

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta  
tese será disponibilizado  
somente a partir de 29/09/2024.



**Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”  
Faculdade de Medicina**

**Fernanda Bolfi**

**Associação das Concentrações de Iodo Urinário na  
Gestação com os Desfechos Maternos e Neonatais:  
Revisão Sistemática e Meta-Análise**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita  
Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do  
título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica  
Médica.

**Orientadora: Profa. Dra. Vânia dos Santos Nunes Nogueira**

**Botucatu**

**2022**

*Fernanda Bolfi*

**Associação das Concentrações de Iodo  
Urinário na Gestação com os Desfechos Maternos  
e Neonatais: Revisão Sistemática e Meta-Análise**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de  
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para  
obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia  
em Clínica Médica.

Orientador: Profa. Assoc. Vânia dos Santos Nunes Nogueira

Botucatu  
2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Bolfi, Fernanda.

Associação das concentrações de iodo urinário na  
gestação com os desfechos maternos e neonatais : revisão  
sistemática e meta-análise / Fernanda Bolfi. - Botucatu,  
2022

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista  
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de  
Botucatu

Orientador: Vânia dos Santos Nunes Nogueira  
Capes: 40101061

1. Gravidez. 2. Iodo. 3. Urina - Análise. 4. Revisão  
sistemática. 5. Meta-análise.

Palavras-chave: Gestação; Iodo; Meta-análise; Revisão  
sistemática; Urina.

Epígrafe

“É Ele quem faz mudar os tempos e as circunstâncias; é Ele quem depõe os reis e os enaltece; é Ele quem dá sabedoria aos sábios e talento aos inteligentes”

Daniel 2:21

Dedicatória

Dedico este trabalho ao que tenho de mais importante na vida: minha Família!  
Ao meu companheiro da vida, Fabio, sem o qual eu não teria construído o que tenho de mais valioso.

Aos meus filhos Luiza e Lucas, por serem a minha motivação a ser cada dia melhor.

À minha querida mãe, Lucila, exemplo de coragem e determinação.

À minha amiga irmã Juliana, que sempre me incentivou.

Ao meu pai Luiz, avôs Rinaldo e Severino, avós Teresa e Geni (in memoriam).

Amo Muito Vocês!

## Agradecimientos

Agradeço a Deus, por me iluminar, guiar e conceder sabedoria nas minhas escolhas.

À Profa. Dra. Vania dos Santos Nunes Nogueira, pela competência na orientação, dedicação, pelos valiosos ensinamentos, por ser exemplo de profissional e ser humano a ser seguido, muito obrigada pela confiança e pela amizade.

Às alunas Maryan Borcsik Marum e Samantha Ellen da Silva Fonseca pela atuação conjunta na revisão dos artigos.

Às docentes da Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”: Profa. Adjunta Gláucia M. F. S. Mazeto, Profa. Titular Célia R. Nogueira, Profa. Dra. Adriana L. Mendes, Profa. Dra. Vania dos S. N. Nogueira por todas as oportunidades e por contribuírem com a minha formação profissional.

Às docentes Profa. Adjunta Gláucia M. F. S. Mazeto e Profa. Titular Célia R. Nogueira, pela atenção e valiosas sugestões prestadas na qualificação da tese.

Aos funcionários do Departamento de Clínica Médica, Elisângela Aparecida da Silva Pilan, Mario Augusto Dallaqua, Bruno José Fajiolli, Laura Andrade Câmara, Renato Borges Pereira por todos os auxílios prestados.

À seção de pós-graduação pela ajuda e orientação durante este período.

Aos colegas endocrinologistas que dividem a rotina dos ambulatórios de endocrinologia do HC da Faculdade de Medicina de Botucatu: Mariana R. G. Iessi, Adriano De Marchi, Diego B. Bandeira, Monise S. Pechutti, Renata G. O. F. Leite pelo apoio, inspiração e compreensão.

Ao Prof. Dr. Hélio Rubens de Carvalho Nunes, estatístico, pelo auxílio em alguns resultados contínuos.

Aos meus pacientes, residentes, alunos pelo aprendizado e confiança.

A todos, que de forma direta ou indireta, colaboraram para a concretização deste trabalho.

Muito obrigada!

