

Teste de punção lombar repetida (Tap Test) para Hidrocefalia de Pressão Normal Idiopática

Parecer técnico-científico: eficácia, segurança e informações econômicas

Abril de 2019

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	3
LISTA DE TABELAS.....	4
LISTA DE FIGURAS.....	5
1 CONTEXTO	6
1.1 Objetivo do parecer	6
1.2 Motivação para elaboração do parecer técnico-científico	6
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	7
2.1 Visão geral da doença	7
2.2 Epidemiologia.....	8
2.3 Diagnóstico.....	9
2.4 Tratamento.....	10
2.5 Impacto da doença.....	11
2.5.1 Informações adicionais sobre a HPNi.....	12
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	13
3.1 Protocolo TAP-TEST.....	16
4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	18
5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	20
5.1 Questão do Estudo	20
5.2 Estratégia de busca	20
5.2.1 Fontes de dados	20
5.2.2 Vocabulário controlado.....	21
5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	24
5.4 Critérios de qualidade	24
5.5 Resultados da busca realizada – Evidências Clínicas.....	25
5.5.1 Seleção dos artigos.....	25
5.5.2 Resumo das principais características e limitações dos estudos incluídos.....	26
5.5.3 Avaliação crítica e análise de qualidade da evidência	28
5.5.4 Descrição dos estudos selecionados.....	28
5.6 Resultados da busca realizada (Estudos econômicos)	45
5.6.1 Seleção dos artigos.....	45
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
7 REFERÊNCIAS	48
ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	51
ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	52
ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	53
ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS	55

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

AUC	Área sob a curva ROC
AVA	Alargamento ventricular assintomático
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
DLP	Derivação lombo-peritoneal
DP	Desvio padrão
DVP	Derivação ventrículo-peritoneal
ECR	Ensaio clínico randomizado
HPN	Hidrocefalia de pressão normal
HPNI	Hidrocefalia de pressão normal idiopática
IC95%	Intervalo de Confiança 95%
iNPHGS	<i>Idiopathic normal-pressure hydrocephalus grading scale.</i>
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
ROC	<i>Receiver operator characteristic</i>
RS	Revisão sistemática
RWT	<i>“3-m reciprocating walking test”</i>
Tap Test	Teste de punção lombar repetida para remoção de LCR
TUG	<i>“timed 3-m up-and-go”</i>
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Questão estruturada no formato PICO	20
Tabela 2. Termos utilizados nas estratégias de busca.	22
Tabela 3. Estratégias de busca.	23
Tabela 4. Estudos incluídos para análise.....	27
Tabela 5. Classificação da qualidade da evidência.....	28
Tabela 6. Dados demográficos, métodos diagnósticos, tempo de seguimento e prevalência dos sintomas principais de HPN.....	31
Tabela 7. Volume de LCR removido, pressão de abertura, medidas de desfecho, tempo da avaliação e possíveis complicações.....	32
Tabela 8. Parâmetros de validade do Tap Test na avaliação de pacientes elegíveis para cirurgia.	35
Tabela 9. Sensibilidades e especificidades na máxima AUC do Tap Test para prever efetividade da cirurgia de derivação em todos os pacientes (n = 82).....	40
Tabela 10. AUC do Tap Test para prever efetividade da cirurgia de derivação nos subgrupos de acordo com a duração da doença.	42
Tabela 11. Valores médios da diferença entre os resultados pré-Tap Test e pós-Tap Test nos respondedores e não-respondedores à terapia cirúrgica.....	44
Tabela 12. Motivos de exclusão de artigos lidos na íntegra.	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos (eficácia e segurança).	26
Figura 2. Resultados gráficos da avaliação através da ferramenta QUADAS para acurácia diagnóstica.	29
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos (estudos econômicos).	45

1 CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Este parecer tem como objetivo avaliar evidências científicas sobre o teste de punção lombar repetida (Tap Test) no auxílio da confirmação diagnóstica e prognóstica de pacientes com hidrocefalia de pressão normal idiopática (HPNI).

O Tap Test tem como função principal auxiliar na confirmação diagnóstica e prognóstica da HPNI, com aumento na acurácia do diagnóstico de HPNI e auxílio na avaliação da resposta ao tratamento cirúrgico.

1.2 Motivação para elaboração do parecer técnico-científico

A HPNI é uma síndrome caracterizada por alterações de marcha, déficit cognitivo e incontinência urinária, sendo comumente citada como umas das únicas causas de demência potencialmente reversíveis. (1,2)

A derivação ventrículo-peritoneal é o tratamento convencional para a HPNI, porém, esta indicação de tratamento cirúrgico para a HPNI suscita dúvidas ainda hoje por apresentar taxas de sucesso variáveis. O diagnóstico preciso e a ponderação entre riscos e benefícios associados à colocação de sistema de derivação precisam ser discutidos caso a caso para permitir indicação terapêutica adequada e decisão cirúrgica segura. Neste cenário, a ausência de tratamento adequado aumenta consideravelmente as chances de piora, com antecipação de síndrome demencial. (2)

O acompanhamento, com diagnóstico adequado, não somente proporciona a indicação precisa da derivação ventrículo-peritoneal, evitando cirurgias desnecessárias ou ineficazes, como também leva a uma rápida recuperação da marcha, estabiliza as funções cognitivas e, em alguns casos, melhora dos quadros de apatia e alterações de comportamento, que exigem terapêuticas variadas e são de difícil controle. A intervenção precoce também tende a reduzir custos, como aqueles causados por hospitalizações recorrentes relacionada a comorbidades, imobilidade, infecções recorrentes, quedas e fraturas, ou mesmo institucionalização do paciente. (3–5)

O Tap-Test simula a ação da válvula e auxilia no processo diagnóstico, selecionando candidatos com melhores chances de resposta ao tratamento. O Tap Test é um procedimento que deve ser conduzido por uma equipe multidisciplinar, mas não demanda equipamentos especializados. Além disso, ele pode ser facilmente realizado em um ambiente ambulatorial, sem necessidade de internação. (6–8)

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

A hidrocefalia é o excesso de acumulação de fluido no cérebro geralmente separada em duas categorias: obstrutiva e comunicante. A hidrocefalia obstrutiva requer um bloqueio físico dentro da via de fluxo do líquido cefalorraquidiano (LCR) que resulta em hidrocefalia proximal, mas não distal. A hidrocefalia comunicante é, pelo contrário, um defeito na reabsorção do LCR. (2)

A hidrocefalia de pressão normal (HPN) é uma forma de hidrocefalia comunicante onde há um aumento dos ventrículos, pressão normal do LCR e uma tríade de sintomas: distúrbio da marcha, demência e incontinência urinária. (1,2) A distinção entre hidrocefalia de pressão normal primária ou idiopática (HPNI) da forma secundária é que esta segunda está relacionada a causas específicas identificáveis: meningite, trauma, hemorragia subaracnóidea etc. (2,9) Contudo, a maioria dos casos de HPN é idiopática, sendo uma das únicas formas reversíveis de demência. (2)

A HPNI é, portanto, uma síndrome caracterizada por alterações de marcha, déficit cognitivo e incontinência urinária sendo comumente citada como umas das demências potencialmente reversíveis. Ou seja, HPNI é um diagnóstico diferencial de outras síndromes demenciais, tais como demência de Alzheimer, demência vascular, demência frontotemporal, entre outras que, por natureza, são irreversíveis. Idosos com HPNI tendem a apresentar significativos níveis de dependência funcional, assim como em qualquer outra síndrome demencial, por apresentarem precocemente progressivo déficit de marcha e outras alterações motoras, culminando com restrição ao leito. (10–13)

A fisiopatologia da síndrome não é totalmente conhecida. Distúrbios na dinâmica do LCR, aumento da resistência do fluxo liquórico e comprometimento da capacidade de reabsorção decorrente de alterações viscoelásticas do parênquima encefálico (que pode, ou não, estar associado ao processo de envelhecimento), são alguma das hipóteses. Indiferentemente da etiologia, discute-se se o acúmulo do LCR, com consequente expansão das câmaras ventriculares, culminaria na compressão dos tecidos cerebrais adjacentes que, por consequência, ocasionaria a síndrome descrita. (14) Porém, diversos fatores estão envolvidos na provável etiopatogenia geradora dos sinais e sintomas observados na HPNI, entre os quais, fatores genéticos, metabólicos, vasculares e inflamatórios.

2.2 Epidemiologia

A epidemiologia da HPNI é relativamente desconhecida, pois mesmo parecendo ser uma importante causa de distúrbios motores e comprometimento cognitivo em idosos, existe uma escassez de estudos populacionais especificamente desenhados para melhor compreensão de sua magnitude epidemiológica. (2,3)

Um dos principais desafios quando um estudo epidemiológico é conduzido é o critério usado para definir um caso de HPNI, pois não há um padrão ouro para o estabelecimento de um diagnóstico definitivo e as diretrizes existentes para a classificação de uma população em risco foram desenvolvidas nas últimas décadas e ainda precisam de maior refinamento. (3)

Estudos que lidam com a epidemiologia da HPNI publicados antes de 2004 demonstraram uma ampla heterogeneidade na definição de um caso da doença e essa tendência persiste mesmo após as publicações das diretrizes internacionais, uma vez que diversos dos estudos realizados após sua introdução não aderiram às mesmas. (3)

Estudos de base populacional específicos mostraram uma prevalência média combinada de 1.300 casos/100.000 habitantes com mais de 60 anos. Estudos de base populacional com demência ou parkinsonismo mostraram prevalência média combinada de 27,16 casos/100.000 habitantes com mais de 50 anos de idade. (3)

Estudos sobre a prevalência da HPNI no Brasil apresentam índices que variam de 0,5 a 10% dentre os casos de demência. A tríade completa está presente em aproximadamente 56% dos casos, enquanto 95% dos pacientes apresentam alterações de marcha. (15)

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico de HPNI se realiza pela junção da história clínica, exame físico e exames de imagem do sistema nervoso central (ressonância magnética ou tomografia computadorizada). (16–18) A doença geralmente se manifesta durante a vida adulta, geralmente entre a sexta e oitava décadas de vida, como uma desordem crônica progressiva que não tem uma causa prévia identificável. Dificuldades de marcha e/ou equilíbrio são sintomas típicos, e os achados também podem incluir distúrbios na cognição e controle da micção. (1,2,16) O exame de imagem com aumento ventricular cerebral (ventriculomegalia) e alteração no fluxo de LCR não são específicos para HPNI e não fornecem dados sobre quais pacientes têm melhores chances de bons resultados com a colocação do sistema de derivação, sendo aconselhável a utilização de testes complementares para fortalecer o processo diagnóstico e selecionar os candidatos indicados para tratamento. (16)

De acordo com protocolos de investigação clínica internacionais, o diagnóstico de uma possível ou provável HPNi (19) deve seguir os passos abaixo descritos, sendo o Tap Test o exame complementar mais indicado em decorrência de seu custo-benefício:

- 1) História e avaliação neurológica completa.
- 2) Estudo de neuroimagem compatível (tomografia ou ressonância magnética de crânio).
- 3) Presença de ao menos 2 sinais / sintomas descritos abaixo:
 - Alterações da marcha (p. ex. ataxia, dificuldades no retorno, quedas, parkinsonismo);
 - Comprometimento cognitivo (p.ex.: memória e funções executivas);
 - Incontinência urinária e/ou fecal.

Condições que constituem diagnósticos diferenciais da HPNI:

- Distúrbios neurodegenerativos: doença de Alzheimer, doença de Parkinson, demência por corpos de Lewy, doença de Huntington, demência frontotemporal, degeneração corticobasal, paralisia supranuclear progressiva, esclerose lateral amiotrófica, atrofia de múltiplos sistemas, encefalopatia espongiiforme, entre outras.

