



Desempenho diagnóstico do VEGF-D para linfangioleiomiomatose: meta-análise

Min Li^{1,2,3}, Wen-Ye Zhu⁴, Ji Wang^{1,3,5}, Xiao-Dong Yang¹, Wei-Min Li^{1,6}, Gang Wang^{1,3}

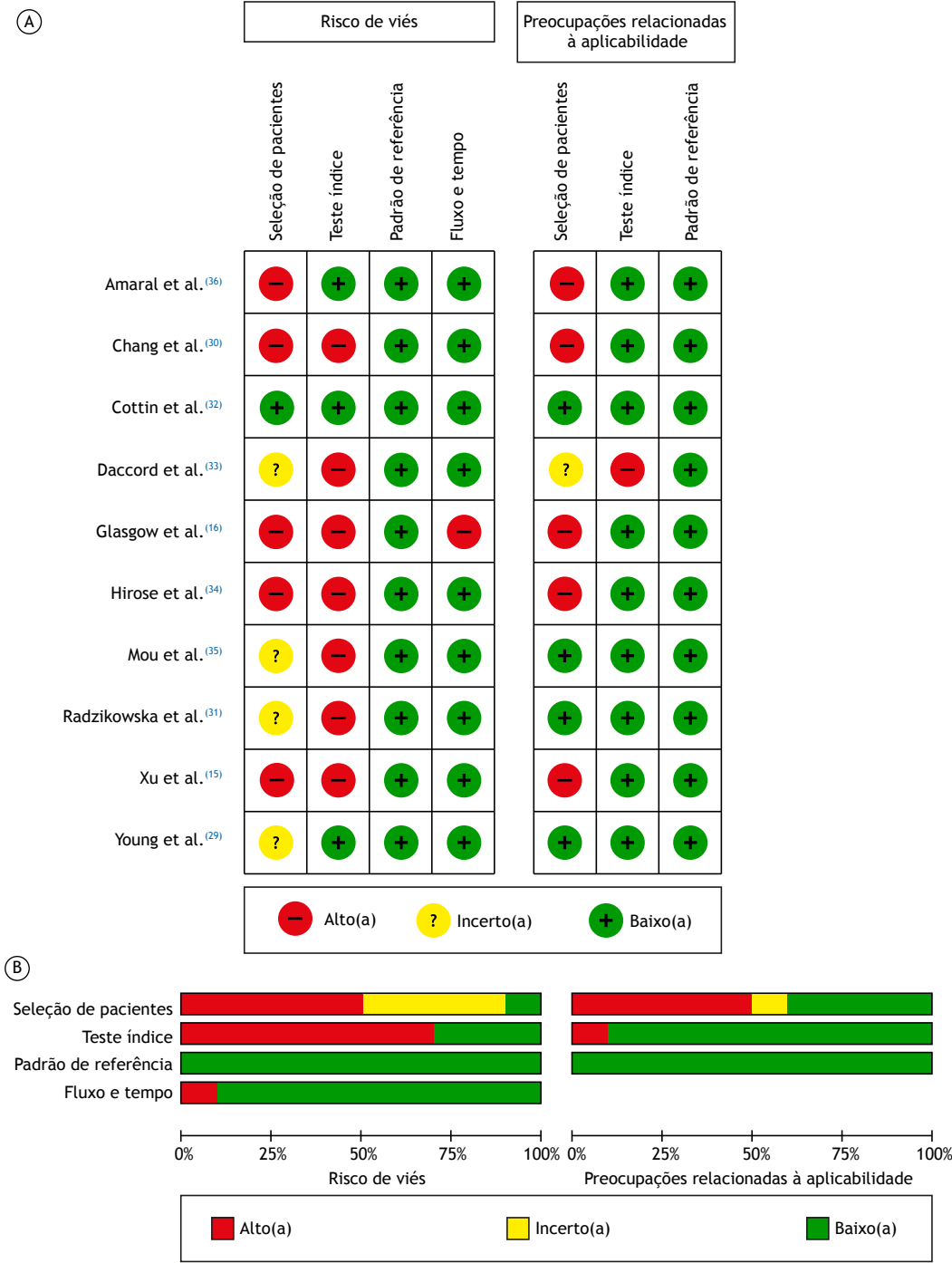


Figura S1. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, com base na ferramenta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2*. A. Gráfico do risco de viés e preocupações relacionadas à aplicabilidade. B. Sumário do risco de viés e preocupações relacionadas à aplicabilidade.

