
LILACS	Glioblastoma AND Temozolomida AND Bevacizumabe	25/06/2017	98
The Cochrane Library	Glioblastoma AND Temozolomida AND Bevacizumabe	25/06/2017	187

*Como o número de estudos encontrados quando se utiliza na busca “doença AND intervenção AND comparador” é muito pequeno, optou-se fazer uma busca menos refinada, colocando-se unicamente o nome da doença.

3.6 Fontes de Informação e Base de Dados

A pesquisa abrangeu uma estratégia de busca predefinida nas principais bases de dados bibliográficas eletrônicas: MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online /PubMed via Pubmed (www.pubmed.gov), CRD - Center of review and dissemination (<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>), LILACS - Literatura científica e

técnica da América Latina e Caribe/BVS – Biblioteca Virtual em Saúde (<http://lilacs.bvsalud.org/>), BIBLIOTECA COCHRANE - The Cochrane Central Register of Controlled Trials The Cochrane Library (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>) e o Registro de Ensaios Clínicos CLINICALTRIALS (<https://www.clinicaltrials.gov/>). Também foi investigada a literatura cinzenta, através de bancos de teses e dissertações, materiais de congressos, como anais, documentação dos fabricantes das tecnologias, entre outros materiais não encontrados nas fontes indexadas.

3.7 Triagem dos Artigos

A triagem inicial foi feita através da leitura do título e *abstract* por dois revisores independentes. Os estudos que não atendem aos critérios de elegibilidade foram excluídos, bem como aqueles encontrados em duplicata nas bases. Após a seleção dos potenciais artigos de interesse, uma reunião de consenso entre os dois pesquisadores foi realizada para a resolução de dúvidas e discordâncias. O software *EndNote Web* (www.myendnoteweb.com/) foi usado para gerenciar as referências localizadas. O fluxograma, demonstrado na Figura 3, detalha o processo de seleção dos estudos.

3.8 Extração dos Dados

Consideram-se dados de uma Revisão Sistemática quaisquer informações sobre o estudo, incluindo detalhes de métodos, participantes, cenário clínico, testes utilizados, intervenções, dados para desfechos e resultados. Sua extração é sempre guiada por uma ficha clínica padrão, elaborada previamente. Assim, como na etapa de seleção dos artigos, a extração de dados também foi realizada por dupla de revisores de maneira independente. Uma vez extraídos os dados, as informações são confrontadas entre os revisores. Havendo discordâncias nos dados coletados, estas puderam ser resolvidas ou por consenso entre a dupla ou por consulta de um terceiro revisor (BRASIL, 2014).

3.9 Análise Estatística

A escolha do método metanalítico para sumarizar os resultados dos estudos diagnósticos dependerá da variabilidade observada nos resultados dos estudos. Existem várias fontes de diversidade clínico-metodológica entre os estudos, além de variabilidades decorrentes do efeito de ponto de corte explícito, que se refere à presença de diferentes pontos de corte para positividade em estudos que avaliaram o mesmo teste índice.

Se os diferentes estudos incluídos reportaram o mesmo ponto de corte para teste, tratar as estimativas de desempenho do teste como medidas independentes está correto. Por outro lado, se existe um efeito do ponto de corte explícito, essa abordagem não é a adequada, já que as estimativas de desempenho estão correlacionadas e não serão independentes. (BRASIL, 2014).

O método estatístico utilizado para ponderar as estimativas de efeito entre os estudos incluídos numa revisão foi o Método de Mantel-Haenszel, utilizado somente para dados dicotômicos e para modelos de efeito fixo e randômico. Este método é preferível ao método do inverso da variância quando os dados dos estudos são escassos em termos de eventos e pequenos tamanhos de amostra, pois utiliza um modelo diferente de atribuição de pesos que o inverso da variância. (BRASIL, 2012).

Neste processo utilizou-se o *software CochraneCollaboration's Review Manager* (RevMan 5.1.6; <<http://ims.cochrane.org/RevMan>>) com a aplicação do modelo de efeitos fixos e o método de Peto *Odds Ratio*.

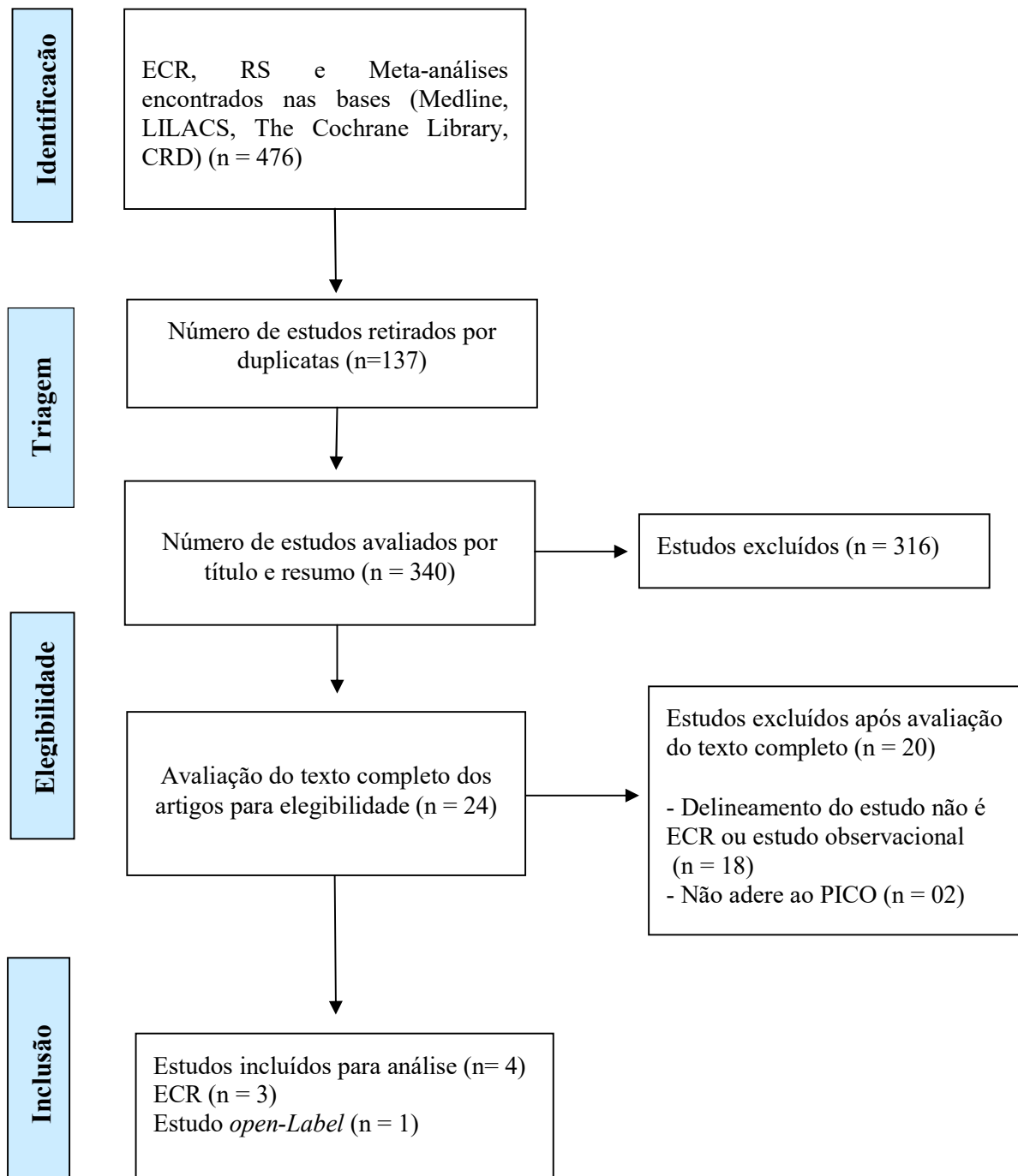
4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos Estudos

A busca de estudos em todas as possíveis fontes de dados geraram um número total de quatrocentos e setenta e sete estudos. Destes artigos, foram descartados cento e trinta e sete por duplicidade. Uma leitura do título e resumo permitiu fazer uma triagem destas referências e descartar trezentos e dezesseis estudos, que não se enquadraram nos critérios de elegibilidade estabelecidos na revisão. As discordâncias foram resolvidas. Dos artigos triados, vinte e quatro tiveram a leitura do texto completo, também realizada por dupla de revisores de forma independente. Nessa fase buscou-se se basear nos critérios de elegibilidade estabelecidos. Dos vinte e quatro estudos avaliados pelo texto completo; dezoito não atenderam ao delineamento de um ensaio clínico randomizado ou estudo observacional; dois não aderiram à pergunta PICO. Após essa análise, quatro estudos foram elegíveis para compor a revisão sistemática. Três deles são ensaios clínicos randomizados e um estudo *Open-Label*.

O fluxograma, em seguida, retrata o resultado da triagem dos artigos.

Figura 3 - Seleção dos estudos: Bevacizumabe mais Radioterapia Temozolomida e Radioterapia Temozolomida (Bevacizumabe plus RT/TMZ) e controle (RT/TMZ).



4.2 Descrição dos estudos selecionados

Tabela 3 - Características dos estudos selecionados para análise da eficácia das tecnologias avaliadas

Estudo	Tipo de estudo	Tempo de seguimento	Quant. Amostral	População	Intervenção	Comparador
Lai A, et al, 2011	Estudo open-label, prospectivo, multicêntrico de um único braço de fase II.	24,2 meses	70 vs. 110	Pacientes recém-diagnosticados com Glioblastoma Multiforme (GBM). Análise patológica central (O.E.S, W.H.Y)	10mg/kg BEV q2w + 2 Gy radioterapia, 5dias/semana + 75mg/m ² TMZ, 6 semanas	150-200 mg/m ² TMZ/dia, 5 dias q4w, ciclo 4 semanas
Gilbert et al, 2014	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, teste de fase III	20,5 meses	320 vs. 317	Recém-diagnosticados com Glioblastoma Astrocitoma de Grau IV (OMS). Incluíram também um Karnofsky com pelo menos 70 anos e adequada função renal e hepática	60Gy + 75mg/m ² TMZ/dia + 10mg/kg BEV, 4 semanas	150-200 mg/m ² TMZ/dia, 5 dias q4w, ciclo 4 semanas
Chinot, O, et al, 2014	Estudo randomizado, duplo-cego	12,3 meses para o grupo bevacizumabe e 8,5 meses para o grupo placebo.	458 vs. 463	Recém-diagnosticados com Glioblastoma Astrocitoma de grau IV (OMS).	10mg/kg BEV + 75mg/m ² TMZ/dia, 6 semanas	150-200mg/m ² TMZ, 5 dias q4w, ciclo 4 semanas

Balana C, et. al, 2016	Estudo randomizado de fase II	18 meses	45 vs. 48	Pacientes com Glioblastoma não ressecado, diagnosticado por biópsia incluindo craniotomia estereotáxica ou aberta, e não tenha recebido nenhum tratamento prévio.	TMZ 85mg/m ² /dia BEV 10mg/kg/dia, 2 ciclos de 28 dias	RT 60 Gy/2 TMZ 75mg/m ² /dia
---------------------------------	-------------------------------------	----------	-----------------	---	--	---

4.3 Avaliação da Qualidade dos Estudos

O exame feito por Lai em (2011), evidenciado no Quadro 2, apresentou na sua escala de acesso de qualidade as seguintes características: Em relação à seleção dos participantes, houve representatividade da coorte exposta na comunidade, inclusive com a seleção da coorte não exposta na mesma comunidade, os registros foram seguros e o desfecho de interesse não estava no início do estudo. Em relação à categoria comparabilidade, houve controle de estudo para qualquer fator adicional. O desfecho foi baseado em registro acoplado; o seguimento foi suficiente para a ocorrência do desfecho e com adequado acompanhamento das coortes de forma completa.