- Doenças Cerebrovasculares: demência vascular, demência por múltiplos infartos, doença de Binswanger, arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia, insuficiência vertebrobasilar, entre outras.
- Hidrocefalias Secundárias: estenoses, hidrocefalia obstrutiva, tumores, TCE.
- Doenças infecciosas: doença de Lyme, HIV, sífilis.
- Distúrbios urológicos: infecção do trato urinário, câncer de bexiga ou próstata.
- Outras: deficiência de vitamina b12, epilepsia, depressão, malformação de Chiari, encefalopatia de Wernicke, meningite carcinomatosa, tumores de coluna, artrose de joelhos.

2.4 Tratamento

A derivação ventrículo-peritoneal (DVP) é o tratamento convencional para a HPNI, que tem taxas de sucesso variáveis de 50% a 80%. O dispositivo de derivação é inserido com um cateter proximal e distal, no espaço subaracnóideo ventricular ou lombar e na cavidade peritoneal, respectivamente. No meio, há uma válvula que se abre em resposta às mudanças na pressão entre os cateteres. Essa mudança de pressão varia quando há mudança entre a posição supina ou vertical, ou seja, é um fator importante na determinação da eficácia de um *shunt*. Existem dois tipos de sistemas de derivação de válvulas usados para tratar a hidrocefalia de pressão normal, as válvulas gravitacionais e as programáveis. As gravitacionais abrem em resposta à quantidade de fluido presente, enquanto as válvulas programáveis exigem um ponto de pressão definido para abrir. Se a pressão da válvula programável não for ajustada corretamente, pode ocorrer um excesso de drenagem ou sub-drenagem, levando a hematomas subdurais ou desvios ineficazes. Os achados sugeriram que as válvulas gravitacionais podem ser uma opção melhor para pacientes com HPNI devido à redução na eliminação excessiva de LCR. (2)

A indicação de tratamento cirúrgico para a HPNI suscita dúvidas ainda hoje. O diagnóstico preciso e a ponderação entre riscos e benefícios associados à colocação de sistema de derivação precisam ser discutidos caso a caso para permitir indicação terapêutica adequada e decisão cirúrgica segura.

Estudos que analisam preditores de bons resultados pós-cirúrgicos apresentam resultados heterogêneos, que podem ser atribuídos às diferenças metodológicas e critérios diagnósticos distintos e utilização de diferentes testes complementares (20–26) sendo mais comumente citado o Tap Test, a drenagem lombar externa, a cintilografia, testes de infusão e o monitoramento contínuo da pressão intracraniana.

2.5 Impacto da doença

Estima-se que menos de 1 a cada 5 idosos com HPNI recebam tratamento adequado. Até recentemente, existia uma quantidade limitada de informações referentes à evolução natural da doença em idosos com HPNI não tratada. Esse cenário pode ser melhor compreendido em um artigo recentemente publicado (Jaraj et. al. 2017) que investigou, ao longo de 5 anos, o comportamento evolutivo e a taxa de mortalidade em indivíduos idosos com HPNI não tratada. (27) O estudo incluiu 1.235 participantes, contou com grupo controle e todos tinham idade maior ou igual a 75 anos. Importante notar que nenhum participante passou por uma tentativa de tratamento cirúrgico ao longo dos 5 anos. Baseando-se somente em dados clínicos e radiológicos, os pesquisadores dividiram os participantes em 4 grupos: (1º) Sem HPNI; (2º) com alargamento ventricular assintomático (AVA); (3º) possível HPNI; (4º) provável HPNI. Não haviam diferenças significativas de idade e gênero entre os grupos. Ao final de 5 anos, os autores encontraram os seguintes resultados: (27)

- 1) Evoluíram para óbito:
 - a) 19,5% dos idosos sem HPNI;
 - b) 27,6% dos idosos com AVA ou possível HPNI;
 - c) 87,5% dos idosos com provável HPNI.
- 2) Evolução dos que mantiveram acompanhamento:
 - a) 20% dos idosos sem HPNI evoluíram para demência;
 - b) 68% dos idosos com AVA, possível HPNI e provável HPNI pioraram seu quadro cognitivo e/ou desenvolveram alguma síndrome demencial ao longo do estudo;
 - c) quase todos os participantes com HPNI apresentarem piora de pelo menos um de seus sinais e/ou sintomas;
 - d) 50% dos idosos com AVA ou possível HPNI evoluíram para um quadro de provável HPNI ao longo do estudo.

Em suas conclusões, os autores referiram que enquanto indicadores radiológicos são os marcadores mais precoces na HPNI, os sinais clínicos servem como indicadores da progressão da doença. Outro dado importante foi que, indiferentemente do estágio, idosos nessas condições têm 3,56 vezes mais chances de apresentar piora cognitiva e/ou desenvolver uma síndrome demencial paralela.

Ao pensar no impacto econômico da HPNI é importante ter em mente que um aspecto relevante para a condição é o subdiagnóstico, tornando difícil estimar o real ônus social da doença. Conforme dados compilados pela revisão sistemática de Martin-Laez et al 2015, (3) estima-se que, somente na União Europeia (UE), mais de 60.000 pacientes/ano com mais de 70 anos e com HPNI não diagnosticado melhorariam após a cirurgia de desvio e 25.000/ano nos EUA. Os gastos do Medicare com pacientes acima de 67 anos com HPNI tratados com cirurgia de derivação são US\$ 25.477 mais baixos do que aqueles que não realizaram a cirurgia. (28) Os custos anuais evitáveis estimados são próximos de € 257 milhões na UE e de US\$ 128 milhões nos EUA. Esses números podem ser ainda maiores se forem calculados usando os custos de saúde estimados para a demência, gerando custos evitáveis anuais acima de € 1,5 bilhão e US\$ 1 bilhão, respectivamente. (3–5)

2.5.1 Informações adicionais sobre a HPNI

- ✓ Idosos com HPNI sintomática tendem a apresentar significativos níveis de dependência funcional, demandando atenção dedicada por parte de familiares e/ou cuidadores. Com o tempo, e caso o tratamento adequado não ocorra, esse quadro tende a piorar até que uma dependência funcional completa se estabeleça.
- ✓ A produção liquórica, assim como sua renovação, ajudam a purificar conteúdos tóxicos, como o peptídeo amiloide. Durante o envelhecimento, não somente a produção liquórica tende a reduzir como também passa a encontrar maior resistência para fluir entre as câmaras ventriculares.
- ✓ Distúrbios comunicantes da circulação liquórica, de sua produção e reabsorção, são considerados gatilhos para HPNI, como também para doença de Alzheimer. Essas variáveis, embora não sejam determinantes, corroboram para o desenvolvimento da HPNI e/ou doença de Alzheimer. Ou seja, se a produção liquórica está comprometida, a chance de doença de Alzheimer é maior. Se o fluxo entre as câmaras ventriculares está comprometido,

a chance de HPNI eleva-se. Sem a intervenção a chance de HPNI converter-se em doença de Alzheimer é significativa, porém a associação de HPNI e doença de Alzheimer é possível e frequente, já que esta demência compreende 65% de todos os diagnósticos demenciais. É importante ressaltar que habitualmente o comprometimento motor na doença de Alzheimer ocorre tardiamente, na fase final da doença. Portanto, doença de Alzheimer recente com progressiva alteração de marcha, HPNI deve ser suspeitada e investigada. Tal associação piora muito o prognóstico, com deterioração progressiva da qualidade de vida do paciente e do seu respectivo cuidador.

- ✓ O diagnóstico precoce melhora o prognóstico do paciente, dando-lhe oportunidade de recuperação quase completa e de alcançar níveis ótimos de qualidade de vida.
- ✓ A tríade completa (marcha, cognição e incontinência) está presente em pouco mais de 50% dos casos. Os sintomas tendem a surgir concomitantemente, mas, a alteração da marcha geralmente antecede a alteração da memória ao longo da história natural da doença. Porém, existem casos menos frequentes em que o déficit cognitivo prepondera e antecede a alteração da marcha. No entanto, sempre deverá haver concomitância de alargamento do sistema ventricular (condição "*sine qua non*").
- ✓ Diagnóstico por imagem: o alargamento do sistema ventricular, com cálculo do índice de Evans superior a 0,30, é o principal marcador da doença. Adiciona-se os achados de redução volumétrica do encéfalo associado à diminuição dos sulcos corticais dos lobos parietais.
- ✓ A intervenção cirúrgica na HPNI aumenta a expectativa de vida em aproximadamente três anos.

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

O Tap Test é um teste clínico realizado com punções lombares repetidas, que tem como função principal auxiliar na confirmação diagnóstica e prognóstica da HPNI. Exames complementares como o Tap Test aumentam a acurácia do diagnóstico de HPNI e podem auxiliar a prever a resposta ao tratamento cirúrgico. Se corretamente identificados, os pacientes com HPNI apresentam melhora clínica significativa após colocação cirúrgica de DVP. A melhora clínica após

a punção lombar é um dos poucos indicadores prognósticos estabelecidos de uma resposta positiva para a colocação de shunt em pacientes com HPNI. Um teste positivo, isto é, com melhora cognitiva e da marcha após coleta seriada de grande volume de LCR, reflete uma maior chance do paciente se beneficiar com o tratamento cirúrgico. (6–8)

O exame consiste na realização de punção lombar com manometria para medida da pressão intracraniana, seguida da retirada de 30 a 50 mL de LCR. Antes da coleta são feitas duas avaliações: desempenho da marcha do paciente e exame neuropsicológico (avaliação cognitiva: memória, rapidez perceptivo-motora e habilidade viso-espacial). Os intervalos entre a punção e a avaliação da resposta são de 1, 4 e 24 horas. O intervalo entre as punções lombares repetidas é de 24 horas. Posteriormente à punção lombar, as mesmas avaliações são repetidas. O resultado é positivo quando há melhora objetiva nas medidas de marcha e/ou cognitivas. A recuperação transitória após o teste é considerada um indicador prognóstico positivo para a cirurgia. (6,9)

O Tap Test é utilizado mundialmente por ser um exame que pode ser realizado em ambiente ambulatorial, sem a necessidade de equipamentos especializados e com poucos riscos para o paciente. Costuma ser citado na literatura (20,23,25) como exame capaz de proporcionar uma situação momentânea similar à da derivação, com alto valor preditivo positivo (73 a 100%). (29) No entanto, o Tap Test apresenta baixo valor preditivo negativo (23 a 42%) (17,18) indicando a necessidade de outros testes mais sensíveis se a suspeita clínica for grande. De fato, o resultado negativo do Tap Test não necessariamente exclui o tratamento cirúrgico. Nesses casos, alguns autores sugerem a repetição do procedimento após um determinado período, que pode ser 3, 6 ou mesmo 12 meses.

Wikkelsø, Andersson, Blomstrand et al (1982) (25) introduziram avaliação quantitativa das funções cognitivas e desempenho da marcha antes e após a drenagem de 40 a 50ml de LCR no teste de punção líquórica utilizado por Adams, Fisher e Hakim. (11) Os resultados de seu estudo com 21 pacientes com diagnóstico de HPN indicaram que a avaliação do Tap Test e a bateria de testes associados não só foram efetivos para selecionar os candidatos para a cirurgia como também puderam indicar o grau de melhora pós-cirúrgica.

A grande contribuição do estudo de Wikkelsø et al (25) foi acrescentar elementos objetivos de resposta ao Tap Test, sendo que sem esta avaliação é dada a família a responsabilidade de comunicar ao médico quais os efeitos da punção sobre paciente.

O protocolo de avaliação proposto por eles foi dividido em quatro partes, sendo elas: teste de percepção visuoespacial, teste de memória, teste de velocidade de reação e avaliação da marcha (número de passos para percorrer um percurso de 18 metros). Os resultados obtidos após a remoção do LCR foram comparados aos resultados pré-punção. A melhora de pelo menos 5% no escore do Teste de Caminhada e no Tempo de Reação, e a melhora de pelo menos 30% em testes de memória e percepção visuoespacial, objetivam melhoras clínicas no subteste. O Tap Test foi classificado como positivo quando dois ou mais itens apresentaram melhora.