## Sumário

|                              |    |
|------------------------------|----|
| Resumo.....                  | 1  |
| Abstract.....                | 4  |
| Introdução .....             | 7  |
| Objetivos .....              | 12 |
| Metodologia .....            | 14 |
| Artigo.....                  | 22 |
| Supporting Information ..... | 68 |

Resumo

**Introdução:** A concentração urinária de iodo é utilizada como indicador de deficiência de iodo em gestantes. Entretanto, não há evidência suficiente se esses resultados laboratoriais possuem relação com importantes desfechos maternos, neonatais e infantis. **Objetivo:** Este estudo buscou avaliar se baixos níveis de concentração urinária de iodo em gestantes, quando comparados a valores normais, estão associados a prejuízo nos desfechos maternos, neonatais e infantis. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com a metodologia do Joanna Briggs Institute (JBI), incluindo estudos observacionais em que gestantes com UIC < 150 µg/L foram comparadas com gestantes com UIC entre 150 µg/L e 249 µg/L. MEDLINE, EMBASE, LILACS, CENTRAL foram nossas bases de dados. Os desfechos maternos foram: aborto espontâneo, hipotireoidismo, hipotireoidismo subclínico, volume tireoidiano materno, valor médio do hormônio tireoestimulante (TSH); os desfechos neonatais foram: parto prematuro, natimorto, baixo peso ao nascer, pequeno para a idade gestacional, TSH neonatal elevado, comprimento ao nascer. O processo de seleção, avaliação de risco de viés e extração de dados foram realizados em pares e de forma independente. Para desfechos dicotômicos, o risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC) foi calculado como uma estimativa do efeito do iodo < 150 µg/L. O software STATA foi utilizado para realizar as meta-análises, utilizando o modelo randômico. A qualidade da evidência foi gerada de acordo com o sistema Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). **Resultados:** A estratégia de busca resultou em 6.472 artigos, dos quais 169 foram selecionados para leitura na íntegra e 57 foram incluídos nesta revisão. Não encontramos diferença entre UIC < 150 µg/L e UIC > 150 µg/L para os seguintes desfechos: aborto espontâneo (RR: 0,87, IC 95% 0,64 a 1,18, seis estudos, 4841 participantes, I<sup>2</sup>=0, baixa qualidade da evidência ); hipotireoidismo materno (RR: 1,19, IC 95% 0,84 a 1,69, sete estudos, 11.371 participantes, I<sup>2</sup>=0); hipotireoidismo subclínico materno (RR: 1,05, IC 95% 0,87 a 1,26, 13 estudos, 14.705 participantes, I<sup>2</sup>=7,7%, baixa qualidade da evidência); volume tireoidiano materno (RR: -0,50, IC

95% -1,02 a 0,02, quatro estudos, 620 participantes,  $I^2=0$ ); medição do TSH materno (RR: -0,01, IC 95% -0,06 a 0,05, 21 estudos, 15.438 participantes,  $I^2=51,2\%$ , baixa qualidade da evidência); parto prematuro (RR: 1,18, IC 95% 0,94 a 1,47, 11 estudos, 15.098 participantes,  $I^2=44,8\%$ , qualidade de evidência muito baixa); natimorto (RR: 0,63, IC 95% 0,24 a 1,69, quatro estudos, 2.992 participantes,  $I^2=13\%$ , baixa qualidade de evidência); baixo peso ao nascer (RR: 1,08, IC 95% 0,86 a 1,36, nove estudos, 11.038 participantes,  $I^2=37,2\%$ , certeza de evidência muito baixa); pequeno para a idade gestacional (RR: 1,11, IC 95% 0,90 a 1,37, cinco estudos, 5230 participantes,  $I^2=0$ ); comprimento ao nascimento (RR: 0,13, IC 95% -0,12 a 0,37, cinco estudos, 4831 participantes,  $I^2=64,4\%$ ) e TSH neonatal elevado (RR: 1,29, IC 95% 0,77 a 2,18, três estudos, 2233 participantes,  $I^2=52,2\%$ ). Os seguintes desfechos não puderam ser plotados na meta-análise: bócio neonatal, volume tireoidiano neonatal, morte infantil, malformações congênitas, desenvolvimento neuromotor e escores de QI. **Conclusão:** em gestantes, não encontramos associação entre  $UIC < 150 \mu\text{g/L}$  e desfechos maternos e neonatais, porém a qualidade da evidência da maioria dos resultados foi baixa ou muito baixa.