O estudo de Gilbert (2014), demonstrado no Quadro 3, apresentou risco de viés incerto para os domínios geração de sequência aleatória e ocultação de alocação; baixo risco de viés para cegamento de participantes e profissionais, desfechos incompletos e relato de desfecho seletivo; e alto risco de viés para cegamento de avaliadores de desfecho.

No Quadro 4, o estudo de Chinot (2014), apresentou baixo risco de viés para todos os domínios utilizados.

A pesquisa de Balana (2016), constatada no Quadro 5, apresentou, como resultado da avaliação, risco de viés incerto para a geração de sequência aleatória e ocultação de alocação; baixo risco de viés para cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho e relato de desfecho seletivo; e alto risco de viés para desfechos incompletos.

b) Registro acoplado c) Auto-relato d) Sem descrição 2) O seguimento foi suficiente para a ocorrência dos desfechos? a) Sim b) Não 3) Adequação de acompanhamento da coortes. a) Seguimento completo todos os indivíduos b) Perdas de seguimento com improvável introdução de viés- pequeno número c) Taxa de seguimento e sem descrição das perdas d) Nenhuma	2) a 3) a
---	-------------------------

Quadro 3 – Avaliação do Risco de Viés do Estudo de Gilbert

ENSAIO CLÍNICO		Mark R. Gilbert, et al, 2014	
MÉTODO		Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	
PARTICIPANTES		637	
INTERVENÇÃO		Temozolomida associado ao bevacizumabe	
DESFECHO		Identificação do melhor tratamento para os pacientes portadores de Glioblastoma Multiforme para a sobrevivência geral, para progressão de sobrevivência e para a taxa de sobrevivência de 6 meses	
	Viés de seleção	Suporte para o julgamento	Julgamento
1	Geração da sequência aleatória	Ensaio aleatório, duplo-cego, controlado por placebo, teste de fase 3, chamado RTOG 0825. Não detalha como foi a randomização em bloco permutado (foi central telefônica?)	Risco de viés incerto
2	Ocultação de alocação	Não detalha como manteve o sigilo antes da randomização. Se o paciente era cego	Risco de viés incerto
3	Cegamento de participantes e profissionais	Duplo cego (paciente e pesquisador) Paciente que recebeu o placebo = cego	Baixo risco de viés
4	Cegamento de avaliadores de desfecho	Não mencionou se o estatístico era cego	Alto risco de viés
5	Desfechos incompletos	Não fez análise por intenção (mantém a randomização), mas descreve que as perdas foram balanceadas (perdeu 8 pacientes em cada braço) Motivo das perdas: 1) não completaram exame de imagens (não foram desfechos primários); 2) sem aderência a cronograma especificado. As razões para as perdas não estão relacionadas com o desfecho de interesse	Baixo risco de viés
6	Relato de desfecho seletivo	Protocolo NCT 00884741 (CLINICALTRIAL)	Baixo risco de viés
7	Outras fontes de viés	Sem referência	Baixo risco de viés

Quadro 4 – Avaliação do Risco de Viés do Estudo de Chinot

ENSAIO CLÍNICO		Oliver L. Chinot, et al, 2014	
MÉTODO		Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-ensaio controlado patrocinado por F. Hoffmann-La Roche e projetado pela direção AVAglio Comitê e o patrocinador	
PARTICIPANTES		921	
INTERVENÇÃO		Temozolomida associado ao bevacizumabe	
DESFECHO		Identificação do melhor tratamento para os pacientes portadores de Glioblastoma Multiforme para a sobrevivência geral, para progressão de sobrevivência e para a taxa de sobrevivência de 6 meses	
	Viés de seleção	Suporte para o julgamento	Julgamento
1	Geração da sequência aleatória	Aleatório, duplo-cego, placebo-teste controlado patrocinado por F. Hoffmann-La Roche e projetado pelo comitê de direção da AVAglio (veja o Apêndice Suplementar disponível com o texto completo deste artigo no NEJM.org) e o patrocinador.(processo de aleatorização realizado por uma central interativa de voz, estratificado, etc.) Patrocinado pela La Roche e projetado pela Avaglio.	Baixo risco de viés
2	Ocultação de alocação	O monitoramento em tempo real de eventos de segurança foi supervisionado por um dado independente e placa de monitoramento de segurança. O estudo aderiu aos princípios da Declaração de Helsinque e às Diretrizes para a Boa Prática Clínica.	Baixo risco de viés
3	Cegamento de participantes e profissionais	Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente, em proporção 1: 1, para bevacizumabe ou placebo. A randomização foi realizada de forma centralizada com o uso de um sistema interativo de resposta de voz, com estratificação de acordo com a região de estudo (Europa Ocidental, Europa Oriental, Ásia, Estados Unidos ou outros) e recursiva classe de análise de particionamento (III, IV ou V) (Existem seis classes de análise de partição recursiva, das quais classes III, IV, V e VI são usadas para categorizar o glioblastoma, com	Baixo risco de viés

		números maiores representando um pior prognóstico. Pacientes de Classe VI foram considerados frágeis para participar deste estudo).	
4	Cegamento de avaliadores de desfecho	O patrocinador do estudo, os investigadores do estudo e os pacientes desconheciam as atribuições dos grupos de estudo. O desbloqueio das atribuições foi permitido em qualquer momento por razões de segurança ou no momento da progressão da doença, se o investigador considerar necessário. Os revisores independentes desconheciam as atribuições do grupo de estudo, com acesso somente leitura a revisões anteriores até o conjunto de dados de imagem final ser revisado. Na conclusão do estudo, uma revisão de toda a série de varredura verificou o tempo de progressão na ressonância magnética	Baixo risco de viés
5	Desfechos incompletos	Fez intenção de tratar. Lidou de maneira correta com as perdas.	Baixo risco de viés
6	Relato de desfecho seletivo	(Funded by F. Hoffmann – La Roche; Clinical Trials.gov number, NCT00943826)	Baixo risco de viés
7	Outras fontes de viés	Sem referência	Baixo risco de viés

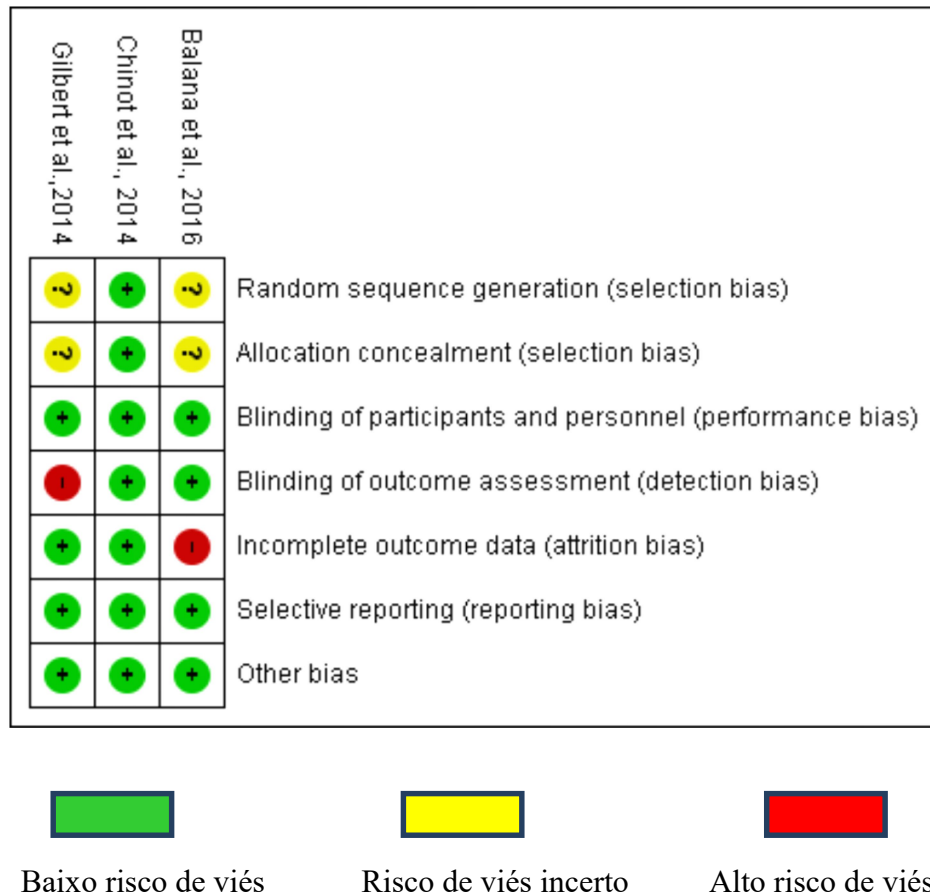
Quadro 5 – Avaliação do Risco de Viés do Estudo de Balana