A bateria sugerida por Wikkello et al (25) foi utilizada como modelo em estudos posteriores (Damasceno, 1997; Kahlon, 2002; e Kilic, 2007) (20,23,24) com pequenas alterações e amostra mais expressiva. O protocolo mostrou-se eficiente para prever melhoras nos quadros pós-operatórios, com valor preditivo positivo de 80 a 88% nestas pesquisas, apesar das diferenças metodológicas.

No Brasil Damasceno, Carelli, Honorato et al (1997) (20) avaliaram a marcha segundo os critérios de Wikkello e acrescentaram alguns testes à bateria de avaliação neuropsicológica original (velocidade visuomotora, praxia construtiva, memória tátil-verbal e aprendizagem verbal), antes e após a punção de 50ml de liquor, aplicando-a em 31 pacientes com diagnóstico de HPN. Dos indivíduos selecionados pelo método, 15 dos 18 pacientes operados apresentaram melhora pós-cirúrgica.

Kahlon, Sundbärg e Rehn Crona (2002) (24) realizaram Tap Test após infusão lombar em 81 pacientes, comparando o resultado pós-cirúrgico com o desempenho nos dois testes complementares. Ao analisar a concordância entre os resultados de cada procedimento concluíram que o teste da infusão lombar foi mais efetivo para a seleção de pacientes que obtiveram melhora após a derivação. No entanto, sugerem que ambos sejam realizados nos pacientes com suspeita de HPN, dado que enquanto o teste de infusão é mais sensível, o Tap Test é mais específico.

Kilic, Czorny, Auque et al (2007) (23) realizaram estudo retrospectivo multicêntrico e internacional (França e Turquia) com número expressivo de pacientes. O objetivo do grupo era avaliar a eficiência do Tap Test repetido, drenagem lombar externa e cisternografia radioisotópica como preditores de boa resposta cirúrgica. O Tap Test foi aplicado em 155 pacientes, e foi oferecida a possibilidade de realização da drenagem lombar externa àqueles que não apresentaram resposta positiva. Após cirurgia e procedimentos de ajuste dos equipamentos de derivação, verificaram melhora em 88% dos pacientes selecionados pelo Tap Test, 91% dos

indivíduos indicados após drenagem lombar externa e somente 66% daqueles que apresentaram cisternografia positiva.

3.1 Protocolo TAP-TEST

O protocolo de avaliação do Tap Test foi elaborado deve ser aplicado em dois 2 dias consecutivos e fornecer comparações objetivas a respeito da performance do paciente em testes sensíveis às alterações observadas na tríade da HPNI. A vantagem de ser realizado em ambiente ambulatorial é a diminuição dos custos e a substituição da internação por um procedimento de menor duração.

a) Protocolo Tap-Test - Prime-Tap 1º Dia

Avaliação Neuropsicológica

A bateria de testes neuropsicológicos foi desenvolvida para avaliar as funções cognitivas mais suscetíveis à deterioração na HPNI, como memória, atenção, velocidade de processamento. A avaliação neuropsicológica de base ocorre um dia antes da avaliação final, a fim de evitar-se qualquer efeito de aprendizagem das atividades.

b) Protocolo Tap-Test - Prime-Tap 2º Dia

1. Avaliação da marcha;
2. Punção liquórica¹ com drenagem de 40ml de LCR, ou até o paciente apresentar sintomas de hipotensão liquórica, quando a drenagem deverá ser interrompida;
3. Janela de tempo: 2 horas (mínima);
4. Reavaliação neuropsicológica e da marcha.

¹ O diagnóstico de HPNI é realizado através de exames imagem do sistema nervoso central, tomografia ou ressonância magnética de crânio, e por avaliação clínica. Portanto, o risco para punção lombar é muito baixo, pois não há real aumento da pressão de abertura do espaço subaracnóideo. Logo, a punção lombar poderá ser realizada na posição sentada, dispensando-se a manometria da pressão do sistema liquórico. Deste modo, a punção torna-se mais factível, facilitando a técnica de punção (lembrar que são idosos e, conseqüentemente, muitos já possuem processos degenerativos de coluna com osteófitos marginais e calcificações de ligamentos supra e interespinhosos), além de possibilitar a identificação de hipotensão liquórica pelo relato do paciente durante o procedimento. Recomendamos a realização de botão anestésico da pele e tecido celular subcutâneo, com solução de lidocaína a 1% sem vasoconstrictor, para tornar menos desagradável o procedimento em paciente certamente já debilitado e com dificuldade de compreensão.

Avaliação da Marcha

A avaliação da marcha ocorre em um espaço calibrado, plano, iluminado e sem distratores, que conta com um percurso de 18 metros comprimento e 3,0 metros de largura. Nos dois momentos de testagem, o paciente deverá ser filmado com equipamento que registre em alta velocidade. Posteriormente, as performances pré e pós-punção deverão ser analisadas por *software* dedicado que analisa parâmetros espaço-temporais da marcha, com margens de erro espacial e temporal menores que 1 centímetro e 0,01 segundos, respectivamente.

Punção lombar de até 40 ml

A punção lombar é realizada por um médico com experiência comprovada, e se dá em espaço adequado e estéril. Visando a segurança do paciente, são exigidos o pedido médico solicitando o protocolo de Tap Test, exame de neuroimagem confirmando a condição de hidrocefalia (com as respectivas imagens e não somente os laudos) e a relação de medicamentos que o paciente utiliza habitualmente (esta relação deverá ser informada na ocasião do agendamento do exame).

Janela de 2 horas

Estudos anteriores propõem que as reavaliações da marcha e neuropsicológica devem ser realizadas entre 2-4 horas após a punção liquórica. Sendo assim, e visando o menor desconforto do paciente, priorizamos a reavaliação após 2 horas.

Reavaliação neuropsicológica e da marcha

A reavaliação da marcha e neuropsicológica deverão seguir os mesmos procedimentos adotados na avaliação de base e conduzidas pelos mesmos profissionais que fizeram a avaliação de base.

Elaboração do Relatório

O relatório contendo as informações comparativas (pré e pós-punção) deverá ser elaborado e disponibilizado para o paciente contendo todos os dados discriminados e determinados durante

toda avaliação contendo, ao final, opinião conclusiva do protocolo assinado pelo médico que conduziu a avaliação. Embora sejam raros os casos que apresentam melhora tardia, reavaliações deverão serem feitas após 24 a 48hs da punção. O protocolo também pode ser aplicado em ambiente hospitalar, pois conta com exclusiva metodologia para adaptação ambiental e físicas. Nesses casos, a equipe desloca-se até o paciente.

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

A diretriz clínica da *American Academy of Neurology* de 2005 (8) analisou em específico a questão clínica “Há preditores clínicos ou laboratoriais do desfecho positivo após cirurgia de derivação?”, no contexto da HPNI, através de revisão da literatura. Todos os estudos identificados avaliando a eficácia do tratamento cirúrgico, os pacientes foram considerados elegíveis se apresentassem toda a tríade de sintomas ou parte dela (marcha, cognição, incontinência), exames de imagem do cérebro demonstrando ventriculomegalia e nenhuma história de fatores que poderiam causar hidrocefalia secundária. A diretriz reconhece a ausência de um padrão de referência objetivo para o diagnóstico de HPNI, tendo sido adotada a combinação de achados clínicos e de imagem como referência para o diagnóstico, do modo previsto também pela diretriz japonesa. (8)

Os seguintes testes foram avaliados pela revisão conduzida no âmbito da diretriz, além do teste de punção lombar repetida: (8)

- Avaliação da dinâmica do LCR e testes de infusão, em particular utilizando uma medida denominada R_0 (medida de resistência de saída do LCR durante testes de infusão de LCR, calculada assumindo o platô de pressão de LCR menos a pressão de abertura do LCR, dividida pela taxa de infusão);
- Fluxo sanguíneo cerebral e reatividade à acetazolamida na tomografia (reatividade do fluxo sanguíneo cerebral à acetazolamida);
- Fluxo do LCR aquedutal na ressonância magnética combinado com teste de infusão de LCR (medida de velocidade do fluxo aquedutal combinado com teste de infusão).

Os autores identificaram evidência de possível benefício para os 3 testes, sendo que R_0 aumentada parece associada à maior resposta, sendo que a diminuição da resistência correspondente à medida não parece excluir pacientes respondedores (similar ao que se

observa para o Tap Test). De forma similar, a reatividade diminuída à acetazolamida no fluxo sanguíneo cerebral retratado na tomografia parece também indicar um aumento da chance de resposta, bem como a associação da observação de alta velocidade do fluxo aquedutal de LCR na RM com teste de infusão anormal. O maior nível de evidência (nível B) foi observado para a medida de R_0 aumentada como preditora de resposta. (8)

Conforme descrito pela própria diretriz, não há um teste de referência padrão ouro para comparação com o Tap Test no contexto clínico do diagnóstico da HPNI ou na avaliação prognóstica da resposta ao tratamento cirúrgico, permanecendo o padrão ouro a observação direta da resposta à cirurgia de derivação, que possui evidências adequadas em favor da sua eficácia e segurança na HPNI.

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 1).

Tabela 1. Questão estruturada no formato PICO

P - População	Pacientes com hidrocefalia de pressão normal idiopática
I – Teste índice	Teste de punção lombar repetida (Tap Test)
C – Comparador (padrão ouro)	Qualquer um descrito na literatura
O - Desfechos	Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise de estudos diagnósticos e estudos diagnósticos individuais

Pergunta: O teste de punção lombar repetida é útil na confirmação diagnóstica e avaliação prognóstica de pacientes com hidrocefalia de pressão normal idiopática?

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem metanálise de estudos de diagnóstico, bem como estudos de diagnóstico individuais que avaliaram o teste de punção lombar repetida (“Tap Test”) em pacientes com HPNI. Em razão do maior nível de evidência, foram consideradas prioritárias revisões sistemáticas com metanálise de estudos diagnósticos com critérios de qualidade específicos para estudos de diagnóstico. Na ausência destas, planejou-se a busca por estudos individuais. Uma busca complementar de estudos econômicos sobre a tecnologia de interesse foi também conduzida. As buscas eletrônicas foram realizadas até 25 de fevereiro de 2019 em todas as bases obrigatórias (Registro Cochrane Central de Ensaios Controlado, The

Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD - Centre for Reviews and Dissemination) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dados especificamente (Tabela 2). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 3.

Tabela 2. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Comparadores	Filtro para RS e ECR	Filtro para Estudos Econômicos
PUBMED	"Hydrocephalus, Normal Pressure"[Mesh] OR NPH[tiab] OR INPH[tiab] OR "normal pressure hydrocephalus"[tiab] OR "normal-pressure hydrocephalus"[tiab]	"Cerebrospinal Fluid Pressure"[Mesh] OR "tap test"[tiab] OR "tap testing"[tiab] OR "lumbar puncture test"[tiab] OR "Cerebrospinal Fluid Removal"[tiab] OR "CSF removal"[tiab]	Não aplicável	<p>RS de estudos diagnósticos: (search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) AND (sensitiv*[tiab] OR "sensitivity and specificity"[MeSH] OR diagnos*[tiab] OR "diagnosis"[MeSH:noexp] OR "diagnosis, differential"[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])</p> <p>Estudos de diagnóstico: (sensitiv*[tiab] OR "sensitivity and specificity"[MeSH] OR diagnos*[tiab] OR "diagnosis"[MeSH:noexp] OR "diagnosis, differential"[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])</p>	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))
LILACS	(mh:(hidrocefalia de pressão normal))	(tw:(tap) OR tw:(lcr))	Não aplicável	-	-
BIBLIOTECA COCHRANE	"Hydrocephalus, Normal Pressure" (Mesh Search)	Não utilizado	Não aplicável	-	-
CRD	"Hydrocephalus, Normal Pressure" (Mesh Search)	Não utilizado	Não aplicável	-	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABN.