Abstract

**Introduction:** Urinary iodine concentration (UIC) is used as an indicator of iodine deficiency in pregnant women. However, there is no evidence synthesis showing whether these laboratory results are related to important maternal, neonatal and infant outcomes. **Objective:** to assess whether low levels of urinary iodine concentration in pregnant women are associated with impaired maternal and neonatal outcomes. **Methods:** A systematic review was performed according to the Joanna Briggs Institute (JBI) methodology, including observational studies in which pregnant women with UIC < 150 µg/L were compared to pregnant women with UIC between 150 µg/L and 249 µg/L. MEDLINE, EMBASE, LILACS, CENTRAL were our source databases. The maternal outcomes were spontaneous miscarriage, hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, maternal thyroid volume, mean thyroid stimulating hormone (TSH) measurement; the neonatal outcomes were preterm birth, stillbirth, low birthweight, small for gestational age, neonatal elevated TSH, birth length. The selection process, risk of bias assessment and data extraction were performed in pairs and independently. For dichotomous outcomes, the relative risk (RR) with the 95% confidence interval (CI) was calculated as an estimate of the effect of iodine < 150 µg/L. The STATA software was used to perform the meta-analyses, using the random model. The quality of evidence was generated according to the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system. **Results:** The search strategy resulted in 6472 articles, of which 169 were selected for full reading and 57 were included in this review. We found no difference between UIC < 150 µg/L and UIC >150 µg/L for the following outcomes: miscarriage (RR: 0.87, IC 95% 0.64 to 1.18, six studies, 4841 participants, I<sup>2</sup>=0, low certainty of evidence); maternal hypothyroidism (RR: 1.19, IC 95% 0.84 to 1.69, seven studies, 11371 participants, I<sup>2</sup>=0); maternal subclinical hypothyroidism (RR: 1.05, IC 95% 0.87 to 1.26, 13 studies, 14705 participants, I<sup>2</sup>=7.7%, low certainty of evidence); maternal thyroid volume (RR: -0.50, IC 95% -1.02 to 0.02, four studies, 620 participants, I<sup>2</sup>=0); maternal TSH measurement (RR: -0.01, IC 95% -0.06 to 0.05, 21 studies, 15438

participants,  $I^2=51.2\%$ , low certainty of evidence); preterm birth (RR: 1.18, IC 95% 0.94 a 1.47, 11 studies, 15098 participants,  $I^2=44.8\%$ , very low certainty of evidence); stillbirth (RR: 0.63, IC 95% 0.24 to 1.69, four studies, 2992 participants,  $I^2=13\%$ , low certainty of evidence); low birth weight (RR: 1.08, IC 95% 0.86 to 1.36, nine studies, 11038 participants,  $I^2=37.2\%$ , very low certainty of evidence); small for gestational age (RR: 1.11, IC 95% 0.90 to 1.37, five studies, 5230 participants,  $I^2=0$ ); birth length (RR: 0.13, IC 95% -0.12 to 0.37, five studies, 4831 participants,  $I^2=64.4\%$ ) and elevated neonatal TSH (RR: 1.29, IC 95% 0.77 to 2.18, three studies, 2233 participants,  $I^2=52.2\%$ ). The following outcomes could not be plotted in a meta-analysis: neonatal goiter, neonatal thyroid volume, infant death, congenital malformations, neuromotor development and IQ scores. **Conclusion:** in pregnant women, we did not find an association between  $UIC < 150 \mu\text{g/L}$  and maternal and neonatal outcomes, however the certainty of evidence of most results were low or very low.