ENSAIO CLÍNICO		Balana, Carmen, et al, 2016	
MÉTODO		Estudo randomizado ensaio de fase II (n=93), Oncologia Cooperativa Oriental Grupo (ECOG) Intervenção do TMZ (n=45) Intervenção TMZ + BEV (n=48)	
PARTICIPANTES		93	
INTERVENÇÃO		Temozolomida associado ao bevacizumabe	
DESFECHO		Identificação do melhor tratamento para os pacientes portadores de Glioblastoma Multiforme para a sobrevivência geral, para progressão de sobrevivência e para a taxa de sobrevivência de 6 meses	
	Viés de seleção	Suporte para o julgamento	Julgamento
1	Geração da sequência aleatória	Julgamento aleatório de fase II para comparar resposta a temozolomida sozinho versus temozolomida mais bevacizumabe como terapia neoadjuvante em não ressegido pacientes com glioblastoma.	Risco de viés incerto
2	Ocultação de alocação	Os pacientes foram randomizados 1: 1 para o braço de temozolomida (TMZ) ou bevacizumabe (TMZ / BEV). O tratamento em ambos os braços foi iniciado no prazo de 21 dias após uma biópsia estereotáxica e dentro de 28 dias após uma craniotomia e foi administrado em três estágios: neoadjuvante, concorrente e adjuvante	Risco de viés incerto
3	Cegamento de participantes e profissionais	Os pacientes foram randomizados de forma centralizada com uma lista de randomização gerada eletronicamente em blocos de comprimento variável sem estratificação.	Baixo risco de viés
4	Cegamento de avaliadores de desfecho	O desfecho primário foi a resposta avaliada pelo pesquisador após o estágio neoadjuvante de acordo com a Avaliação de Resposta em critérios de Neuro-Oncologia (RANO), embora a resposta não tenha sido confirmada um mês depois, já que o tratamento concomitante já havia começado naquele momento. A resposta avaliada pelo investigador foi posteriormente revista por um radiologista independente que estava cego para	Baixo risco de viés

		estudar braço. Os pontos finais secundários foram toxicidade, deterioração neurológica antes da radiação, conformidade do tratamento, PFS, OS, sobrevivência de 1 ano, qualidade de vida e impacto no resultado da metilação MGMT no tecido e no sêrum	
5	Desfechos incompletos	Não fez análise por intenção de tratar. Houve pessoas que foram excluídas no meio do tratamento fora do protocolo porque tiveram problemas na amostragem	Alto risco de viés
6	Relato de desfecho seletivo	(Clinicaltrials. gov NCT01102595).	Baixo risco de viés
7	Outras fontes de viés	Sem referência	Baixo Risco de Viés

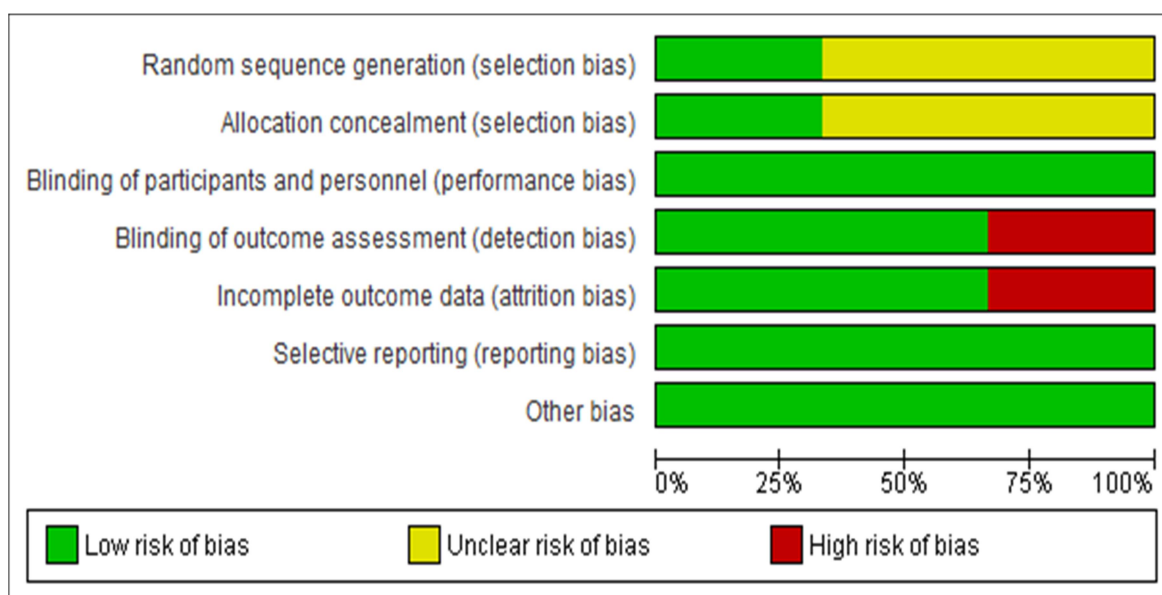
Com a utilização do programa *RevMan* foram criadas figuras para sumarizar o julgamento do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática. Abaixo encontra-se a representação gráfica do julgamento do risco de viés para os ensaios clínicos de Gilbert et al. (2014); Chitot et al. (2014) e Balana et al. (2016). Nela encontra-se evidenciada a avaliação crítica de forma separada dos três estudos, considerando os 7 domínios pré estabelecidos na ferramenta.

Figura 4 - Avaliação de Risco de Viés dos Ensaio Clínicos Randomizados (Review Manager 5.3)



Em forma percentual para os sete domínios, considerando os três ensaios clínicos randomizados do estudo, ficou demonstrado que tanto o domínio geração de sequência aleatória quanto ocultação de alocação apresentam um percentual um pouco acima que 25% de baixo risco de viés; o domínio cegamento de participantes e profissionais apresentou 100% de baixo risco de viés; os domínios cegamento de avaliadores de desfecho e desfechos incompletos expressaram um pouco mais de 25% de alto risco de viés e, por fim, os domínios relato de desfecho seletivo e outras fontes de viés identificam 100% de baixo risco de viés.

Figura 5 - Avaliação do Risco de Viés dos Ensaios Clínicos Randomizados (Review Manager 5.3)



4.4 Metanálise

A metanálise incluiu três ensaios clínicos randomizados duplo-cegos de controle de placebo (RCTs) mais um ensaio clínico de um único braço aberto. O ensaio clínico de Balana, (2016) é um estudo randomizado ensaio de fase II. O ensaio clínico de Gilbert (2014) trata-se de um estudo randomizado, controlado por placebo; já o do de Chinot (2014) é um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo e patrocinado por F. Hoffman-La Roche e projetado pela direção AVAglio Comitê. A metanálise incluiu, também, um estudo *open label*, prospectivo, muticêntrico de um único braço de fase II, de autoria de Lai (2011).

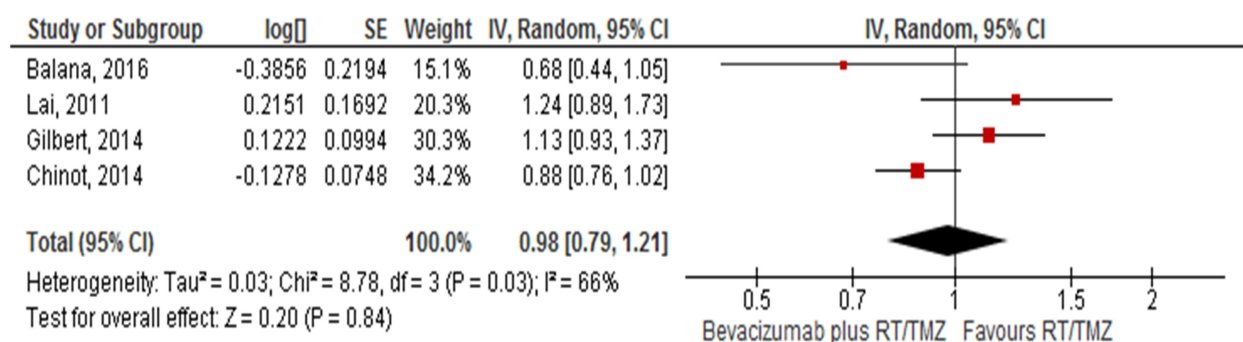
A metanálise foi realizada para os desfechos sobrevivência geral, progressão livre de sobrevivência e para taxa de sobrevivência de 6 meses e encontra-se expressa nas Tabelas 4, 5 e 6.

O desfecho sobrevivência geral foi avaliada em todos os estudos incluídos na revisão, com presença de heterogeneidade média (I²:66%) e sem diferença estatística entre os grupos intervenção e controle. A progressão de sobrevivência, também mensurada em todos os artigos, foi estatisticamente favorável para grupo intervenção (MD: 0.73 [0.63-0.84], $p < 0.0001$) e apresentou baixa heterogeneidade (I²:36%).

Os dados do sistema operacional foram relatados em todos os quatro estudos para o desfecho de sobrevivência geral. De acordo com os dados expostos na Tab. 4, pode-se notar que o intervalo de confiança associado aos estudos Lai e Gilbert contém valor 1, pelo que

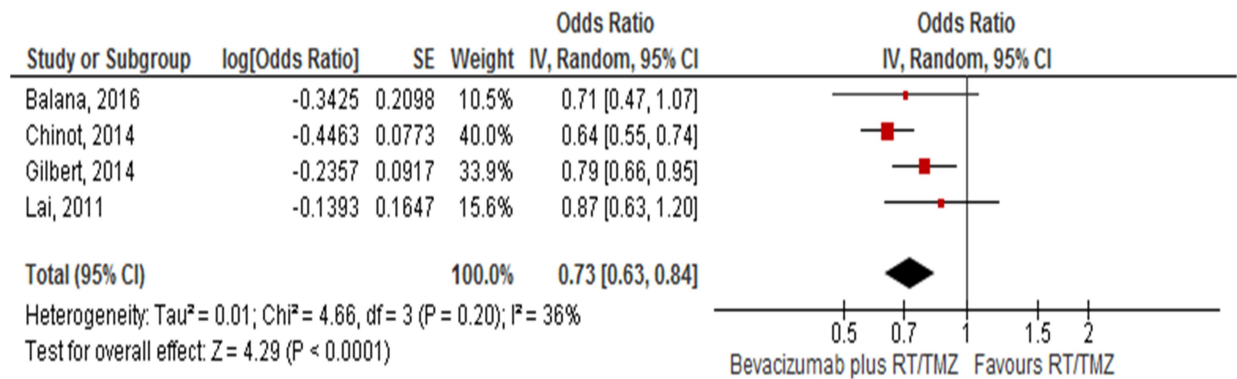
pode-se inferir que o risco relativo médio é >1 ; já os estudos de Balana e Chinot apresentam risco relativo médio <1 . O estudo indicou presença de heterogeneidade média ($I^2:66\%$) e sem diferença estatística entre os grupos intervenção (Bevacizumabe plus RT/TMZ) e controle (RT/TMZ), dado que $p=0,84$ ($\geq 0,05$), apresentando resultados (MD: 0,98 [0.79-1.21] $p=0,84$).