Tabela 3. Estratégias de busca.

PUBMED

ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SENSIBILIZADA (Revisões Sistemáticas e Metanálises)

("Hydrocephalus, Normal Pressure"[Mesh] OR NPH[tiab] OR INPH[tiab] OR "normal pressure hydrocephalus"[tiab] OR "normal-pressure hydrocephalus"[tiab]) AND ("Cerebrospinal Fluid Pressure"[Mesh] OR "tap test"[tiab] OR "tap testing"[tiab] OR "lumbar puncture test"[tiab] OR "Cerebrospinal Fluid Removal"[tiab] OR "CSF removal"[tiab]) AND ((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) AND (sensitiv*[tiab] OR "sensitivity and specificity"[MeSH] OR diagnos*[tiab] OR "diagnosis"[MeSH:noexp] OR "diagnosis, differential"[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]))

Resultados: 51 títulos

ESTRATÉGIA 4 - BUSCA SENSIBILIZADA (ECRs)

("Hydrocephalus, Normal Pressure"[Mesh] OR NPH[tiab] OR INPH[tiab] OR "normal pressure hydrocephalus"[tiab] OR "normal-pressure hydrocephalus"[tiab]) AND ("Cerebrospinal Fluid Pressure"[Mesh] OR "tap test"[tiab] OR "tap testing"[tiab] OR "lumbar puncture test"[tiab] OR "Cerebrospinal Fluid Removal"[tiab] OR "CSF removal"[tiab]) AND (sensitiv*[tiab] OR "sensitivity and specificity"[MeSH] OR diagnos*[tiab] OR "diagnosis"[MeSH:noexp] OR "diagnosis, differential"[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])

Resultados: 388 títulos

ESTRATÉGIA 5 - BUSCA ECONÔMICA

("Hydrocephalus, Normal Pressure"[Mesh] OR NPH[tiab] OR INPH[tiab] OR "normal pressure hydrocephalus"[tiab] OR "normal-pressure hydrocephalus"[tiab]) AND ("Cerebrospinal Fluid Pressure"[Mesh] OR "tap test"[tiab] OR "tap testing"[tiab] OR "lumbar puncture test"[tiab] OR "Cerebrospinal Fluid Removal"[tiab] OR "CSF removal"[tiab]) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultados: 4 títulos

LILACS

ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

(mh:(hidrocefalia de pressão normal)) AND (tw:(tap) OR tw:(lcr))

Resultado: 15 títulos

CRD

ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

“Hydrocephalus, Normal Pressure”(Mesh Search)

Resultados: 3 títulos

COCHRANE

ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

“Hydrocephalus, Normal Pressure”(com utilização do mecanismo automático de busca por variações)

Resultados: 3 títulos (revisões completas)

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem metanálise de estudos de diagnóstico bem como estudos de diagnóstico individuais;
- Estudo comparativo prospectivo com teste de referência claramente definido;
- Envolvendo avaliação diagnóstica ou prognóstica de pacientes com hidrocefalia de pressão normal idiopática.

Para os fins desta revisão, foram excluídos estudos que não atendessem os critérios acima descritos e ainda aqueles que se encaixem nos seguintes critérios de exclusão:

- Duplicatas, definidas como estudos individuais já incluídos em revisões sistemáticas incluídas nesta revisão OU mais de uma publicação sobre o mesmo estudo reportando os mesmos dados (ou conjunto de dados já contidos em publicações incluídas).

5.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final. De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em critérios de qualidade e indicadores metodológicos

estabelecidos por Guyatt e Rennie 2006 (30) e avaliados conforme a Classificação de Nível de Evidência *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (Anexo 2).

5.5 Resultados da busca realizada – Evidências Clínicas

5.5.1 Seleção dos artigos

Foi realizada seleção por etapas, iniciando com revisões sistemáticas com ou sem metanálise, devido a sua maior qualidade no que diz respeito à hierarquia das evidências. Após a realização das buscas nas bases de dados, 409 títulos foram localizados (através das buscas para revisões sistemáticas e estudos individuais). Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram inicialmente 4 publicações potencialmente relacionadas a revisões sistemáticas que atenderiam à questão PICO para leitura na íntegra, das quais 1 revisão sistemática com métodos adequados, publicada em 2016, foi considerada elegível (Mihalj et al 2016). (9) Três publicações foram consideradas inelegíveis pelos seguintes motivos: duplicata com Mihalj et al 2016 (Marmarou et al 2015, que inclui estudos já contemplados na revisão de Mihalj et al 2016) (31) e não atenderem à questão PICO do estudo (Relkin et al 2005 e Verny et al 2012). (7,16) Na segunda etapa, foram triados e selecionados estudos individuais conforme a estratégia apresentada acima. Considerando a adequação de métodos de Mihalj et al 2016, esta etapa focou na identificação de estudos que foram publicados após a última data de atualização da referida revisão (fevereiro de 2015). Do total de registros identificados, 1 foi selecionado para leitura (Yamada et al 2016) (32) na íntegra e este foi incluído nesta revisão (Figura 1). Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os estudos incluídos na versão final desta revisão encontram-se resumidos na

Tabela 4, com suas principais características. Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão, são apresentados no Anexo 4.

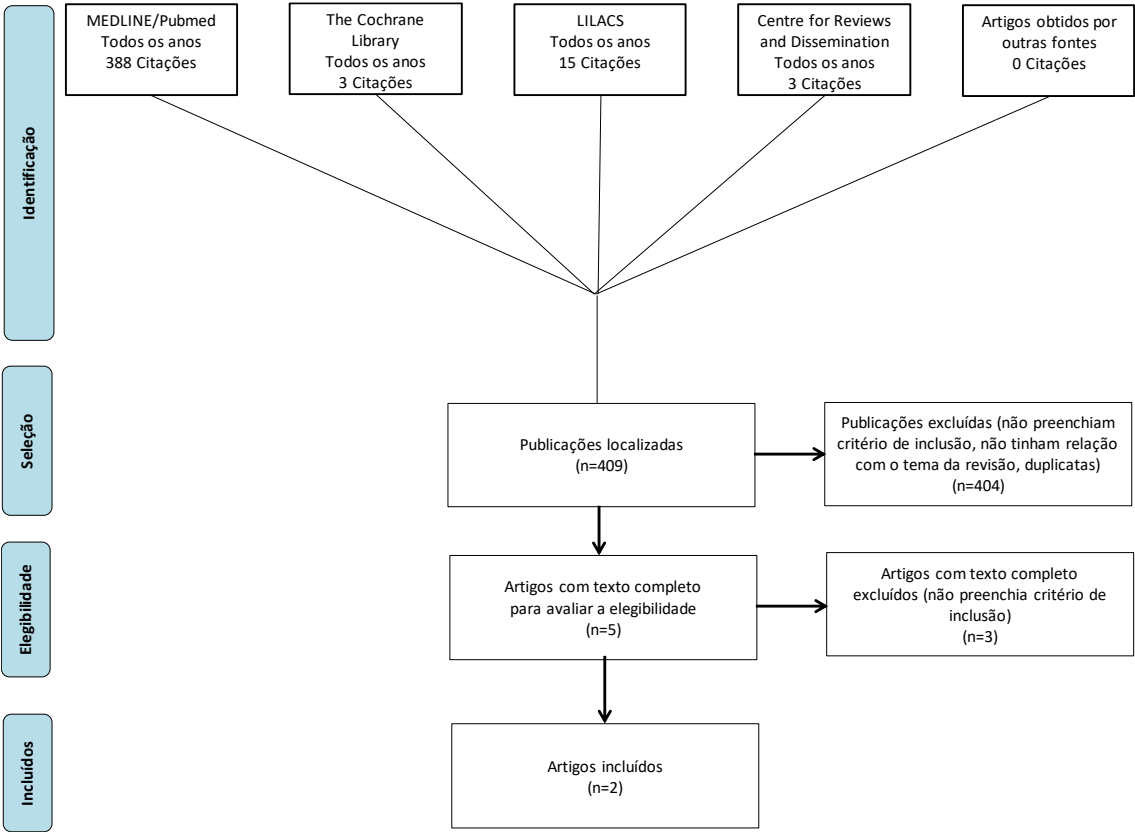


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos (eficácia e segurança).

Títulos duplicados já excluídos.

5.5.2 Resumo das principais características e limitações dos estudos incluídos

Tabela 4. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	Objetivo	Desenho	População	Desfechos	Principais resultados	Limitações	Nível de evidência/ Grau de recomendação
Mihalj et al 2016 (9)	Avaliar o efeito do Tap Test sobre o desfecho de sintomas principais e nos parâmetros de validade na identificação de pacientes elegíveis para tratamento cirúrgico	Revisão sistemática	N=482 (8 estudos)	Sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP, VPN	Observou-se um VPP alto, 92% (variação 73-100%), mas um VPN de 37% (18-50%). Além disso, o Tap Test teve alta especificidade, 75% (33-100%), mas sensibilidade intermediária de 58% (26-87%). A acurácia global do teste foi 62% (45-83%).	Dois estudos incluídos foram classificados como com alto risco de viés e um como risco incerto, devido a características do teste de referência ou da aplicação do mesmo.	A/1A
Yamada et al 2016 (32)	Avaliar acurácia, sensibilidade e especificidade do Tap Test e fatores relacionados com maior sensibilidade do mesmo, na predição de efetividade do tratamento cirúrgico	Estudo diagnóstico do tipo coorte prospectiva	N=82 (pacientes com HPNI provável seguidos até 12 meses após a cirurgia)	Sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC	O componente da marcha da escala de graduação da HPNI teve a maior acurácia no Tap Test para predizer a efetividade do tratamento cirúrgico: AUC 0,74, sensibilidade 56,5%, especificidade 91,7%. Esta AUC aumentou para 0,76, 0,91 e 0,94 nos subgrupos com duração da doença <24, <12 e <6 meses, respectivamente. A sensibilidade e especificidade do componente da marcha da escala de graduação da HPNI, no subgrupo com <12 meses de duração da doença, foi de 92,3% e 90,0%.	O estudo avaliou parâmetros de validade do Tap Test associados a medidas específicas de resposta que podem não ser utilizadas na prática clínica usual em outros contextos. Adicionalmente, os pontos de corte para duração da doença que aumentam a performance do teste podem não ser aplicáveis a todas as populações, limitando a generalização dos resultados.	B/2B

AUC: área sob a curva ROC (*receiver operator characteristic*); HPNI: hidrocefalia de pressão normal idiopática; Tap Test: teste de punção lombar repetida; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABN.

5.5.3 Avaliação crítica e análise de qualidade da evidência

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (33), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 5.

Tabela 5. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Sensibilidade	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Especificidade	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Acurácia	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Valor preditivo positivo	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Valor preditivo negativo	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa

5.5.4 Descrição dos estudos selecionados

Os resultados descritivos dos dois estudos incluídos nesta revisão estão apresentados a seguir.

Mihalj et al 2016 – Revisão sistemática de estudos diagnósticos (9)

Os autores conduziram uma revisão sistemática com metanálise para descrever o impacto clínico e a validade do Tap Test na predição de resposta ao tratamento cirúrgico, utilizando as diretrizes PRISMA para relato de revisões sistemáticas. Foram buscadas as bases de dados PubMed, OvidMedline, Current Contents, Science Direct, Ebsco e Web of Science até o final de fevereiro de 2015. Além disso, busca manual em listas de referência também foram realizadas. Os seguintes critérios de elegibilidade foram aplicados: diagnóstico de HPNI baseado em exame clínico e/ou exame de imagem (tomografia/ressonância magnética), dados de desfecho para pelo menos 2 dos 3 sintomas principais (marcha, cognição e continência) após o Tap Test e cirurgia de derivação, seguimento e reavaliação dos desfechos (pelo menos uma vez e não antes de 3 meses após o tratamento cirúrgico implementado). Como critérios de exclusão, foram

adotados os seguintes: ausência de dados para os sintomas principais e parâmetros de validade do Tap Test ou dados brutos sobre desfechos após Tap Test e cirurgia de derivação através dos quais fosse possível calcular os parâmetros de validade; ausência de dados (qualitativos ou quantitativos) sobre as razões pelas quais os pacientes tiveram perda de seguimento; não adoção dos desfechos do tratamento cirúrgico como referência (padrão ouro) para o diagnóstico definitivo e tratamento da HPNI. Os estudos foram avaliados quanto à qualidade utilizando a ferramenta QUADAS, adequada para estudos de diagnóstico. A Figura 2 apresenta os resultados da avaliação QUADAS para os artigos incluídos. Conforme é possível avaliar, a maioria dos estudos apresentou, para a maioria dos parâmetros, baixo risco de viés.