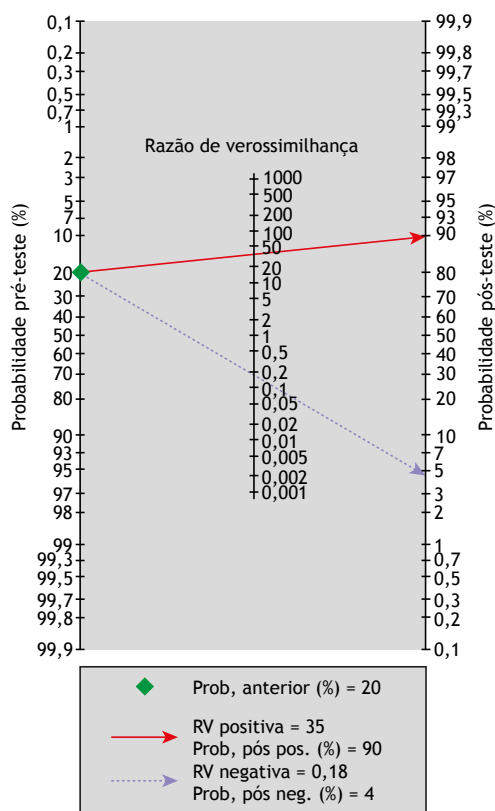


Figura S2. Nomograma de Fagan para o desempenho diagnóstico do VEGF-D para linfangioleiomiomatose. Prob.: probabilidade; RV: razão de verossimilhança; prob. pós pos.: probabilidade pós-teste positiva; e prob. pós neg.: probabilidade pós-teste negativa.

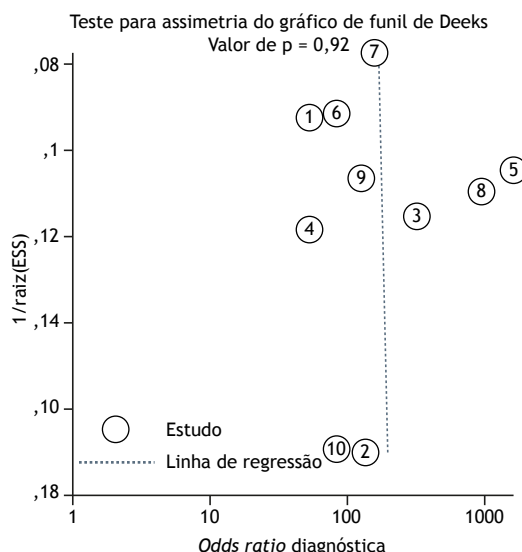


Figura S3. Gráfico de funil de Deeks do viés de publicação dos estudos incluídos. ESS: effective sample size (tamanho efetivo da amostra).

Quadro S1. Lista de verificação do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*.⁽¹⁸⁾

Seção/tópico	N.	Item da lista de verificação	Relatado na página n.
TÍTULO			
Título	1	Identificar o artigo como revisão sistemática, meta-análise ou ambos.	Folha de rosto
RESUMO			
Sumário estruturado	2	Fornecer um sumário estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fontes de dados; critérios de elegibilidade, participantes e intervenções; métodos de avaliação e síntese do estudo; resultados; limitações; conclusões e implicações dos principais achados; número de registro da revisão sistemática.	1
INTRODUÇÃO			
Justificativa	3	Descrever a justificativa para a revisão no contexto do que já é conhecido.	2,3
Objetivos	4	Fornecer uma declaração explícita das questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, desfechos e desenho do estudo (PICOS).	3
MÉTODOS			
Protocolo e registro	5	Indicar se existe um protocolo de revisão, se e onde ele pode ser acessado (por exemplo, endereço eletrônico) e, se disponível, fornecer informações cadastrais, incluindo o número de registro.	3
Crítérios de elegibilidade	6	Especificar as características do estudo (por exemplo, PICOS, tempo de acompanhamento) e relatar as características (por exemplo, anos considerados, idioma, status de publicação) utilizadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.	4

Continua...▶

Quadro S1. Lista de verificação do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).⁽¹⁸⁾ (Continuação...)