Tabela 4- *Forest plot* da metanálise que avalia a sobrevivência geral dos pacientes portadores de glioblastoma multiforme administrados por radioterapia temozolomida mais bevacizumabe comparada com radioterapia padrão de temozolomida (BEV + RT/TMZ versus RT/TMZ)



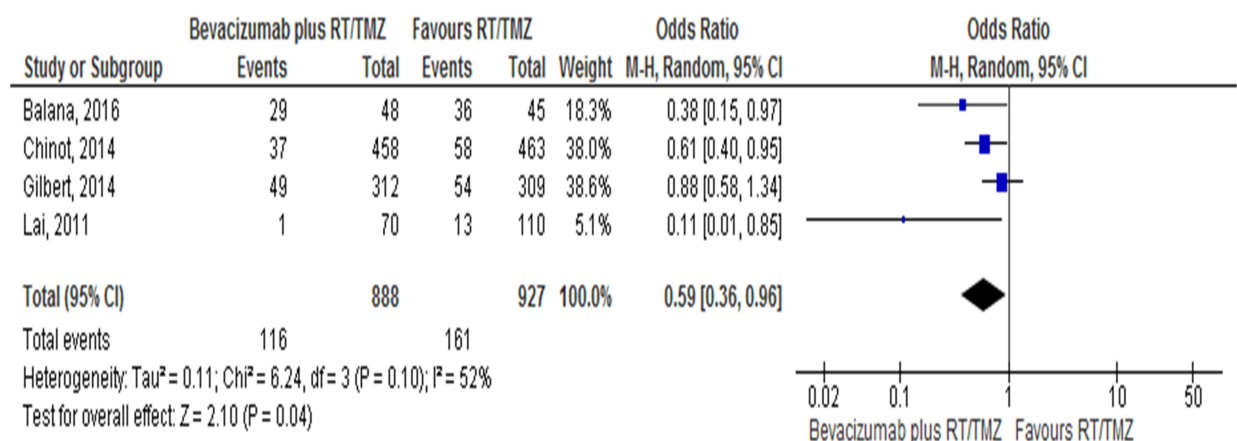
Os dados do sistema operacional foram relatados em todos os quatro estudos para o desfecho de sobrevivência geral dos pacientes portadores de Glioblastoma Multiforme. De acordo com os dados expostos na Tab. 5, pode-se notar que o intervalo de confiança associados aos estudos Balana, Chinot, Lai e Gilbert cruzam a reta vertical principal demonstrando risco relativo = 1, o que expressa que não representa valor “p” significativo. Os estudos de Balana e Chinot foram estatisticamente favorável para o grupo intervenção (Bevacizumabe plus RT/TMZ), apresentando resultados (MD: 0.73 [0.63-0.84], $p < 0.0001$) e baixa heterogeneidade ($I^2:36\%$). Percebe-se, também, que os estudos de maior impacto para o desfecho progressão de sobrevivência foram os de Chinot e de Gilbert.

Tabela 5 - *Forest plot* da metanálise que avalia a progressão de sobrevivência dos pacientes portadores de glioblastoma multiforme administrados por radioterapia temozolomida mais bevacizumabe comparada com radioterapia padrão de temozolomida (BEV + RT/TMZ versus RT/TMZ)



Foi realizada a comparação da taxa de sobrevivência de 6 meses dos pacientes com Glioblastoma Multiforme dos quatro estudos incluídos na revisão. De acordo com a Tab. 6, a razão de chances para taxa de sobrevivência de 6 meses foi estatisticamente favorável para o grupo intervenção (Bevacizumabe plus RT/TMZ), apresentando os dados (MD: 0.59 [0.36-0.96], $p=0.04$), com heterogeneidade média $I^2:52$.

Tabela 6 - *Forest plot* da razão de chances para taxa de sobrevivência de 6 meses dos pacientes portadores de glioblastoma multiforme administrados por radioterapia temozolomida mais bevecizumab comparada com radioteria padrão de temozolomida (BEV + RT/TMZ versus RT/TMZ)



5 DISCUSSÃO

Realizamos uma revisão sistemática com metanálise para avaliação da eficácia do temozolomida, como terapia padrão, e sua associação ao bevacizumabe no tratamento do Glioblastoma Multiforme. Foram selecionados quatro artigos para a realização da metanálise. Três são ensaios clínicos randomizados e um estudo open-label prospectivo. Os estudos randomizados são de autoria de Gilbert et al. (2014); Chinot et al. (2014) e Balana, et al. (2016). Já o estudo *open-label* possui como autor Lai et al. (2011). Além desses estudos, foi considerado para nossa pesquisa, a título de estudo e comparação, o artigo “Bevacizumabe treatment for newly diagnosed glioblastoma: Systematic review and meta-analysis of clinical trial”, de autoria de Peng Fu, et al. (2015), que abrange três ensaios (Lai, Chinot e Gilbert) dos quatro estudos considerados para a realização da metanálise deste trabalho. Então, quatro estudos, incluindo o de Balana, et al. (2016), preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos na metanálise final.

Os quatro estudos representaram 1.831 pacientes, com 893 atribuídos ao grupo de estudo para receber bevacizumabe mais RT/TMZ e 938 derivados para comparação. Dois estudos pertencem ao estudo de fase II (Lai e Balana). O estudo de Lai usou resultados derivados de uma coorte de controle comparável de pacientes tratados na Universidade da Califórnia (Califórnia, Los Angeles, EUA) e Kaiser Permanente Los Angeles (KPLA) e da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer Coorte do National Cancer Institute of Canadá, como comparação. Os demais estudos identificaram ensaios randomizados, em dupla ocultação, controlados por placebo. Os estudos de Lai, Gilbert e Chinot tiveram como população pacientes recém diagnosticados com Glioblastoma Multiforme, sendo que o estudo de Gilbert incluiu, também, um Karnofsky com pelo menos 70 anos de idade e de adequada função renal e hepática. O estudo de Balana considerou a população com Glioblastoma não resseguido, diagnosticado por biópsia, incluindo craniotomia estereotáxica ou aberta, e que não tivesse recebido nenhum tratamento prévio. Os demais estudos consideraram como população pacientes recém diagnosticados com Glioblastoma Multiforme. Para os quatro estudos, o grupo intervenção é bevacizumabe mais RT/TMZ e o grupo controle é RT/TMZ. O tempo de seguimento dos quatro estudos estão entre 12, 3 e 24,2 meses.

O estudo recente de Peng Fu et al., 2015 considerou três ensaios de inscrição, incluindo um total de 1.738 pacientes, que investigaram bevacizumabe ou placebo mais tratamento combinado RT / TMZ no glioblastoma. O resultado da metanálise não mostrou

aumento da sobrevida global (OS) (taxa de risco combinado (FC), 1,04, intervalo de confiança (IC) de 95%, 0,84-1,29; $P = 0,71$), mas demonstrou um aumento da sobrevida livre de progressão (PFS) (HR, 0,74; IC 95% , 0,62-0,88; $P = 0,0009$), significativamente melhorada em pacientes com glioblastoma primário tratados com bevacizumabe mais RT / TMZ *versus* aqueles tratados apenas com radioterapia com escolhas quimioterapêuticas concorrentes e adjuvantes. Demonstrou, também, que apesar de um tratamento combinado de bevacizumabe e RT / TMZ, que melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão (PFS) em pacientes com GBM, este tratamento não poderia prolongar o sistema operacional médio e a taxa de sobrevivência de 6 meses (SMSR). Além disso, o estudo concluiu que o bevacizumabe mais RT / TMZ não aumentou a taxa de sobrevivência de 6 meses [relações ímpares (RUP), 0,65; IC 95%, 0,37-1,13; $P = 0,13$]. Por fim, A sobrevivência global (OS) e a taxa de sobrevivência de 6 meses não foi prolongada e houve eficácia questionável do bevacizumabe na qualidade de vida dos pacientes com glioblastoma; recomendando, portanto, que outros ensaios clínicos devam ser realizados.

O estudo de Chinot et al. (2014) demonstrou que a sobrevida livre de progressão foi maior no grupo bevacizumabe do que no grupo placebo (10,6 meses vs. 6,2 meses; 0,64; Intervalo de confiança de 95% [IC], 0,55 a 0,74; $P < 0,001$). Identificou, também, que o benefício em relação à sobrevida livre de progressão foi observado em subgrupos, e que a sobrevivência global não diferiu significativamente entre os grupos (0,88; IC 95%, 0,76 a 1,02; $P = 0,10$). Concluiu que a adição de bevacizumabe à radioterapia-temozolomida não melhorou a sobrevivência em pacientes com Glioblastoma Multiforme.

O estudo de Gilbert et al. (2014), não resultou diferença significativa na duração da sobrevivência global entre o grupo bevacizumabe e o grupo placebo. A sobrevivência livre de progressão foi mais longa no grupo bevacizumabe (10,7 meses vs. 7,3 meses; razão de risco para progressão ou morte, 0,79). Houve aumentos modestos nas taxas de hipertensão, eventos tromboembólicos, perfuração intestinal e neutropenia no grupo bevacizumabe. Ao longo do tempo, um aumento dos sintomas, uma pior qualidade de vida e um declínio na função neurocognitiva foi mais frequente no grupo Bevacizumabe.

O estudo de coorte de Lai et al. (2011), resultou que a análise do subconjunto comparativo mostrou que pacientes de fraco prognóstico podem obter um benefício precoce com o uso do bevacizumabe de primeira linha. A toxicidade atribuível à radioterapia-temozolomida foi semelhante, e toxicidades adicionais foram consistentes com os reportados em outros ensaios bevacizumabe. Concluiu que pacientes tratados com bevacizumabe e temozolomida, durante e após a radioterapia, apresentaram sobrevivência livre de progressão

melhorada em comparação com o grupo de controle da Universidade da Califórnia, Los Angeles / KPLA.

O estudo de Balana et al.(2016), demonstrou resultados favoráveis ao TMZ + BEV em termos de resposta objetiva (3 [6,7%] vs. 11 [22,9%]; *odds ratio* 4,2; $P = 0,04$). A sobrevida livre de progressão e o sistema operacional foram mais longos no braço TMZ + BEV, embora a diferença não tenha atingido significância estatística. Os pacientes experimentaram maior toxicidade no braço TMZ + BEV que no braço TMZ ($P = 0,06$). A combinação de bevacizumabe mais temozolomida é mais ativa do que o temozolomida sozinho e podem conferir benefícios em termos de encolhimento de tumor em paciente não resseguido, embora à custa de maior toxicidade. Concluiu que o estudo forneceu mais evidências e que o tratamento neoadjuvante com bevacizumabe em combinação com temozolomida pode ter eficácia superior em termos de resposta e contração do tumor do que o temozolomida administrada sozinha em pacientes com glioblastoma não restituído, sem negativo impacto sobre a sobrevivência.

Os resultados do nosso estudo mostraram uma melhora significativa do Bevacizumabe associado à Terapia de Radiação e Temozolomida para os desfechos progressão de sobrevivência e taxa de sobrevivência de 6 meses. O presente estudo corrobora, também, com os achados de Fu et al. (2015), no qual a progressão de sobrevivência apresentou superior para o grupo intervenção. Já para a taxa de sobrevivência de 6 meses, antes inconclusiva no estudo de Fu, mostrou-se estatisticamente favorável para o grupo intervenção após a inclusão do estudo de Balana et al. (2016); uma vez que houve aumento estatístico da amostra.