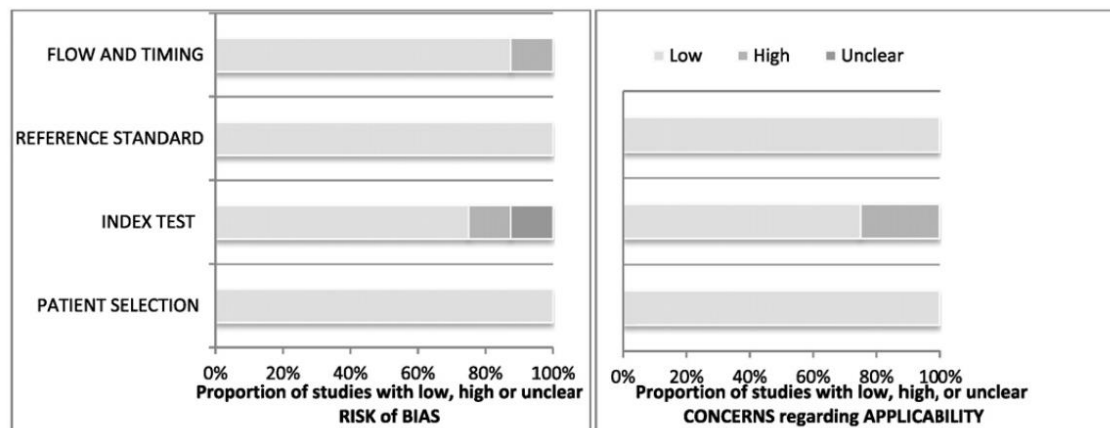


Figura 2. Resultados gráficos da avaliação através da ferramenta QUADAS para acurácia diagnóstica.

Em relação às medidas de desfecho, para a avaliação quantitativa, medidas estatísticas de validade preditiva (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acurácia) para cada estudo foram coletadas ou calculadas utilizando tabelas cumulativas (2x2) pelos autores da revisão.

Oito artigos, avaliando 482 pacientes, atenderam aos critérios de elegibilidade para a revisão e foram incluídos em sua versão final. As

Tabela 6 e Tabela 7 apresentam as características principais dos estudos selecionados, enquanto a Tabela 8 apresenta os parâmetros de validade observados em cada um deles. Todos foram coortes prospectivas avaliando casos de HPNI.

Tabela 6. Dados demográficos, métodos diagnósticos, tempo de seguimento e prevalência dos sintomas principais de HPN.

Estudo	Idade (anos) Média ± (DP) ou faixa de variação	Gênero (F/M)	Número de pacientes/perda de seguimento ^a	Diagnóstico de HPN (HPNI)	Seguimento após a cirurgia (meses)	Distúrbio da marcha (%)	Comprometimento cognitivo (%)	Incontinência (%)
Wikkelsø et al.	71 (30-87)	69/73	142/27	Clínico e radiológico (TC/RM)	1, 3, 6, 12	Dado ausente	Dado ausente	Dado Ausente
Ishikawa et al.	75 (71-78)	42/58	100	Clínico e radiológico (RM)	3, 6, 12	91%	80%	60%
Walchenbach et al.	77 (55-87)	14/37	48/1	Clínico e radiológico (RM)	2, 6, 12	Dado ausente	Dado ausente	Dado ausente
Kahlon et al.	72 ± 9	39/29	81/13	Clínico e radiológico (TC)	6 (4,5)	91%	76%	60%
Damasceno et. al.	66,5 ± 9,6	6/12	18	Clínico e radiológico (TC)	3, 6, 12	100%	83%	83%
Malm et. al.	71,7 ± 5,2	10/27	35/2	Clínico e radiológico (TC)	3	100%	49%	59%
Haan and Thomeer	70,5 (58-80)	8/24	32/6	Clínico e radiológico (TC)	3, 6, 12, 24	100%	90%	78%
Wikkelsø et al.	63 (40-81)	14/13	27/3	Clínico e radiológico (TC/Cisternografia)	3-6	89%	74%	81%

^a Número de pacientes que fizeram Tap Test/perda de seguimento.

Tabela 7. Volume de LCR removido, pressão de abertura, medidas de desfecho, tempo da avaliação e possíveis complicações.

Autor	Volume de LCR (ml)	Pressão de abertura do LCR^a	Medidas de desfecho - marcha^b	Medidas de desfecho - cognição^b	Medidas de desfecho - continência^b	Complicações
Wikkelsø et al.	50	16,32 ± 6,8 (5,44–29,4) cm H ₂ O	Teste de caminhada de 18 m (3×), 2 h após Tap Test	Teste de formas idênticas, teste de memória de Bingleys, teste de tempo de reação, 2 h após Tap Test	Dados ausentes	Ausentes
Malm et al.	Diferentes volumes por paciente	0 cm H ₂ O	Teste de caminhada de 25 m (3×), índice de Barthel de Atividades da Vida Diária, 3 a 4 h após Tap Test	MMSE, bateria de testes neuropsicológicos (teste de memória de Bingley, Digit Span, Peg Bord)	Dados ausentes	Cefaleia (n=2)
Damasceno et al.	50	<18 cm H ₂ O	Teste de caminhada de 18 m (4×), 2–8 h após Tap Test	Teste da velocidade viso-motor, habilidades viso-construtivas, teste de memória, 2–8 h após Tap Test	Dados ausentes	Ausentes
Kahlon et al.	50	Desconhecida	Teste de caminhada de 18 m (3×), 1–3 h após Tap Test	Teste de tempo de reação, teste de formas idênticas, teste de memória de Bingley, 1–3 h após Tap Test	Dados ausentes	Ausentes
Walchenbach et al.	40	Desconhecida	Escala ordinal (0–5), 6–8 h após Tap Test	MMSE, bateria de testes neuropsicológicos, 6–8 h após Tap Test	Uma escala ordinal de classificação de 3 pontos	Ausentes
Ishikawa et al.	30	12 (9–14) cm H ₂ O e ≥15	iNPHGS (0–4), mRS, Time Up and Go, 1–2 dias após Tap Test	iNPHGS (0–4), MMSE, 7 dias após Tap Test	iNPHGS (0–4) 7 dias após Tap Test	Ausentes
Wikkelsø et al.	50	13,6 (2,7–24,5) cm H ₂ O	mRS, escala de classificação HPNI (1–8), 3 h após Tap Test	MMSE, três testes neuropsicológicos, 3 h após Tap Test	Escala de classificação iNPH (1–6), 3 h após Tap Test	Ausentes

^a Apresentado como valor médio e variação. ^b Testes para avaliação de desfechos antes e após Tap Test e tratamento cirúrgico. HPNI: hidrocefalia de pressão normal idiopática; MMSE: *Mini Mental State Examination*; iNPHGS: *idiopathic normal-pressure hydrocephalus grading scale*; mRS: *modified Rankin Scale*.

Os autores avaliaram, a partir dos resultados apresentados na Tabela 8, que a validade do Tap Test apresenta pontos fortes e limitações, no que diz respeito à predição da resposta ao tratamento cirúrgico. O valor preditivo positivo foi bastante alto na maioria dos estudos analisados, variando entre 74% e 100% (três estudos com VPP 100%). Esta observação se deve, em parte ao menos, ao fato de que a maioria dos pacientes (80%, variando de 73% a 86%) tiveram melhora clínica após a cirurgia. De modo similar, em razão do baixo percentual de falsos positivos, a especificidade também foi alta (75%), variando de 33% a 100% (três estudos). Estes dados reforçam a utilidade do Tap Test como um teste de inclusão para o tratamento cirúrgico (predizendo adequadamente aqueles em que o tratamento cirúrgico será efetivo, quando positivo). Apenas um estudo (de Malm et al) mostrou uma baixa especificidade (33%, muitos falso-positivos), mas também um baixo valor preditivo negativo (23%, muitos falsos negativos). A principal razão para esta observação diversa das demais foi a remoção de diferentes volumes de LCR em diferentes pacientes, dependendo do volume e elasticidade do sistema, procedimento não usual na literatura ou na prática clínica. Do ponto de vista da sensibilidade, houve significativa heterogeneidade, variando de 26% a 87% (sendo este último valor no estudo brasileiro de Damasceno et al). Nesse sentido, o valor preditivo negativo foi baixo, com variação de 18% a 50% (no estudo de Damasceno et al e no estudo japonês de Ishikawa et al). A acurácia foi de 62%, com variação de 45% a 83% (também com o valor mais alto entre os estudos para a publicação brasileira de Damasceno et al).

Tabela 8. Parâmetros de validade do Tap Test na avaliação de pacientes elegíveis para cirurgia.

Autor	Região	Tamanho da amostra, desenho do estudo	VPP (%)	VPN (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia
Wikkelsø et al.	Europa, Suécia	27, prospectivo	100	45	68	100	75
Haan and Thomeer	Europa, Holanda	32, prospectivo	100	42	43	100	54
Malm et al.	Europa, Suécia	35, prospectivo	73	23	62	33	54
Damasceno et al	América do Sul, Brasil	18, prospectivo	93	50	87	67	83
Kahlon et al.	Europa, Suécia	81, prospectivo	94	Desconhecido ^a	Desconhecido ^a	Desconhecido ^a	-
Walchenbach et al.	Europa, Holanda	47, prospectivo, 3 centros	100	32	26	100	45
Ishikawa et al.	Ásia, Japão	100, prospectivo, 26 centros	89	50	71	65	70
Wikkelsø et al.	Europa, 9 países	142, simples cego, prospectivo, 13 centros	88	18	52	59	53

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo. ^a Número desconhecido de negativos (verdadeiros ou falsos).

A principal fonte de heterogeneidade dos resultados para esses parâmetros de validade do Tap Test é a falta de padronização do procedimento e da metodologia de avaliação dos sintomas principais da HPNI nos estudos analisados. O volume de LCR removido variou de 30 ml a 50 ml, sendo que um estudo retirou volumes diferentes para cada paciente e dois estudos não informaram esse dado. Acredita-se que o volume de LCR removido afeta certos parâmetros do teste de validade, sendo que as maiores sensibilidades e valores preditivos negativos foram observados em estudos em que o maior volume foi removido. Houve também heterogeneidade entre os estudos analisados em termos de pressão de abertura do LCR, variando de 0 cm H₂O a 29,4 cm H₂O, sendo que nos estudos de Damasceno et al e Ishikawa et al, que tiveram maior pressão de abertura, foram observados os mais altos valores preditivos negativos (50%) e sensibilidade (87% e 83%, respectivamente). Os autores da revisão apontam que, apesar de pressões de abertura do LCR mais altas poderem indicar a possibilidade de formas secundárias de HPN, em Ishikawa et al observou-se uma redução de falsos negativos quando a pressão de abertura foi definida em ≥ 15 cm H₂O. Desse modo, a sensibilidade aumentou de 71% para 83%, tendo sido mantida a mesma especificidade.