Seção/tópico	N.	Item da lista de verificação	Relatado na página n.
Fontes de informação	7	Descrever todas as fontes de informação da busca (por exemplo, bancos de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.	4
Busca	8	Apresentar a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos um banco de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	4
Seleção de estudos	9	Apresentar o processo de seleção dos estudos (isto é, triagem, elegibilidade, incluídos na revisão sistemática e, se aplicável, incluídos na meta-análise).	4
Processo de coleta de dados	10	Descrever o método de extração de dados dos artigos (por exemplo, formulários piloto, de forma independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.	5
Itens de dados	11	Listar e definir todas as variáveis para as quais foram buscados dados (por exemplo, PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições e simplificações feitas.	5
Risco de viés em cada estudo	12	Descrever os métodos utilizados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação de se isso foi feito no nível do estudo ou do resultado) e como essas informações devem ser utilizadas em qualquer síntese de dados.	5,6
Medidas de sumarização	13	Apresentar as principais medidas de sumarização (por exemplo, razão de risco, diferença de médias).	6,7
Síntese dos resultados	14	Descrever os métodos de análise de dados e combinação de resultados dos estudos, se realizadas, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada meta-análise.	6,7
Risco de viés entre estudos	15	Especificar qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (por exemplo, viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	5,6
Análises adicionais	16	Descrever métodos de análise adicional (por exemplo, análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.	6,7
RESULTADOS			
Seleção de estudos	17	Fornecer o número de estudos rastreados, de estudos avaliados quanto à elegibilidade e de estudos incluídos na revisão, com os motivos para as exclusões em cada etapa, preferencialmente por meio de um fluxograma.	8
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresentar características para as quais foram extraídos dados (por exemplo, tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e fornecer as citações.	8,9
Risco de viés nos estudos	19	Apresentar dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).	9,10
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou danos), apresentar, para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção; (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de um gráfico de floresta.	10
Síntese dos resultados	21	Apresentar os principais resultados da revisão. Se meta-análises foram realizadas, incluir para cada, intervalos de confiança e medidas de consistência.	10
Risco de viés entre estudos	22	Apresentar resultados de qualquer avaliação de risco de viés entre os estudos (ver Item 15).	9,10
Análise adicional	23	Fornecer resultados de análises adicionais, se realizadas (por exemplo, análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão [ver Item 16]).	10,11
DISCUSSÃO			
Sumário das evidências	24	Sumarizar os principais achados, incluindo a força de evidência para cada resultado principal; considerar sua relevância para grupos-chave (por exemplo, profissionais e usuários da saúde e formuladores de políticas de saúde).	12

Continua...▶

Quadro S1. Lista de verificação do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).⁽¹⁸⁾ (Continuação...)

Seção/tópico	N.	Item da lista de verificação	Relatado na página n.
Limitações	25	Discutir limitações no nível dos estudos e dos desfechos (por exemplo, risco de viés) e no nível da revisão (por exemplo, obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).	14
Conclusões	26	Apresentar uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências, e implicações para futuras pesquisas.	14, 15
FINANCIAMENTO			
Financiamento	27	Descrever fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros apoios (por exemplo, fornecimento de dados); o papel dos financiadores para a revisão sistemática.	16

Quadro S2. Descrição de linfangioleiomiomatose segundo as diretrizes da *American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society* (ATS/JRS)⁽⁶⁾ e na Classificação Internacional de Doenças (CID), 11ª edição.

ATS/JRS	- É uma doença neoplásica sistêmica rara associada à destruição cística do pulmão, acúmulo de líquido quiloso e desenvolvimento de tumor abdominal, incluindo angiomiolipomas e linfangioleiomiomas. - Ocorre quase exclusivamente em mulheres adultas, afetando aproximadamente cinco por milhão de indivíduos, mas também foi relatada em homens adultos e crianças. - Ocorre esporadicamente e especialmente em pacientes com complexo da esclerose tuberosa, uma síndrome neoplásica hereditária associada a convulsões, comprometimento cognitivo e formação de tumores em múltiplos órgãos.
CID-11	- É uma doença pulmonar cística múltipla caracterizada por destruição cística progressiva dos pulmões e anormalidades do sistema linfático frequentemente associadas a angiomiolipomas renais. - Ocorre esporadicamente ou como manifestação do complexo da esclerose tuberosa.