6 CONCLUSÃO

Apesar dos avanços terapêuticos no padrão utilizado para o tratamento da doença, o Glioblastoma Multiforme permanece uma doença devastadora com prognóstico sombrio.

Os resultados da presente revisão sistemática e meta-análise mostraram que a terapia de bevacizumabe combinada com radioterapia-temozolomida (RT/TMZ) oferece uma melhoria estatisticamente significativa entre o grupo intervenção e o grupo controle aos pacientes diagnosticados com Glioblastoma Multiforme para os desfechos de sobrevivência geral, progressão de sobrevivência e taxa de sobrevivência de 6 meses.

Considera-se, contudo, que outros ensaios clínicos, com bom delineamento para verificar a ocorrência de eventos adversos nos pacientes em tratamentos e a sua eventual qualidade de vida, devem ser realizados.

REFERÊNCIAS

- ANVISA. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 15 jan. 2018.
- AVALIAÇÃO de Tecnologias em Saúde Ferramentas para a Gestão do SUS. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes>>. Acesso em: 07 jan. 2018.
- BANTA, H. D.; LUCE, B. R. **Health care technology and its assessment**: na international perspective. Oxford: Oxford University Press, 1993. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes>>. Acesso em: 07 jan. 2018.
- BEHIN, A. et al. Primary brain tumours in adults. **Lancet**. v. 25, n. 361(9354), p. 323-31, 2003.
- BERWANGER, O. et al. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.19, n. 4, p. 475-480, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Banco de Preços em Saúde**. Disponível em: <<http://aplicacao.saude.gov.br/bps/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>>. Acesso em: 15 jan. 2018.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>>. Acesso em: 23 out. 2017.
- BRASIL. Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011. Disponível em: <<http://www.planalto.gov.br>>. Acesso em: 07 jan. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas**: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas**: elaboração de revisão e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas**: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 104**, (2013).
- BRASIL. Portaria nº 2.690, de 05 de novembro de 2009. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br>>. Acesso em: 07 jan. 2018.
- BURRELL, K. VEGF regulates region-specific localization of perivascular bone marrow-derived cells in glioblastoma. **Cancer Res.**, n.74, p.3727–3739, 2014. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- CARSON, S. S. Outcomes research: methods and implications. Semin. **Review Respir Crit Care Med**. v. 31, n. 1, p. 3-12, 2010.

CARVALHO, A. P. V.; SILVA, V.; GRANDE, A. J. **Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane**, 2013.

CHOUCAIR, A. K. et al. Development of Multiple Lesions During Radiation Therapy and Chemotherapy in Patient with Gliomas. **3 Neurosurg**, n. 65, p. 654-8, 1986. Disponível em: < <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download>>. Acesso em: 12 fev. 2017.

COHEN, M. H.; JOHNSON, J. R.; PAZDUR, R. Food and Drug Administration approval summary: Temozolomide plus radiation therapy for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. **Clin Cancer Res**, v.11, n. 19, p. 6767-6771, 2005.

COLLINS, V.P.; Brain tumors: Classification and genes. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v.75, (suppl. II), p.ii2-ii11, 2004.

COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Annals Internal Medicine**, Philadelphia, v. 126, n. 5, p. 376-380, 1997. Disponível em: < <http://bvsms.saude.gov.br>>. Acesso em: 07 jan. 2018.

CORREIA, J. et al. Glioblastoma Multiforme : a propósito de um caso clínico. **Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna**, Lisboa, v. 16, n.1, p. 27-32, jan./mar. 2009.

CRAIG, J.; SMYTH, R. **Prática baseada na evidência**: manual para enfermeiros. Loures: Lusociência, 2004.

DEANGELIS, L. M.; LOEFFLER, J. S.; MAMELAK, A. N. Primary brain tumors. **Câncer management. A multidisciplinary approach**, n. 28, p.591-606, 2004.

DEHDASHTI, A. R. et al. New trends in medical management of glioblastoma multiforme: the role of temozolomide chemotherapy. **Neurosurg Focus**, v. 20, n. 4, p. E6, 2006.

DE MEJIA, E. G.; BRADFORD, T.; HASLER, C. The anticarcinogenic potential of soybean lectin and lunasin. **Nutr Rev.**, v.61, n. 7, p. 239-46, jul. 2003.

DIVOLI, A. et al. Conflicting biomedical assumptions for mathematical modeling: the case of cancer metastasis. **PLoS Comput Biol.**, v.7, n. 10, p. 1002-132, oct. 2011.

EGGER, M.; SMITH, G. Meta-Analysis: potentials and promise. **British Medical Journal**, London, v. 315, n. 7119, p. 1371-1374, 1997. Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br>>. Acesso em: 07 jan. 2018.

ELMER, J.; KAHN, J. Implementing evidence-based practice in the neuroscience intensive care unit. **Crit Care**, v.18, n. 2, p. 303, 2014.

FALAVIGNA, M. **Cochrane ACROBAT-NRSI**: avaliando a qualidade de estudos observacionais, 2018.

FERRARA, N.; HILLAN, K. J.; NOVOTNY, W. Bevacizumabe (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. **Biochem Biophys Res Commun**, v.333, p.328-335, 2005.

FURNARI, F. B. et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. **Genes Development**, v. 21, p. 2683-2710, 2007.

GELBER, R. D.; GOLDBIRSCH, A. Interpretation of results from subset analyses within overviews of randomized clinical trials. **Statistic in Medicine**, Malden, v. 6, n. 3, p. 371-388, 1987. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br>>. Acesso em: 07 jan. 2018.

GOODMAN, C. S. **Introduction to health care technology assessment**: ten basic steps. 1998. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes>>. Acesso em: 07 jan. 2018.

GRAÇA, J. et al. Avaliação dos gliomas cerebrais por técnicas avançadas de ressonância magnética. **Acta Médica Portuguesa**, n.16, p.117-123, 2003.

GROSSMAN, S. A.; BATARA, J. F. Current management of Glioblastoma Multiforme. In: SEMINARS IN ONCOLOGY. **Anais...** 2004. p.635-641.

HIGGINS, J. P.T.; GREEN, S. (Editors). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Chichester: John Wiley & Sons, 2008. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br>>. Acesso em: 07 jan. 2018.

JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin Trials**, v.17, n. 1, p.1-12, 1996.

JADAD, A. R.; ENKIN, M.W. **Randomized controlled trials**: questions, answers, and musings. 2nd. ed. London: Blackwell Publishing/BMJ Books, 2007. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br>>. Acesso em: 07 jan. 2018.

JAIN, R. K. et al. Angiogenesis in brain tumours. **Science**, v. 8, p. 610-622, 2007.

JAIN, R. K. Normalization of tumor vasculature: An emerging concept in antiangiogenic therapy. **Science**, v. 307, p. 58-62, 2005.

JOHNSON, D. R.; LEEPER, H. E.; UHM, J. H. Glioblastoma survival in the United States improved after Food and Drug Administration approval of bevacizumabe: A population-based analysis. **Cancer**, n.119, p. 3489-3495, 2013.

KLEIHUES, P.; CAVENEE, W. K. **Pathology and Genetics**: Tumours of the Nervous System. Lyon: IARC Press, 2000.

LANTOS, P. L. Tumours of the nervous System. In: GRAHAM, D. I.; LANTOS, P. L. (Eds). **Greenfields Neuropatology** 7th ed. New York: Arnold Publishers, 2002.

LAWRENCE, L.W. et al. **Serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging of glioblastoma multiforme after brachytherapy**. Disponível em: <<https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download>>. Acesso em: 08 abr. 2017.

- LEWIN, S. et al. Support Tools for evidence-informed health Policymaking (STP): 8. Deciding how much confidence to place in a systematic review. **Health Research Policy and Systems**, p. 1-29, 2009.
- LIMA, F. R. et al. Glioblastoma: Therapeutic challenges, what lies a head. **Biochim Biophys Acta**, v. 1826, n.12, p. 338-49, dec. 2012.
- LOUIS, D. N. Who classification of tumours of the central nervous system. **Acta Neuropathol**, v.114, n. 2, p. 97-109, 2007.
- MARTINEZ, E. Z. Metanálise de ensaios clínicos controlados aleatorizados: aspectos quantitativos. **Medicina**, Ribeirão Preto, v.40, n. 2, p. 223-35, 2007.
- MICROMEDEX® Health Care Series. Temozolomide [Internet]. 2012. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND>>. Acesso em: 12 ago. 2017.
- MULROW, C. Rationale for systematic reviews. In: CHALMERS, I.; ALTMAN, D. G. **Systematic reviews**. 3. ed. London: BMJ Publishing Group, 1996. p. 1-8. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes>>. Acesso em: 07 jan. 2018.
- NEDEL, W. L.; SILVEIRA, F. **Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva**, 2016.
- NAJMAN, H.; GADELHA, M.I.P. Temozolamida. **Revista Brasileira de Cancerologia**, , v.48, n. 3, p. 439-445, 2002.
- NOCTOR, S. C. Neurons derived from radial glial cells establish radial units in neocortex. **Nature**, v. 409, n. 6821, p. 714-720, feb. 2001.
- OHGAKI, H. Genetic pathways to glioblastomas. **Neuropathology**, v. 25, n.1, p.1-7, mar.2005.
- PANERAI, R. B.; PEÑA-MOHR, J. P. **Health technology assessment: methodologies for developing countries**. Washington D.C.: PAHO, 1989. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes>>. Acesso em: 07 jan. 2018.
- PENG FU, et al. **Bevacizumabe treatment for newly diagnosed glioblastoma**: Systematic review and meta-analysis of clinical trial. View Article: Spandidos Publications, 2015.
- POLEDNAK, A. P.; FLANNERY, J. P. Brain, Other Central Nervous System and Eye Cancer. **Cancer**, n. 75, p. 330, 1995.
- RAMALHO, A. **Manual para redação de estudos e projectos de revisão sistemática com e sem metanálise**. Coimbra: FORMASAU, 2005.

REVIEW Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Disponível em: <<http://community.cochrane.org/tools/review-production-tools/revman-5>>. Acesso em: 14 fev. 2017.

RONDINELLI, P. I. P.; MARTINEZ, C. A. O. Metástases intrarraquidianas de Glioblastoma-toma Multiforme supratentorial da infância. **Arquivo Neuropsiquiatria**, v.60, n. 3-A, p. 643-646, 2002.

RUSSELL, D. S.; RUBINSTEIN, L. J. Tumours of Neuroepithelial Origin. In: _____. **Pathology of Tumours of the Nervous System**. 5th ed. London: Butler and Tanner, 1989. p. 83-93.