Em relação aos parâmetros de avaliação da melhora clínica, houve significativa heterogeneidade na classificação de “melhora” na marcha entre os estudos incluídos. No estudo de Haan e Thomeer, por exemplo, a melhor na marcha foi categorizada de forma bastante restrita como móvel versus imóvel, enquanto no estudo de Walchenbach et al o método de classificação foi menos conservador (melhora de pelo menos 1 ponto no escore de marcha de 5 pontos foi considerada positiva). Dependendo dos pontos de corte adotados para “melhora significativa”, diferentes parâmetros foram obtidos para a validade do Tap Test. Por exemplo, aplicação de critérios mais restritivos para definir melhora na marcha aumentou o número de falsos negativos e consequentemente diminuiu o valor preditivo negativo e a sensibilidade, mas também a acurácia global do teste. Apenas nos estudos mais recentes foi empregada a escala estruturada para HPNI, reduzindo a discrepância na avaliação de desfechos, em particular sobre a marcha.

Outro ponto crucial é o tempo decorrido entre a realização do procedimento e a avaliação dos parâmetros de melhora clínica. Esta análise variou desde 1 hora após o teste até 7 dias, dependendo do estudo. Em estudos prévios descritos na discussão do artigo de Mihalj et al 2016, as melhoras mais rápidas e óbvias foram observadas no domínio da marcha após tanto Tap Test quando cirurgia de derivação, porém a severidade e a duração dos distúrbios da marcha

(e outros sintomas) foram negativamente associados com desfechos favoráveis após os procedimentos.

Em termos de avaliação cognitiva, a maioria dos estudos utilizou o *Mini Mental State Examination* (MMSE), porém infelizmente apenas dois estudos registraram melhora no domínio neuropsicológico após Tap Test e correlação positiva com melhora após tratamento cirúrgico. Nenhum dos estudos conseguiu observar melhora no domínio da continência, porém este achado foi considerado esperado, uma vez que é mais difícil e demorada a recuperação deste sintoma, considerando o tempo de seguimento dos estudos. Adicionalmente, não foram reportados eventos adversos relevantes após o Tap Test.

A conclusão dos autores foi de que o Tap Test é um teste de baixo custo, facilmente disponível e sem eventos adversos sérios, sendo ainda a primeira escolha de teste complementar na detecção de pacientes elegíveis para o tratamento cirúrgico da HPNI. Em razão da baixa confiabilidade dos achados negativos (baixo valor preditivo negativo e sensibilidade), o teste não deve, no entanto, ser utilizado para excluir pacientes da indicação cirúrgica porque muitos respondedores à derivação podem não ser identificados adotando esta estratégia.

Yamada et al 2016 – estudo diagnóstico do tipo coorte prospectiva (32)

Os autores desenharam o estudo com o objetivo de identificar fatores que pudessem melhorar a sensibilidade do Tap Test, reconhecendo as limitações elencadas previamente pela revisão sistemática de Mihalj et al 2016. Em particular, os autores avaliaram o impacto da duração da HPNI (tempo decorrido desde o início dos sintomas até o momento da realização do teste) como um fator determinante da acurácia em prever o diagnóstico da HPNI. Todos os dados clínicos e radiológicos foram coletados prospectivamente através de um sistema informatizado, a partir de um estudo originalmente conduzido para avaliar a eficácia da cirurgia de derivação (ECR). Detalhes sobre os participantes, definição de variáveis e procedimentos de coleta e gerenciamento de dados do ECR original cujos dados foram utilizados nesta análise foram descritos em uma publicação específica. (34) No total, 102 candidatos diagnosticados com provável HPNI de acordo com a segunda versão das diretrizes japonesas foram recrutados de 20 centros no Japão entre março de 2010 e outubro de 2011. Os critérios de inclusão foram: 1) idade entre 60-85 anos; 2) pacientes com um ou mais sintomas de distúrbio da marcha, comprometimento cognitivo ou distúrbios urinários na escala de graduação da HPNI (iNPHGS)

dentro dos 3 meses prévios ao consentimento informado; 3) ventriculomegalia com índice de Evans $>0,3$, concomitante com sulco estreitado na maior convexidade e fissura de Sylvian aumentada observada na TC ou RM. Os seguintes pacientes foram excluídos do estudo: 1) aqueles com diagnóstico de hidrocefalia secundária que ocorreu após hemorragia subaracnoide, meningite, trauma craniano, hidrocefalia congênita ou estenose aquedutal, entre outras; 2) pressão de LCR ≥ 20 cm H₂O; 3) complicações de atrofia muscular de desuso; 4) distúrbios psiquiátricos ou outras doenças neurológicas.

De acordo com esses critérios, 93 pacientes foram registrados e alocados aleatoriamente para o grupo de cirurgia imediata ou para o grupo de cirurgia adiada por 3 meses. Após a randomização, todos os pacientes realizaram cirurgia de derivação lomboperitoneal (DLP) usando uma válvula programável de Codman-Hakim com um dispositivo SiphonGuard (Codman Neuro-DePuy Synthes, Raynham, MA, USA). Entre estes, 83 aderiram à sua randomização e foram seguidos por 12 meses após a cirurgia (população por protocolo). Um paciente foi excluído em razão de dados ausentes sobre a manifestação inicial de sintomas de HPNI. Assim, 82 pacientes foram analisados na versão final do estudo. Sintomas clínicos foram avaliados por neurologistas, psiquiatras, neuropsicólogos e/ou fisioterapeutas independentes dos neurocirurgiões realizando o tratamento cirúrgico.

Todos os pacientes realizaram Tap Test que consistiu na remoção de 30 ml de LCR através de punção lombar. A pressão de LCR foi medida no site de punção antes da remoção. A resposta ao Tap Test foi medida com base na melhora de cada parâmetro. Marcha foi avaliada dentro de 24 horas e comprometimento cognitivo em até 7 dias após o Tap Test. A resposta à cirurgia de derivação foi avaliada através da tríade de sintomas após 3, 6 e 12 meses, comparada com os parâmetros antes da cirurgia. Para a avaliação dos parâmetros de marcha, comprometimento cognitivo e incontinência urinária, foi utilizada a escala de graduação da HPNI (iNPHGS). O domínio de marcha da escala foi categorizado usando a escala de 5 pontos: 0, normal; 1, queixas de tontura ou instabilidade e disbasia mas sem distúrbio objetivo da marcha; 2, marcha instável, porém independente; 3, caminha com algum suporte; 4, marcha impossibilitada. Como avaliação quantitativa, foram utilizados os testes “timed 3-m up-and-go” (TUG) e “3-m reciprocating walking test” (RWT). Melhora clínica na marcha foi definida como uma melhora de pelo menos 1 ponto no domínio da marcha da iNPHGS e o desfecho combinado da marcha foi definida como melhora de pelo menos 1 ponto no domínio específico da iNPHGS combinada com pelo menos 10% menos tempo no TUG e 30m RWT. As medidas MMSE e *Frontal Assessment Battery* (FAB) foram aplicadas para avaliar a função cognitiva quantitativamente. Melhora clínica

do comprometimento cognitivo foi definida como melhora de pelo menos 1 ponto no domínio cognitivo da iNPHGS e o desfecho combinado de comprometimento cognitivo foi definido como melhora de pelo menos 1 ponto no domínio específico da iNPHGS combinado com melhora de pelo menos 3 pontos no MMSE ou pelo menos 2 pontos na FAB. Adicionalmente, melhora de pelo menos 1 ponto na Escala de Rankin Modificada e o escore total da iNPHGS foram usados para definir melhora clínica geral. O escore total da Inphgs foi calculado como a soma de cada domínio da escala. Neste estudo, resposta positiva à cirurgia de derivação foi definida como melhora das variáveis de desfecho 12 meses após a cirurgia.

Na análise, foram exploradas descritivamente as variáveis coletadas e a associação entre a proporção de resposta positiva ao Tap Test e de resposta positiva à cirurgia foi testada usando o teste de qui-quadrado. Foram analisadas ainda as curvas ROC (receiver-operating characteristic) do Tap Test para prever a efetividade da cirurgia de derivação, e a área sob a curva (AUC) ROC foi calculada para maximizar a soma da sensibilidade e especificidade do teste. Análise adicional foi feita conforme estratificação da duração da doença, definida com o intervalo de tempo entre a apresentação inicial dos sintomas e a inclusão no estudo (conforme informação auto-relatada pelo paciente ou cuidadores da família). A duração da doença foi analisada em pontos de corte de 6, 12 e 24 meses.

Em termos de resultados, a média \pm desvio padrão (DP) e a faixa de variação da duração da doença nos 82 pacientes foi de $24,2 \pm 22,1$ meses (1-120 meses). Os valores da Escala de Rankin Modificada, dos 3 domínios de iNPHGS e outras medidas quantitativas na linha de base não foram significativamente diferentes entre os grupos com < 12 meses de duração versus ≥ 12 meses. Sensibilidades e especificidades destes parâmetros na máxima AUC para prever efetividade estão sumarizadas na Tabela 9.

Tabela 9. Sensibilidades e especificidades na máxima AUC do Tap Test para prever efetividade da cirurgia de derivação em todos os pacientes (n = 82).

Parâmetro	AUC	Sensibilidade	Especificidade	Tap test		Cirurgia		P-valor [#]
				Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	
Domínio da marcha da iNPHGS	0,7741	56,5	91,7	29 (35%)	53 (65%)	46 (56%)	36 (44%)	<0,001
Desfecho combinado de marcha[¥]	0,653	93,1	37,5	69 (84%)	13 (16%)	58 (71%)	24 (29%)	0,002
TUG (≥10% de redução no tempo)	0,647	89,5	40,0	52 (76%)	16 (24%)	38 (56%)	30 (44%)	0,011
3-m RWT (≥10% de redução no tempo)	0,598	69,7	50,0	39 (60%)	26 (40%)	33 (51%)	32 (49%)	0,172
Domínio cognitivo da iNPHGS	0,565	22,5	90,5	13 (16%)	69 (84%)	40 (49%)	42 (51%)	0,192
Desfecho combinado de marcha[€]	0,505	46,8	54,3	44 (54%)	38 (46%)	47 (57%)	35 (43%)	1,000
MMSE (≥3 pontos de melhora)	0,512	77,8	24,6	18 (24%)	56 (76%)	9 (12%)	65 (88%)	1,000
FAB (≥2 pontos de melhora)	0,525	73,3	31,6	22 (31%)	50 (69%)	15 (21%)	57 (79%)	0,958
Domínio urinário da iNPHGS	0,581	26,2	90,0	15 (18%)	67 (82%)	42 (61%)	40 (39%)	0,107
Escore Total da iNPHGS	0,630	61,3	64,7	37 (45%)	45 (55%)	31 (38%)	51 (62%)	0,039
Escala de Rankin Modificada	0,604	27,5	93,3	16 (20%)	65 (80%)	51 (63%)	30 (37%)	0,048

AUC: área sob a curva ROC (*receiver-operating characteristic*); iNPHGS: escala de graduação de HPNI; TUG: “timed 3-m up-and-go”; RWT: “3-m reciprocating walking test”; FAB: *Frontal Assessment Battery*; MMSE: *Mini Mental State Examination*.

Negrito indicada variáveis para as quais AUC >0,70 e P-valor <0,05.

[#] probabilidade para o teste de qui-quadrado.

[¥]Desfecho combinado de marcha: melhora de pelo menos 1 ponto no domínio específico da iNPHGS combinada com pelo menos 10% menos tempo no TUG ou 30m RWT.

[€]Desfecho cognitivo combinado: melhora de pelo menos 1 ponto no domínio específico da iNPHGS combinado com melhora de pelo menos 3 pontos no MMSE ou pelo menos 2 pontos na FAB.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABN.