Quadro S3. Critérios diagnósticos de linfangioleiomiomatose segundo as diretrizes da *European Respiratory Society*.⁽⁹⁾

LAM definitiva	LAM provável	LAM possível
TCAR pulmonar característica ^a ou compatível ^a E biópsia pulmonar com critérios patológicos de LAM ^a	1. TCAR característica ^a e história clínica compatível ^e	TCAR característica ou compatível ^a
OU	2. TCAR compatível ^a e qualquer um dos seguintes achados: Angiomiolipoma (rim) ^b	
TCAR pulmonar característica ^a e qualquer um dos seguintes achados: Angiomiolipoma (rim) ^b Derrame torácico ou abdominal quiloso ^c	Derrame torácico ou abdominal quiloso ^c	
Linfangioleiomioma ^d ou comprometimento linfonodal por LAM ^d		
TSC definitivo ou provável		

LAM: linfangioleiomiomatose; e TSC: *tuberous sclerosis complex* (complexo da esclerose tuberosa). ^aAchados característicos de TCAR pulmonar: múltiplos (> 10) cistos de paredes finas, arredondados, bem definidos e cheios de ar, com volume pulmonar preservado ou aumentado, sem outro comprometimento pulmonar significativo, especificamente sem doença pulmonar intersticial, com exceção de possíveis características de hiperplasia multifocal micronodular de pneumócitos em pacientes com TSC; achados de TCAR pulmonar compatíveis: poucos (> 2 e < 10) cistos presentes. ^bDiagnosticado com base em achados característicos de TC e/ou nos achados do exame patológico. ^cCom base nas características visuais e/ou bioquímicas do derrame. ^dCom base nos achados do exame patológico. ^eCaracterísticas clínicas compatíveis incluem pneumotórax (especialmente múltiplo e/ou bilateral) e/ou alterações nos testes de função pulmonar, como na LAM.

Tabela S1. Avaliação suplementar da qualidade dos estudos incluídos sobre níveis de VEGF-D com relação ao diagnóstico de linfangioleiomiomatose.^a

Autores	Registro do estudo	CRI	Prospectivo	Consecutivo	Cálculo do tamanho amostral	Multicêntrico	Desenho de mundo real	Crterios de inclusão/exclusão	Conflito de interesses
Glasgow et al. ⁽¹⁶⁾	Não	Sim	Dado incerto	Não	Não	Não	Não	Lenientes	Não
Young et al. ⁽²⁹⁾	Não	Sim	Sim	Dado incerto	Não	Não	Não	Rigorosos	Sim
Cottin et al. ⁽³²⁾	Dado incerto	Dado incerto	Sim	Sim	Não	Não	Não	Lenientes	Não
Chang et al. ⁽³⁰⁾	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Lenientes	Não
Radzikowska et al. ⁽³¹⁾	Não	Dado incerto	Dado incerto	Dado incerto	Não	Não	Não	Lenientes	Não
Xu et al. ⁽¹⁵⁾	Não	Sim	Dado incerto	Não	Não	Não	Não	Lenientes	Não
Daccord et al. ⁽³³⁾	Dado incerto	Dado incerto	Dado incerto	Dado incerto	Não	Não	Não	Lenientes	Não
Amaral et al. ⁽³⁶⁾	Não	Sim	Dado incerto	Não	Não	Não	Não	Rigorosos	Não
Hirose et al. ⁽³⁴⁾	Não	Sim	Dado incerto	Não	Não	Não	Não	Lenientes	Sim
Mou et al. ⁽³⁵⁾	Não	Sim	Dado incerto	Dado incerto	Não	Não	Não	Lenientes	Não

CRI: conselho de revisão institucional. ^aOs estudos que tiveram critérios de inclusão/exclusão com mais de três itens foram definidos como rigorosos.

Tabela S2. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation da qualidade dos níveis de VEGF-D com relação ao diagnóstico de linfangioleiomiomatose.

Resultados	Estudos (pacientes), n	Desenho do estudo	Risco de vies	Fatores que podem diminuir a certeza das evidências	Viés de publicação	Qualidade
VP	10 estudos (945 pacientes)	Estudo transversal	Sério*	Indirectness	Séria†	Muito baixa
FN				Não	Séria†	
VN	10 estudos (945 pacientes)	Estudo transversal	Sério*	Inconsistência	Não séria	Baixa
FP				Não	Nenhum	

VP: verdadeiro-positivos; FN: falso-negativos; VN: verdadeiro-negativos; e FP: falso-positivos. *O risco de vies foi avaliado com base nos resultados obtidos com a ferramenta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2*. †1^o > 0,5 e p < 0,1. ††A amplitude do IC95% foi de 10-20%.