SHEA B. J. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Med Res Methodol.**, v. 7, n.10, 2007.

SHEA, B. J. et al. Amstar is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **J Clin Epidemiology**, v.62, n.10, p.1013-1020, 2009.

SOUZA, Raphael F. **O que é um estudo clínico randomizado?** Disponível em: <<http://revista.fmrp.usp.br>>. Acesso em: 07 jan. 2018.

STUPP R, Hegi ME, Van Den Bent MJ, et al. Changing paradigms – An update on the multidisciplinary management of malignant glioma. **The Oncologist** n.11,p.165-180, 2006.

THIESE, M. S. Observational and interventional study design types; an overview. **Biochem Med (Zagreb)**. v.24, n. 2, p.199-210, 2014.

WELLER, M. et al. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma-are we there yet? **Neuro Oncol.** n.7, nov. 2012. [Epub ahead of print]

ZULCH, K. J.; BRAIN, T. **Their Biology and Pathology**, 3th ed. Springer – Verlag, Berlin, 1986.

APÊNDICE A - ARTIGO

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE PARA AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO TEMOZOLOMIDA ASSOCIADO AO BEVACIZUMABE NO TRATAMENTO DO GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Ana Paula Lopes Oliveira¹, Priscilla Stela Santana de Oliveira², Meline Rosseto Kron Rodrigues³, Moacyr Jesus Barreto de Melo Rêgo^{1,2} e Maira Galdino da Rocha Pitta^{1,2}.

1- Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde, Centro de Ciências Sociais Aplicadas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.

2- Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.

3- Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho, São Paulo, Brasil.

RESUMO – O Glioblastoma Multiforme é uma neoplasia cerebral primária mais frequente na idade adulta, representando cerca de 40% dos tumores primitivos do Sistema Nervoso Central (SNC). Apesar desses tumores constituírem apenas 2% de todos os processos oncológicos, estão associados com grande deterioração das capacidades e funções cerebrais, e com prognósticos muito reservado, fatos esses que contribuem para o impacto individual e social destes tumores. O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia do temozolomida associada ao bevacizumabe no tratamento dos pacientes portadores de Glioblastoma Multiforme. Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR) e um estudo open-label prospectivo pesquisados nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), Center for Reviews and Dissemination (CRD), LILACS e Biblioteca COCHRANE. Foi realizada metanálise para os desfechos sobrevivência geral, progressão de sobrevivência e taxa de sobrevivência de 6 meses, incluindo três ensaios clínicos randomizados duplo-cegos de controle de placebo –RCTs e um estudo open label, prospectivo, multicêntrico de um único braço de fase II. Os resultados mostraram uma melhora significativa do bevacizumabe associado à radioterapia-temozolomida para os desfechos progressão de sobrevivência e taxa de sobrevivência de 6 meses. Conclui-se que, em geral, a adição de bevacizumabe ao tratamento com radioterapia-temozolomida pode ser

uma estratégia de terapia eficaz para melhorar a sobrevivência de progressão e a taxa de sobrevivência de 6 meses; contudo, outros ensaios clínicos com bom delineamento para verificar eventos adversos dos tratamentos e qualidade de vida dos pacientes devem ser realizados.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das maiores causas de óbito em todo o mundo, só é superado pelas doenças cardiovasculares nos países desenvolvidos¹. Existem quase 200 tipos de câncer que acometem os diversos sistemas celulares do corpo humano, estes se diferenciam pela capacidade de invadirem o órgão acometido, provocando uma proliferação incontrolada, dando início à formação de uma neoplasia celular².

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, até o ano de 2030, ocorram 17 milhões de mortes causadas pelo câncer, 27 milhões de casos incidentes e 75 milhões de pessoas vivas e diagnosticadas com essas neoplasias. Além disso, espera-se que o maior número de casos ocorra em países de baixa e/ou média rendas³.

O glioblastoma multiforme (GBM), também nominado de Astrocinoma de grau IV e glioblastoma, é uma neoplasia cerebral primária mais frequente na idade adulta. Considerado o tumor mais frequente e agressivo, representando cerca de 40% dos tumores primitivos do Sistema Nervoso Central (SNC)⁴ e totalizando de 12% a 15% de todas as neoplasias intracranianas em adultos⁵. Apesar desses tumores constituírem apenas 2% de todos os processos oncológicos, estão associados com grande deterioração das capacidades e funções cerebrais, e com prognósticos muito reservado, fatos estes que contribuem para o impacto individual e social destes tumores⁶.

Dentre os tumores astrocíticos é o mais maligno, composto de astrócitos neoplásicos pouco diferenciados. As Características histopatológicas incluem polimorfismo celular, atipias nucleares, alta taxa mitótica, trombose vascular, proliferação microvascular e necrose⁷.

A abordagem terapêutica para o glioma maligno consiste basicamente na remoção da massa tumoral, seguida de radioterapia concomitante com quimioterapia por temozolomida (TMZ). Como nova estratégia para o tratamento do glioblastoma, outro fármaco utilizado no tratamento da doença é o bevacizumabe, um anti-angiogênico que consiste na ruptura dos vasos sanguíneos do tumor⁸.

Os tumores relacionados diretamente ao sistema nervoso, como no caso do glioblastoma, permanecem, nos dias atuais, como um grande desafio ao desenvolvimento de

técnicas de diagnóstico e tratamento. Em função disso, torna-se necessário o aperfeiçoamento continuado de pesquisas para a identificação de uma melhoria de tratamento para os portadores do Glioblastoma Multiforme.

MATERIAIS E MÉTODOS

Seleção dos estudos

A pesquisa abrangeu a busca na literatura nas bases de dados: MedLine via Pubmed, *Center of review and dissemination* (CRD), LILACS, Biblioteca Cochrane e no registro de ensaios clínicos *Clinicaltrials* e fontes não indexadas até o período de 25 de junho de 2017. As estratégias de busca foram elaboradas utilizando os descritores obtidos por meio da pesquisa dos *Medical Subject headings* (Mesh) dos termos “Glioblastoma”, “Temozolomida” e “Bevacizumabe”. Dois pesquisadores (APL e PSS) realizaram a triagem dos artigos de maneira independente por meio da leitura do título e resumo e o gerenciador de referências *Endnote web* foi empregado para remoção de duplicatas. As discordâncias foram resolvidas por meio de consenso e quando necessário, um terceiro investigador (MGR) foi consultado.

Foram considerados para análise revisões sistemáticas com ou sem metanálise, estudos primários que não estavam inclusos nas revisões sistemáticas e estudos observacionais. Foram excluídos no processo de triagem revisões narrativas, estudos em idiomas diferentes do inglês e português, trabalhos indisponíveis para leitura do texto integral ou que avaliaram outros aspectos diferentes do desfecho proposto.

Avaliação da Qualidade

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados individuais selecionados foi feita pela ferramenta da Colaboração Cochrane por meio do programa Review Manager 5.3. Para o estudo open-label, o instrumento utilizado foi o questionário a Escala Newcastle – Ottawa para avaliação de qualidade de estudos de coorte.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o software Review Manager 5.3 (RevMan). Foi calculado o risco relativo (RR) para as variáveis dicotômicas, e a diferença da média (DM) para as variáveis contínuas. Em ambos os casos foram considerados um intervalo de confiança (IC) de 95%. Os desfechos avaliados foram quantitativamente

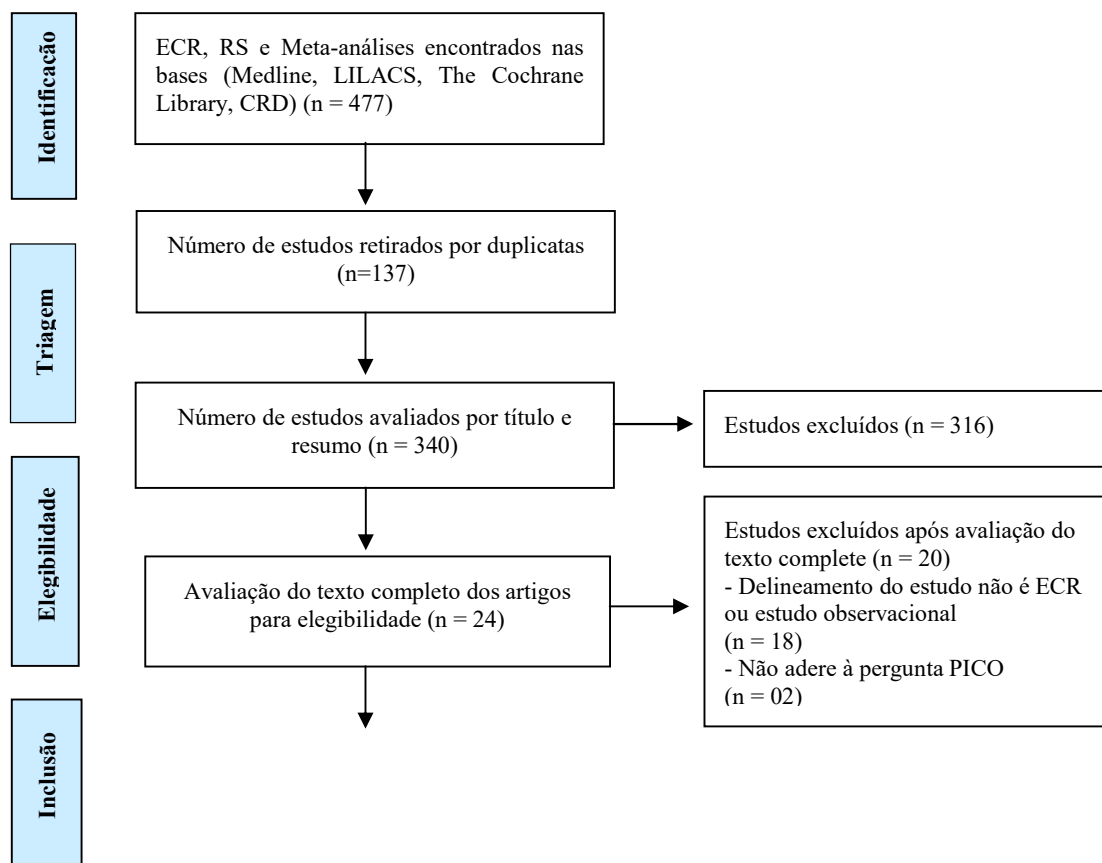
resumidos utilizando o método Mantel-Haenszel para as variáveis calculadas pela métrica do RR, e o inverso da variância (IV) para as variáveis calculadas pela métrica foi testada com o χ^2 , sendo o Tau^2 (método IV) e (I^2), utilizados para estimar a variância entre os estudos e como medida do nível de heterogeneidade estatística.