Diversos parâmetros relacionados a distúrbios da marcha tiveram associação significativa com a frequência de resposta ao Tap Test ou efetividade da cirurgia, porém a máxima AUC para prever a efetividade do tratamento cirúrgico foi acima de 0,70 apenas para o domínio de marcha da iNPHGS (AUC: 0,741; sensibilidade: 56,5%, especificidade: 91,7%). Nas análises estratificadas, a AUC do domínio de marcha da iNPHGS aumentou para 0,912 no subgrupo de 23 pacientes com < 12 meses de duração da doença (Tabela 10), enquanto houve uma diminuição para 0,674 nos 59 pacientes com ≥ 12 meses. Esta AUC aumentou ainda para 0,938 no subgrupo de 18 pacientes com < 6 meses e reduziu para 0,761 no subgrupo de 42 pacientes com < 24 meses (Tabela 10). Os pacientes com distúrbios da marcha por ≥ 12 meses mostraram resposta significativamente pior ao Tap Test do que aqueles cujos sintomas duravam menos de 12 meses (27% vs. 57%), apesar de a melhora clínica 12 meses após a cirurgia não ter sido diferente entre os grupos (56% vs. 57%).

Tabela 10. AUC do Tap Test para prever efetividade da cirurgia de derivação nos subgrupos de acordo com a duração da doença.

Paramêtro	AUC	Sensibilidade	Especificidade	Tap test		Cirurgia		P-valor*
				Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	
<6 meses desde o início dos sintomas (n = 18)								
Domínio da marcha da iNPHGS	0,938	100,0	87,5	11 (61%)	7 (39%)	10 (56%)	8 (44%)	<0,001
Desfecho combinado de marcha [¥]	0,662	92,3	40,0	15 (83%)	3 (17%)	13 (72%)	5 (28%)	0,347
TUG (≥10% de redução no tempo)	0,527	62,5	42,9	9 (63%)	6 (38%)	8 (56%)	7 (44%)	1,000
3-m RWT (≥10% de redução no tempo)	0,536	57,1	50,0	8 (53%)	7 (47%)	7 (47%)	8 (53%)	1,000
Domínio cognitivo da iNPHGS	0,565	27,3	85,7	4 (22%)	14 (78%)	11 (61%)	7 (39%)	0,949
Desfecho combinado de marcha [€]	0,578	72,7	42,9	12 (67%)	6 (33%)	11 (61%)	7 (39%)	0,864
MMSE (≥3 pontos de melhora)	0,600	100,0	20,0	3 (18%)	14 (82%)	2 (12%)	15 (88%)	1,000
FAB (≥2 pontos de melhora)	0,750	100,0	50,0	7 (41%)	10 (59%)	3 (18%)	14 (82%)	0,342
Domínio urinário da iNPHGS	0,597	28,6	90,9	3 (17%)	15 (83%)	7 (39%)	11 (61%)	0,665
Escore Total da iNPHGS	0,701	85,7	54,5	11 (61%)	7 (39%)	7 (39%)	11 (61%)	0,225
Escala de Rankin Modificada	0,727	45,5	100,0	5 (28%)	13 (72%)	11 (61%)	7 (39%)	0,119
<12 meses desde o início dos sintomas (n = 23)								
Domínio da marcha da iNPHGS	0,912	92,3	90,0	13 (57%)	10 (43%)	13 (57%)	10 (43%)	<0,001
Desfecho combinado de marcha [¥]	0,612	93,8	28,6	20 (87%)	3 (13%)	16 (70%)	7 (30%)	0,430
TUG (≥10% de redução no tempo)	0,550	70,0	40,0	13 (65%)	7 (35%)	10 (50%)	10 (50%)	1,000
3-m RWT (≥10% de redução no tempo)	0,521	62,5	41,7	12 (64%)	8 (36%)	8 (18%)	12 (82%)	1,000
Domínio cognitivo da iNPHGS	0,554	30,8	80,0	6 (26%)	17 (74%)	13 (57%)	10 (43%)	0,917
Desfecho combinado de marcha [€]	0,635	76,9	50,0	15 (65%)	8 (35%)	13 (57%)	10 (43%)	0,367

MMSE (≥3 pontos de melhora)	0,605	100,0	21,1	4 (18%)	18 (82%)	3 (14%)	19 (86%)	0,942
FAB (≥2 pontos de melhora)	0,722	100,0	44,4	8 (36%)	14 (64%)	4 (18%)	18 (82%)	0,273
Domínio urinário da iNPHGS	0,575	22,2	92,9	3 (13%)	20 (87%)	9 (39%)	14 (61%)	0,679
Escore Total da iNPHGS	0,694	88,9	50,0	15 (65%)	8 (35%)	9 (39%)	14 (61%)	0,144
Escala de Rankin Modificada	0,714	42,9	100,0	6 (26%)	17 (74%)	14 (61%)	9 (39%)	0,072
<24 meses desde o início dos sintomas (n = 42)								
Domínio da marcha da iNPHGS	0,761	64,0	88,2	18 (57%)	24 (43%)	25 (57%)	17 (43%)	0,002
Desfecho combinado de marcha [‡]	0,666	96,8	36,4	37 (87%)	5 (13%)	31 (70%)	11 (30%)	0,018
TUG (≥10% de redução no tempo)	0,613	85,0	37,5	27 (65%)	9 (35%)	20 (50%)	16 (50%)	0,245
3-m RWT (≥10% de redução no tempo)	0,596	72,2	47,1	22 (64%)	13 (36%)	18 (18%)	17 (82%)	0,407
Domínio cognitivo da iNPHGS	0,530	21,7	84,2	8 (26%)	34 (74%)	23 (57%)	19 (43%)	0,925
Desfecho combinado de marcha [€]	0,583	66,7	50,0	25 (65%)	17 (35%)	24 (57%)	18 (43%)	0,441
MMSE (≥3 pontos de melhora)	0,500	-	-	8 (18%)	32 (82%)	5 (14%)	35 (86%)	1,000
FAB (≥2 pontos de melhora)	0,522	33,3	71,0	12 (36%)	28 (64%)	9 (18%)	31 (82%)	1,000
Domínio urinário da iNPHGS	0,528	17,6	88,0	6 (13%)	36 (87%)	17 (39%)	25 (61%)	0,940
Escore Total da iNPHGS	0,554	58,8	52,0	22 (65%)	20 (35%)	17 (39%)	25 (61%)	0,708
Escala de Rankin Modificada	0,594	25,9	92,9	8 (26%)	33 (74%)	27 (61%)	14 (39%)	0,306

AUC: área sob a curva ROC (*receiver-operating characteristic*); iNPHGS: escala de graduação de HPNI; TUG: “timed 3-m up-and-go”; RWT: “3-m reciprocating walking test”; FAB: *Frontal Assessment Battery*; MMSE: *Mini Mental State Examination*.

Negrito indicada variáveis para as quais AUC >0,70 e P-valor <0,05.

probabilidade para o teste de qui-quadrado.

[‡]Desfecho combinado de marcha: melhora de pelo menos 1 ponto no domínio específico da iNPHGS combinada com pelo menos 10% menos tempo no TUG ou 30m RWT.

[€]Desfecho cognitivo combinado: melhora de pelo menos 1 ponto no domínio específico da iNPHGS combinado com melhora de pelo menos 3 pontos no MMSE ou pelo menos 2 pontos na FAB.

Os demais parâmetros avaliados, relacionados à avaliação cognitiva, desfecho combinado ou medidas quantitativas, não foram úteis para prever a efetividade da cirurgia de derivação. O tempo médio e o percentual de diferença do TUG antes e após o Tap Test nos respondedores à cirurgia foram significativamente maiores do que entre aqueles não-respondedores, porém com desvio-padrão amplo (Tabela 11).

Tabela 11. Valores médios da diferença entre os resultados pré-Tap Test e pós-Tap Test nos respondedores e não-respondedores à terapia cirúrgica

Parâmetro	Respondedor à derivação (N=51) Média (±DP)	Não-respondedor à derivação (N=31) Média (±DP)	P-valor*
ΔTUG (segundos)	6,3 (±9,2)	3,9 (±9,0)	0,038
ΔTUG (%)	21,1 (±15,7)	10,1 (±19,3)	0,008
Δ3-m RWT (segundos)	3,0 (±5,9)	1,7 (±7,8)	0,228
Δ3-m RWT (%)	14,8 (±19,9)	7,9 (±24,3)	0,118
ΔMMSE	0,4 (±2,7)	0,5 (±4,2)	0,582
ΔFAB	0,8 (±2,1)	0,4 (±2,3)	0,476

Δ: Diferença antes e depois do Tap Test.

TUG: 3-m up-and-go test; 30m RWT: 3-m reciprocating walking test; MMSE: Mini-Mental State Examination; FAB: Frontal Assessment Battery.

*Probability value for the Mann-Whitney U-test.

Conforme previamente discutido em Mihalj et al 2016, é reconhecida a taxa aumentada de falsos negativos em Tap Test realizado em pacientes com HPNI, o que significa que em geral ele não pode ser utilizado para prever a resposta ao tratamento cirúrgico naqueles não-respondedores ao teste. Yamada et al observar que o tempo de duração dos sintomas de HPNI pode ser o fator chave para entender a avaliação da acurácia do Tap Test. Do mesmo modo, os autores reconhecem que os distúrbios de marcha são tipicamente a manifestação clínica mais proeminente da HPNI e também aquela com maior probabilidade de responder à cirurgia de derivação. Como conclusão, os autores observaram que o Tap Test foi suficientemente acurado para prever a efetividade da cirurgia de derivação, em particular quando o paciente com suspeita de HPNI realizar o procedimento em até 12 meses após a apresentação inicial dos sintomas. Este achado indica um benefício palpável em recomendar o teste para diagnóstico

acurado de HPNI e avaliação da potencial efetividade da cirurgia tão logo os sintomas seja identificados e haja busca por avaliação profissional.

5.6 Resultados da busca realizada (Estudos econômicos)

5.6.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 25 títulos foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores concluíram que nenhum dos registros era elegível para leitura na íntegra, sendo que a maioria das publicações se referia a aspectos clínicos sem avaliação de custos (completa ou incompleta) ou a custos associados à doença em si ou seu manejo terapêutico, sem envolver especificamente o Tap Test (Figura 3). Deste modo, não foram identificados artigos elegíveis a respeito dos impactos econômicos do Tap Test no diagnóstico e avaliação prognóstica da HPNI.

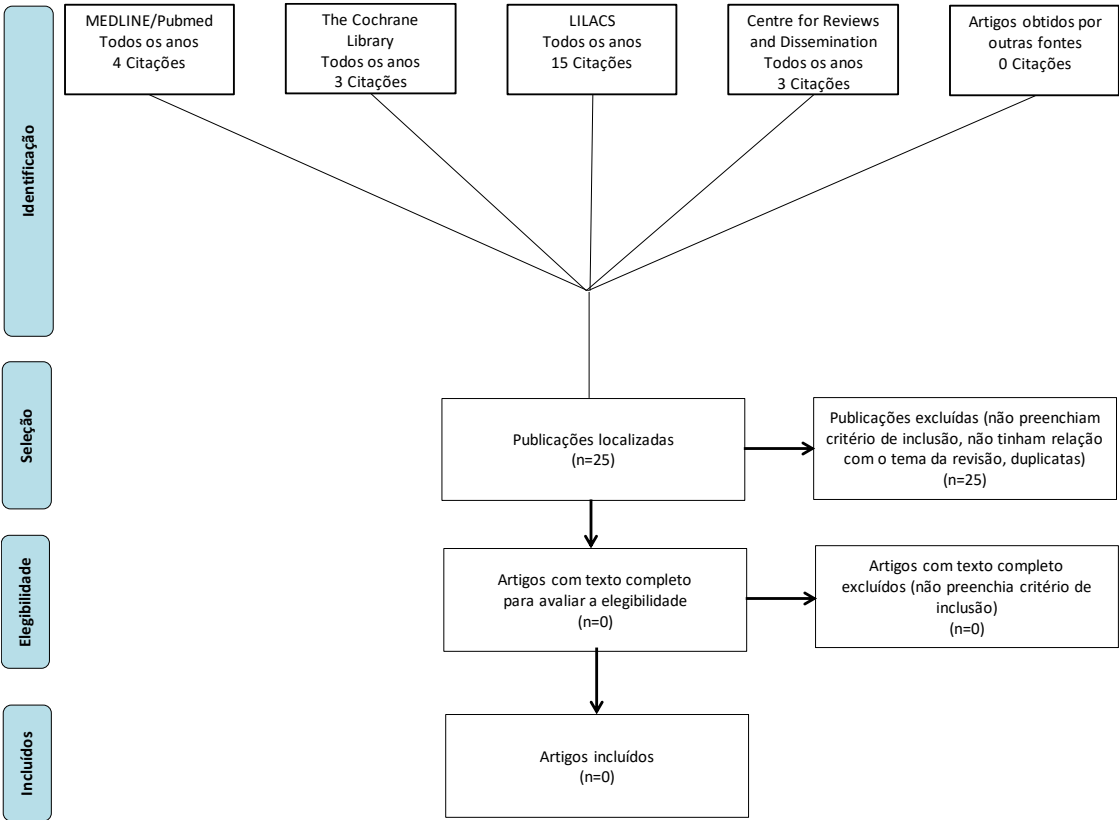


Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos (estudos econômicos).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida para avaliar evidências sobre o Tap Test no auxílio da confirmação diagnóstica e prognóstica de pacientes com HPNI.