RESULTADOS

Seleção e identificação dos estudos

A pesquisa dos estudos nas bases de dados eletrônicas reportou um número total de 477 estudos. Destes artigos, foram excluídos 137 por estarem indexados em mais de uma base de dados. A leitura rápida do título e resumo possibilitou o descarte de 316 estudos, que não se enquadraram nos critérios de elegibilidade estabelecidos na revisão. Dos artigos triados, restaram 24 estudos o quais foram avaliados pela leitura do texto completo. Após análise, 18 estudos não atenderam ao delineamento de um ensaio clínico randomizado ou estudo observacional e 2 não reportavam o desfecho pretendido. Após consenso, 1 estudo clínico não randomizado, que atendeu ao desfecho considerado na revisão sistemática, foi incluído para análise. Conforme descrito na **figura 1**, após o processo de triagem, 4 estudos foram elegíveis para compor a revisão sistemática: 3 Ensaios Clínicos Randomizados e 1 estudo *Open-Label*.

Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos



Estudos incluídos para análise (n= 4)
 ECR (n = 3)
 Estudo *open-Label* (n = 1)

Os estudos analisados incluíram um total de 1831 participantes, dos quais 1.124 homens e 707 mulheres. A idade média dos pacientes foi de 59 anos. O tempo de seguimento médio do acompanhamento dos estudos foi de 16,7±6,3 meses. As características dos estudos individuais selecionados para análise estão descritas na **tabela 1**.

Tabela 1 – Características dos artigos incluídos

Estudo	Tipo de estudo	Tempo de seguimento	Quant. Amost. ral	População	Intervenção	Comparador
Lai A, et al, 2011	Estudo open-label, prospectivo, multicêntrico de um único braço de fase II.	24,2 meses	70 vs. 110	Pacientes recém-diagnosticados com Glioblastoma Multiforme (GBM). Análise patológica central (O.E.S, W.H.Y)	Bevacizumabe + Terapia de Radiação e Temozolomida	Terapia de Radiação e Temozolomida
Gilbert et al, 2014	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, teste de fase III	20,5 meses	320 vs. 317	Recém-diagnosticados com Glioblastoma Astrocitoma de Grau IV (OMS). Incluíram também um Karnofsky com pelo menos 70 anos e adequada função renal e hepática	Bevacizumabe + Terapia de Radiação e Temozolomida	Terapia de Radiação e Temozolomida
Chinot, O, et al, 2014	Estudo randomizado, duplo-cego	12,3 meses para o grupo bevacizumabe e 8,5 meses para o grupo placebo.	458 Vs. 463	Recém-diagnosticados com Glioblastoma Astrocitoma de grau IV (OMS).	Bevacizumabe + Terapia de Radiação e Temozolomida	Terapia de Radiação e Temozolomida

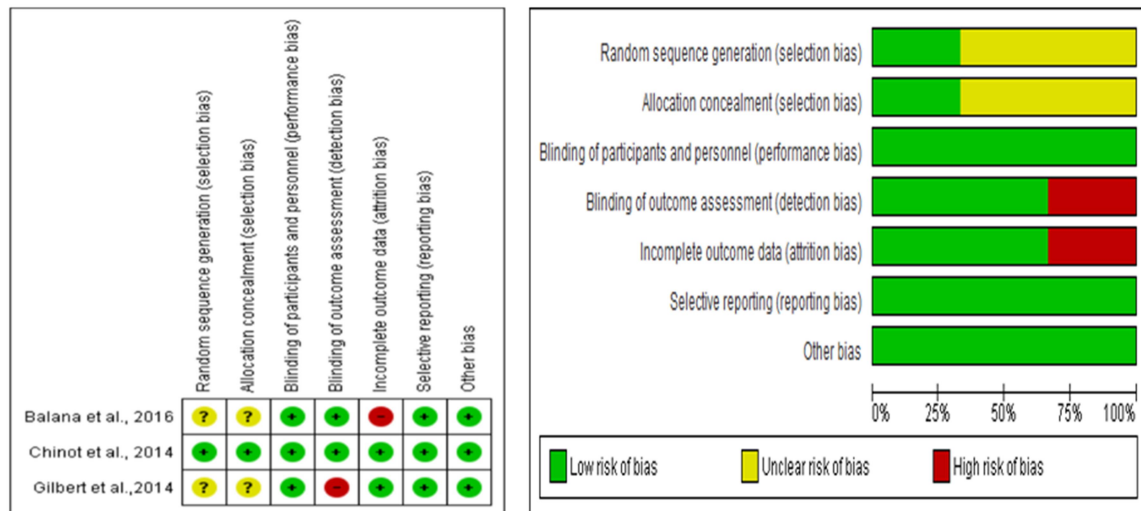
Balana C, et. al, 2016	Estudo randomizado de fase II	18 meses	45 vs. 48	Pacientes com Glioblastoma não resseguido, diagnosticado por biópsia incluindo craniotomia estereotóxica ou aberta, e não tenha recebido nenhum tratamento prévio.	Bevacizumabe + Terapia de Radiação e Temozolomida	Terapia de Radiação e Temozolomida
---------------------------------	-------------------------------------	----------	-----------------	--	--	--

vs: versus

Avaliação da qualidade dos estudos individuais

De acordo com a ferramenta da Colaboração Cochrane para os ensaios clínicos randomizados, o estudo de Gilbert, et al 2014, apresentou risco de viés incerto para os domínios geração de sequência aleatória e ocultação de alocação; baixo risco de viés para cegamento de participantes e profissionais, desfechos incompletos e relato de desfecho seletivo; e alto risco de viés para cegamento de avaliadores de desfecho. O estudo de Chinot, et al 2014, apresentou baixo de risco de viés para todos os domínios utilizados. O estudo de Balana, et al 2016, apresentou como resultado risco de viés incerto para a geração de sequência aleatória e ocultação de alocação; baixo risco de viés para cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho e relato de desfecho seletivo; e alto risco de viés para desfechos incompletos. A **Figura 2** mostram a representação gráfica da avaliação do risco de viés pela ferramenta da Cochrane dos ensaios Clínicos Randomizados incluídos nesta revisão.

Figura 2: A) Gráfico de Risco de Viés dos Ensaios Clínicos Randomizados individual e B) geral



O estudo de Lai, et al 2011, analisado segundo o questionário de qualidade Newcastle-Ottawa, apresentou na sua escala de acesso de qualidade as seguintes características: em relação à seleção dos participantes, houve representatividade da coorte exposta na comunidade, inclusive com a seleção da coorte não exposta na mesma comunidade, os registros foram seguros e o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo. Em relação à categoria comparabilidade, houve controle de estudo para qualquer fator adicional. O desfecho foi baseado em registro acoplado; o seguimento foi suficiente para a ocorrência do desfecho e com adequado acompanhamento das coortes de forma completa.

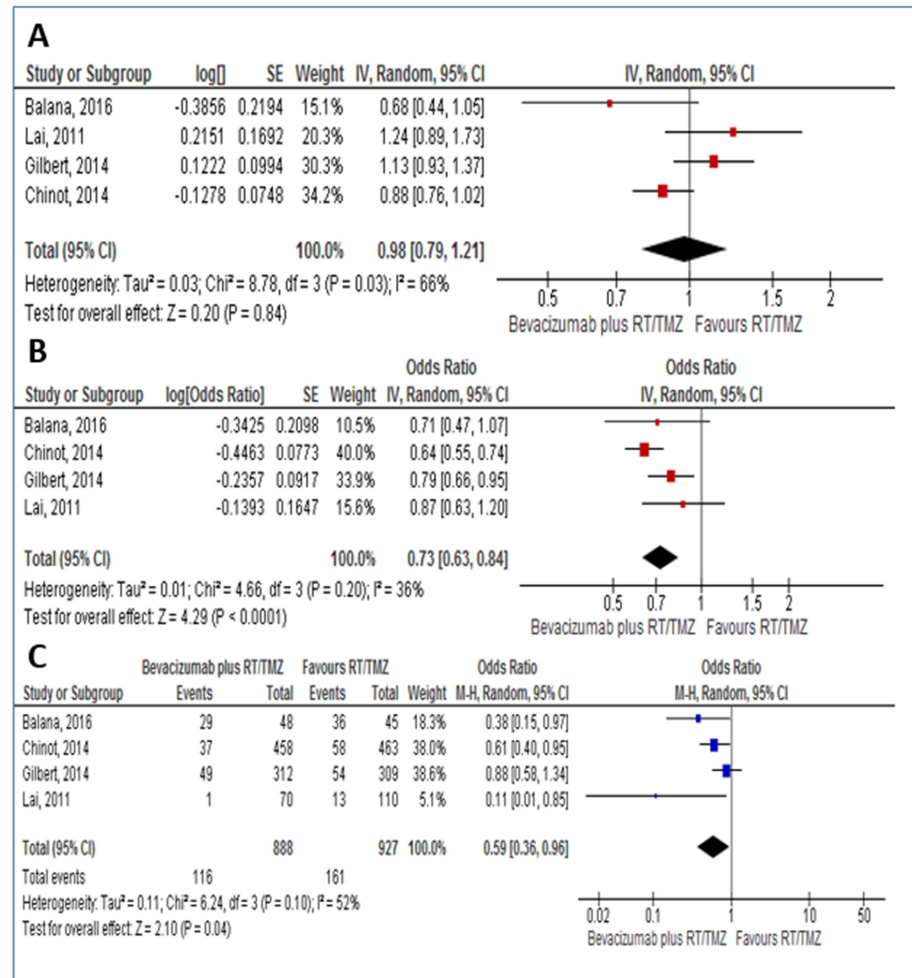
Metanálise

A metanálise incluiu três ensaios clínicos randomizados duplo-cegos de controle por placebo mais um estudo *open label*, prospectivo, multicêntrico de um único braço de fase II. A metanálise foi realizada para os desfechos sobrevivência geral, progressão livre de sobrevivência e para taxa de sobrevivência de 6 meses e estão representadas na **figura 3**. Para o desfecho de sobrevivência geral, o intervalo de confiança associados aos estudos Lai e Gilbert contém valor 1, pelo que pode-se inferir que o risco relativo médio é >1 ; já os estudos de Balana e Chinot apresentam risco relativo médio <1 (**Figura 3A**). O estudo indicou presença de heterogeneidade média ($I^2:66\%$) e sem diferença estatística entre os grupos intervenção (Bevacizumabe plus RT/TMZ) e controle (RT/TMZ), dado que $p=0,84$.