Duas publicações foram consideradas elegíveis e avaliaram parâmetros de validade e acurácia do teste de punção lombar repetida no diagnóstico e avaliação prognóstica da HPNI, sendo uma revisão sistemática publicada em 2016 por Mihalj et al 2016 (9) e uma coorte prospectiva conduzida por Yamada et al 2016. (32) A revisão sistemática incluiu 8 estudos individuais prospectivos, que avaliaram sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do Tap Test em um total de 482 pacientes com HPNI. O teste de referência foi a própria cirurgia de derivação lombo-peritoneal e o foco foi a identificação de pacientes elegíveis para o tratamento cirúrgico. De modo geral, os resultados apontaram um valor preditivo positivo alto (92%), porém o valor preditivo negativo foi de 37%. Neste sentido, o teste teve uma especificidade alta (75%), porém com sensibilidade intermediária (58%) e acurácia global de 62%. Os autores concluíram que o teste possui evidências suficientes para permanecer como primeira escolha de teste complementar na detecção de pacientes elegíveis para o tratamento cirúrgico da HPNI, porém a baixa confiabilidade dos achados negativos (baixo valor preditivo negativo e sensibilidade) indica que o teste não deve ser utilizado para excluir pacientes da indicação cirúrgica.

Por sua vez, Yamada et al 2016 buscou, em sua análise, contornar algumas das limitações do método identificando fatores que teriam capacidade de aumentar a sensibilidade e o valor preditivo negativo do Tap Test nestes pacientes. Em sua coorte prospectiva de 82 pacientes, os autores identificaram que a maior acurácia do teste (área sob a curva ROC, sensibilidade e especificidade) se observa utilizando como medida de resposta o domínio de marcha da escala específica de HPNI chamada iNPHGS (escala de graduação da HPNI), sendo mais favorável no subgrupo de pacientes com menos de 12 meses desde o início dos sintomas de HPNI. Assim, os autores recomendam a realização do Tap Test o quanto antes a partir da identificação das primeiras manifestações clínicas compatíveis com HPNI, de modo a aumentar a capacidade de prever respondedores à cirurgia de derivação.

Deste modo, pode-se afirmar que o teste de punção lombar repetida de LCR em pacientes com suspeita de HPNI possui alta especificidade e valor preditivo positivo, conforme indicado por uma revisão sistemática e um estudo prospectivo de qualidade metodológica adequada. Adicionalmente, os parâmetros de sensibilidade, valor preditivo negativo e acurácia global

podem ser melhorados selecionando adequadamente as medidas de avaliação de resposta ao teste e também à cirurgia de derivação, bem como otimizando o momento de realização do teste, ofertando-o o quanto antes e de forma acessível aos pacientes, com vistas ao diagnóstico preciso e avaliação mais confiável dos pacientes com maior potencial de resposta ao tratamento cirúrgico.

Em termos de análises econômicas, não foram localizados estudos que tenham avaliado os impactos econômicos do Tap Test no contexto clínico da HPNI, identificando-se uma lacuna de conhecimento na literatura vigente. Novos estudos são necessários para avaliar os impactos econômicos da realização do teste para prever pacientes respondedores à cirurgia de derivação.

Assim, solicitamos a incorporação do Tap Test, com finalidades de acompanhamento e diagnóstico adequado da HPNI, levando à não realização de cirurgias desnecessárias ou ineficazes, como também a uma rápida recuperação da marcha, estabilização das funções cognitivas e, em alguns casos, melhora dos quadros de apatia e alterações de comportamento.

7 REFERÊNCIAS

1. Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(11):775–809.
2. Nassar BR, Lippa CF. Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Review for General Practitioners. *Gerontol Geriatr Med*. 2016;2:2333721416643702.
3. Martín-Láez R, Caballero-Arzapalo H, López-Menéndez LÁ, Arango-Lasprilla JC, Vázquez-Barquero A. Epidemiology of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Systematic Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2015 Dec;84(6):2002–9.
4. Wimo A, Jönsson L, Gustavsson A, McDaid D, Ersek K, Georges J, et al. The economic impact of dementia in Europe in 2008-cost estimates from the Eurocode project. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Aug;26(8):825–32.
5. Wimo A, Jönsson L, Bond J, Prince M, Winblad B, Alzheimer Disease International. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimer's Dement*. 2013 Jan;9(1):1–11.e3.
6. de Souza RKM, da Rocha SFB, Martins RT, Kowacs PA, Ramina R. Gait in normal pressure hydrocephalus: Characteristics and effects of the CSF tap test. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(5):324–31.
7. Verny M, Berrut G. Diagnosis of normal pressure hydrocephalus in elderly patients: A review | Diagnostic de l'hydrocéphalie à pression normale : revue et propositions chez le sujet âgé. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2012;10(4):415–25.
8. Halperin JJ, Kurlan R, Schwalb JM, Cusimano MD, Gronseth G, Gloss D. Practice guideline: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2015 Dec;85(23):2063–71.
9. Mihalj M, Dolić K, Kolić K, Ledenko V. CSF tap test — Obsolete or appropriate test for predicting shunt responsiveness? A systemic review. *J Neurol Sci*. 2016 Mar;362:78–84.
10. Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer JA, et al. Dutch normal pressure hydrocephalus study: baseline characteristics with emphasis on clinical findings. *Eur J Neurol*. 1997 Jan;4(1):39–47.
11. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with normal cerebrospinal-fluid pressure: a treatable syndrome. *N Engl J*

- Med. 1965 Jul 15;273(3):117–26.
12. Fisher CM. Hydrocephalus as a cause of disturbances of gait in the elderly. *Neurology*. 1982 Dec;32(12):1358–63.
 13. Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. *Neurosurgery*. 2001 Nov;49(5):1166–84.
 14. Bräutigam K, Vakis A, Tsitsipanis C. Pathogenesis of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A review of knowledge. *J Clin Neurosci*. 2019;61:10–3.
 15. Silva DW, Damasceno BP. Demência na população de pacientes do Hospital das Clínicas da Unicamp. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;60(4):966–99.
 16. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005 Sep;57(3 Suppl):S4-16.
 17. Vanneste JA. Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. *J Neurol*. 2000 Jan;247(1):5–14.
 18. Vanneste J, Augustijn P, Tan WF, Dirven C. Shunting normal pressure hydrocephalus: the predictive value of combined clinical and CT data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993 Mar;56(3):251–6.
 19. Anderson J, Rosell M, Kockum K, Söderström L, Laurell K. Challenges in diagnosing normal pressure hydrocephalus: Evaluation of the diagnostic guidelines. *E Neurol Sci*. 2017;7:27–31.
 20. Damasceno BP, Carelli EF, Honorato DC, Facure JJ. The predictive value of cerebrospinal fluid tap-test in normal pressure hydrocephalus. *Arq Neuropsiquiatr*. 1997 Jun;55(2):179–85.
 21. Haan J, Thomeer RT. Predictive value of temporary external lumbar drainage in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1988 Feb;22(2):388–91.
 22. Malm J, Kristensen B, Karlsson T, Fagerlund M, Elfverson J, Ekstedt J. The predictive value of cerebrospinal fluid dynamic tests in patients with the idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *Arch Neurol*. 1995 Aug;52(8):783–9.
 23. Kilic K, Czorny A, Auque J, Berkman Z. Predicting the outcome of shunt surgery in normal pressure hydrocephalus. *J Clin Neurosci*. 2007 Aug;14(8):729–36.
 24. Kahlon B, Sundbärg G, Rehnström S. Comparison between the lumbar infusion and CSF tap tests to predict outcome after shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Dec;73(6):721–6.
 25. Wikkelso C, Andersson H, Blomstrand C, Lindqvist G, Svendsen P. Normal pressure hydrocephalus. Predictive value of the cerebrospinal fluid tap-test. *Acta Neurol Scand*.

1986 Jun;73(6):566–73.

26. Walchenbach R, Geiger E, Thomeer RTWM, Vanneste JAL. The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Apr;72(4):503–6.
27. Jaraj D, Wikkelsø C, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Östling S, et al. Mortality and risk of dementia in normal-pressure hydrocephalus: A population study. *Alzheimer's Dement*. 2017 Aug;13(8):850–7.
28. Williams MA, Sharkey P, Van Doren D, Thomas G, Rigamonti D. Influence of shunt surgery on healthcare expenditures of elderly fee-for-service Medicare beneficiaries with hydrocephalus. *J Neurosurg*. 2007 Jul;107(1):21–8.
29. Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005 Sep;57(3 Suppl):S17-28.
30. Guyatt G, Rennie D. Diretrizes para utilização de literatura médica: fundamentos para a prática clínica da medicina baseada em evidências. Porto Alegre: Artmed; 2006.
31. Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PML. INPH guidelines, part III: The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005;57(3 SUPPL.).
32. Yamada S, Atsuchi M, Kazui H, Ishikawa M, Kimura T, Miyajima M, et al. Disease duration: the key to accurate CSF tap test in INPH. *Acta Neurol Scand*. 2016;135(2):189–96.
33. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
34. Kazui H, Miyajima M, Mori E, Ishikawa M, SINPHONI-2 Investigators. Lumboperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): an open-label randomised trial. *Lancet Neurol*. 2015 Jun;14(6):585–94.
35. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: notes and checklists. 2015.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, utilizando as fichas específicas para Revisão Sistemática e Estudos de rastreamento. (33)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas da literatura (com ou sem metanálise).

Parâmetros	Mihalj et al 2016
1. Um projeto foi definido a priori?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não (apenas incluídos) <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
7. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
8. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input checked="" type="checkbox"/> Não se aplica
9. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (35)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos diagnósticos

Parâmetros	Yamada et al 2016
1. A seleção dos pacientes foi adequada?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. Trata-se de um estudo corretamente delineado?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. O padrão-ouro foi definido de uma forma adequada?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
4. O teste índice (em investigação) foi definido apropriadamente?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
5. Os participantes, o padrão-ouro e o teste índice, são aplicáveis ao contexto de interesse?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
6. Os resultados são relevantes?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação

Fonte: (Adaptado de OLIVEIRA; GOMES; TOSCANO, 2011)

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 12. Motivos de exclusão de artigos lidos na íntegra.

Autor	Ano	Referência	Motivo da Exclusão
Marmarou et al	2005	(31)	RS com métodos similares a Mihalj et al 2016, porém com data de publicação anterior e mesmo estudos incluídos em ambas (considerada duplicata)
Relkin et al	2005	(16)	Não responde à questão PICO proposta para esta revisão
Verny et al	2012	(7)	Não responde à questão PICO proposta para esta revisão