Para o desfecho de progressão livre de sobrevivência o intervalo de confiança associados aos estudos Balana e Lai cruzam a reta vertical principal demonstrando risco relativo = 1, o que expressa que não representa valor “p” significativo ($p < 0,05$). Entretanto todos os estudos foram estatisticamente favoráveis para o grupo intervenção (Bevacizumabe plus RT/TMZ), apresentando resultados (MD: 0.73 [0.63-0.84], $p < 0.0001$) e baixa heterogeneidade (I^2 :36%). Percebe-se, também, que os estudos de maior impacto para o desfecho progressão de sobrevivência foram os de Chinot e de Gilbert como pode-se contatar na **figura 3B**.

Para o desfecho de taxa de sobrevivência de 6 meses demonstrado na **figura 3C**, a razão de chances para taxa de sobrevivência de 6 meses foi estatisticativamente favorável para o grupo intervenção (Bevacizumabe plus RT/TMZ), apresentando os dados (MD: 0.59 [0.36-0.96], $p=0.04$), com heterogeneidade média I^2 :52.

Figura 3. Gráficos de Metanálise dos desfechos A) Sobrevivência Geral B) progressão de sobrevivência e C) Sobrevivência de 6 meses dos pacientes portadores de glioblastoma multiforme.



DISCUSSÃO

Este estudo buscou realizar uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos que avaliaram a adição do bevacizumabe à terapia do temozolomida e radioterapia (RT/TMZ). Em estudo anterior, FU e colaboradores (2015) realizaram uma metanálise dos estudos de Lai et al., Chinot et al., 2014 e Gilbert et al., 2014, também para os desfechos sobrevivência global (taxa de risco combinado=1,04; IC95% 0,84-1,29; $P=0.71$), progressão de sobrevivência ($HR=0,74$; IC95% 0,62-0,88; $P=0.0009$) e taxa de sobrevivência de 6 meses ($RUP = 0,65$; IC95% 0,37-1,13; $P=0,13$). O resultado demonstrou um aumento da sobrevida livre de progressão significativamente melhorada em pacientes tratados com bevacizumabe

mais RT/TMZ. Além disso, constatou que o bevacizumabe mais RT/TMZ não aumentou a taxa de sobrevivência de 6 meses e houve eficácia questionável do bevacizumabe na qualidade de vida dos pacientes com glioblastoma; recomendando, portanto, a realização de novos ensaios clínicos.

Outros resultados de estudos anteriores coincidiram parcialmente com o resultado da metanálise. Estudo recente, de Balana et al., 2016, demonstrou resultados favoráveis ao TMZ+BEV em termos de resposta objetiva (3 [6,7%] vs. 11 [22,9%]; *odds ratio* 4,2; $P = 0,04$). A sobrevida livre de progressão e o sistema operacional foram mais longos no braço TMZ+BEV, embora a diferença não tenha atingido significância estatística. Estudos realizados em 2014, Chinot, et al. e Gilbert et al., comprovaram igualmente a sobrevida livre de progressão mais longa para o grupo bevacizumabe. Chinot identificou, também, que o benefício em relação à sobrevida livre de progressão foi observado em subgrupos e que a sobrevivência global não diferiu significativamente entre os grupos; concluindo que a adição do bevacizumabe não melhorou a sobrevivência em pacientes do Glioblastoma Multiforme. Gilbert, por sua vez, não apontou diferença significativa na duração da sobrevivência global entre o grupo bevacizumabe e o grupo placebo.

Um estudo menos recente, Lai et al., 2011, constatou que pacientes de fraco prognóstico podem obter um benefício precoce com o uso do bevacizumabe de primeira linha; concluindo que os pacientes tratados com bevacizumabe e temozolomida, durante e após a radioterapia, apresentaram sobrevivência livre de progressão melhorada em comparação com o grupo de controle.

Os resultados do nosso estudo mostraram uma melhora significativa do bevacizumabe associado à terapia de radiação e temozolomida (RT/TMZ) para os desfechos ***progressão de sobrevivência*** e ***taxa de sobrevivência de 6 meses***. O presente estudo corrobora com os achados de Fu et al., 2015, nos quais a progressão de sobrevivência apresentou superior para o grupo intervenção; já a taxa de sobrevivência de 6 meses, antes inconclusiva, mostrou-se estatisticamente favorável para o grupo intervenção após a inclusão do estudo de Balana et al., uma vez que houve aumento amostral.

CONCLUSÃO

Os resultados da revisão sistemática e meta-análise mostram que a terapia de bevacizumabe combinada com RT/TMZ oferece uma melhoria estatisticamente significativa entre o grupo intervenção e o grupo controle aos pacientes diagnosticados com Glioblastoma

Multiforme. A adição de bevacizumabe ao tratamento com radioterapia-temozolomida pode ser uma estratégia de terapia eficaz para melhorar a sobrevivência de progressão e taxa de sobrevivência de 6 meses; contudo, outros ensaios clínicos com bom delineamento para verificar eventos adversos dos tratamentos e qualidade de vida dos pacientes devem ser realizados.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse

REFERÊNCIAS

1. De Mejia E. G., Bradford T, Hasler C. The anticarcinogenic potential of soybean lectin and lunasin. *Nutr Rev.* 2003 Jul;61(7):239-46.
2. Divoli A., Mendonça E.A., Evans J.A.,Rzhetsky A. Conflicting biomedical assumptions for mathematical modeling: the case of cancer metastasis. *PLoS Comput Biol.* 2011 Oct;7(10):e1002132.
3. INCA – INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>.
4. Polednak AP, Flannery JP: Brain, Other Central Nervous System and Eye Cancer. *Cancer* 1995; 75: 330
5. Lantos PL, Louis DN, Rosenblun NK,Kleihues P., Tumours of the nervous System. In: Graham DI, Lantos PL, editors. *Greenfields Neuropathology* 7th ed. New York:Arnold Publishers; 2002, p. 676-811.
6. Sousa G., Rocha A., Alfaiate T., Carvalho T., Moura A., Ferreira M.. Glioblastoma Multiforme com apresentação multifocal. *Acta Médica Portuguesa*, 2002; 15:321-324.

7. Kleihues, P.; Cavenee, W. K. Pathology and Genetics – Tumours of the Nervous System. IARC Press, Lyon, 2000.
8. Lima F.R., Kahn S.A., Soletti R.C., Biasoli D., Alves T., Da Fonseca A.C., Garcia C., Romão L., Brito J., Holanda-Afonso R., Faria J., Borges H., Moura-Neto V. Glioblastoma: Therapeutic challenges, what lies ahead. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Dec;1826(12):338-49. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.05.004

ANEXO A – MODELO NEWCASTLE-OTTAWA: ESCALA DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE

1. Modelo Newcastle-Ottawa: Escala de avaliação de qualidade

NEWCASTLE – OTTAWA: Escala de Acesso de Qualidade 1) Representatividade da Coorte exposta. a) Verdadeiramente representativa da média _____ na comunidade* b) Um pouco representativa da média _____ na comunidade* c) Grupo selecionado de usuários, p ex. enfermeiros, voluntários d) Não há descrição de derivação da coorte 2) Seleção da Coorte não exposta a) Selecionada da mesma comunidade que a coorte exposta* b) Selecionada a partir de uma fonte diferente c) Não há descrição de derivação da coorte não exposta 3) Determinação da exposição a) Registro seguro (p.ex., registros cirúrgicos)* b) Entrevistas estruturadas* c) Auto relato escrito d) Sem descrição 4) Demonstração que o desfecho de interesse não estava no início do estudo a) Sim* b) Não
COMPARABILIDADE
1) Comparabilidade da Coorte baseada no desenho e análise a) Controle do estudo para _____ (selecione o mais importante)* b) Controle do estudo para qualquer fator adicional .
DESFECHO
1) Determinação do desfecho a) Avaliação cega independente* b) Registro acoplado* c) Auto-relato d) Sem descrição 2) O seguimento foi suficiente para a ocorrência dos desfechos? a) Sim b) Não 3) Adequação de acompanhamento da coortes. a) Seguimento completo-todos os indivíduos* b) perdas de seguimento com improvável introdução de viés – pequeno número perdido – > _____ % (selecione um adequado %) seguimento, ou descrição fornecida daqueles perdidos)* c) taxa de seguimento < _____ % (selecione um adequado %) e sem descrição das perdas d) nenhuma declaração

2. Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados

Domínio	Suporte para julgamento	Julgamento do autor da revisão e critérios para julgamento
Viés de seleção 1. Geração da sequência aleatória	Descrever em detalhe o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.	Baixo risco de viés: Tabela de números randômicos; Geração de números randômicos por computador; Arremesso de moeda; Embaralhamento de cartões ou envelopes; Jogando dados; Sorteio; Minimização. Alto risco de viés: Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento; Sequência gerada por alguma regra com base na data (ou dia) de admissão; Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica; Alocação pelo julgamento do profissional; Alocação pela preferência do participante; Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios; Alocação pela disponibilidade da intervenção. Risco de viés incerto: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.
Viés de seleção 2. Ocultação de alocação	Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinarmos se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes.	Baixo risco de viés: Ocultação de alocação por uma central; Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica; Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados. Alto risco de viés: Utilizando um processo aberto de randomização (exemplo: lista randômica de números); Envelopes sem critérios de segurança (exemplo: envelopes não selados, ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente); Alternância ou rotação; Data de nascimento; Número de prontuário; Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação. Risco de viés incerto: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.
Viés de performance 3. Cegamento de participantes e profissionais Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)	Descrever todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante. Fornecer informações se realmente o cegamento foi efetivo.	Baixo risco de viés: Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento; Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado. Alto risco de viés: Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento; Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento. Risco de viés incerto: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.

Viés de detecção 4. Cegamento de avaliadores de desfecho Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)	Descrever todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Fornecer informações se o cegamento pretendido foi efetivo.	Baixo risco de viés: Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento; Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado. Alto risco de viés: Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento; Os avaliadores de desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho mensurado pode ter sido influenciado pela falta de cegamento. Risco de viés incerto: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.
Viés de atrito 5. Desfechos incompletos Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)	Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise. Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões. Descreve se houve reinclusão de algum participante.	Baixo risco de viés: Não houve perda de dados dos desfechos; Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse; Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos; Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado; Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados. Alto risco de viés: Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção; Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado. “As-treated” análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada; Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada. Risco de viés incerto: Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (exemplo: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).
Viés de relato 6. Relato de desfecho seletivo	Indicar a possibilidade de os ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.	Baixo risco de viés: O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto; O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados. Alto risco de viés: Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados; Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados; Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado); Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos, e não podem entrar na metanálise;

		O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo. Risco de viés incerto: Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.
Outros viéses 7. Outras fontes de viés	Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio da ferramenta. Se em protocolos de revisões forem pré-especificadas questões neste domínio, cada questão deve ser respondida.	Baixo risco de viés: O estudo parece estar livre de outras fontes de viés. Alto risco de viés: Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; ou Foi alegado como fraudulento; Teve algum outro problema. Risco de viés incerto: Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe; ou Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.