## Introdução

O iodo é um micronutriente essencial para a vida. Esse mineral não é produzido pelo corpo humano, mas obtido por meio da alimentação e utilizado pela glândula tireoide para a produção dos hormônios tireoidianos, cujo processo acontece em etapas:

- captação de iodo: após a absorção no intestino delgado, o iodo passa para a corrente sanguínea e, na tireoide, a sua captação ocorre de modo ativo, realizado pelo cotransportador sódio/iodeto (NIS) presente na porção basal das células foliculares tireoidianas.
- oxidação do iodo: a proteína pendrina transporta o iodo da membrana basal até a membrana apical da célula folicular e então, ele é conduzido para o coloide, local em que sofre oxidação pela enzima tireoperoxidase (TPO);
- organificação: o iodo oxidado se liga a tireoglobulina (Tg) formando a monoiodotirosina (MIT) e a diiodotirosina (DIT);
- acoplamento: as moléculas de MIT e DIT se agrupam formando os hormônios tireoidianos. A ligação de duas DIT forma a tetraiodotironina (T4 ou tiroxina) e a junção de uma MIT com uma DIT forma a triiodotironina (T3);
- armazenamento, transporte e ação: os hormônios tireoidianos ficam armazenados no coloide e são liberados para a circulação pela membrana basal folicular. A maior parte deles é transportada ligada a proteínas plasmáticas, sendo a principal a globulina ligadora de tiroxina (TBG). O T3 é a forma ativa do hormônio tireoidiano, enquanto que o T4 é o principal hormônio liberado pela tireoide. A maior parte do T3 provém da conversão periférica de T4 em T3 que ocorre pela ação das enzimas deiodinases<sup>1</sup>.

A regulação da função tireoidiana acontece pelo eixo hipotálamo-hipófise. O TRH (hormônio liberador da tireotrofina) é produzido pelo hipotálamo, que age na

adeno-hipófise e estimula a secreção do hormônio tireoestimulante (TSH) pelas células tireotróficas. O TSH fomenta todas as etapas de síntese dos hormônios tireoidianos. O T3 exerce retroalimentação negativa sobre a produção de TRH e TSH, preservando a homeostase hormonal <sup>2</sup>.

A gestação induz algumas modificações fisiológicas na glândula tireoide materna. No primeiro trimestre, o hCG (gonadotrofina coriônica humana) se eleva. Como a subunidade  $\alpha$  do TSH e do hCG são semelhantes, este promove uma atividade mimética estimuladora da tireoide, de intensidade leve, cursando com aumento da síntese dos hormônios tireoidianos e do volume da glândula. Durante a primeira metade da gestação até o termo, o hiperestrogenismo próprio do período tem como consequência a elevação da TBG, que também cursa com o aumento da produção de hormônio tireoidiano. Na segunda metade da gestação, a deiodinase do tipo 3, expressa na placenta, degrada o T4, o convertendo em T3 reverso. Com isso, as concentrações das frações livres do T3 e T4 tendem a diminuir e a do TSH sofrer discreta elevação <sup>2,3</sup>.

Na primeira metade da gravidez, o feto é completamente dependente do fornecimento dos hormônios tireoidianos maternos. O T4 materno é transferido pela placenta até que a tireoide fetal esteja completamente desenvolvida, por volta de 18–20 semanas de gestação e o iodo da mãe é a única fonte desse nutriente para a síntese de hormônio tireoidiano do feto <sup>2,3</sup>.

Portanto, para assegurar a disponibilidade adequada de hormônio tireoidiano materno e fetal em decorrência dessas adaptações fisiológicas transitórias da gestação, transcorre um aumento na produção materna de hormônio tireoidiano. Como consequência, as necessidades de iodo são acentuadamente mais elevadas na gestação <sup>2,3</sup>.

A baixa ingestão de iodo pode resultar em depleção do estoque desse elemento e levar a produção inadequada de hormônios tireoidianos, que está associada a maior risco de desfechos adversos na gravidez, bem como para o bebê. Entre eles podemos

citar o parto prematuro (antes de 37 semanas), aborto, baixo peso (menor que 2500 g), mortalidade perinatal (óbitos ocorridos entre 22<sup>a</sup> semana de gestação e o sexto dia completo de vida após o nascimento), pequeno para idade gestacional (recém-nascidos com peso menor ou igual ao percentil 10 para a idade gestacional), bócio, hipotireoidismo fetal, deficiência mental, elevada mortalidade neonatal (morte antes de 28 dias de vida completos) e infantil <sup>2,4,5</sup>.

Diferente da maioria dos nutrientes dietéticos essenciais, o nível de iodo não está associado ao desenvolvimento socioeconômico, mas sim à localização geográfica <sup>6</sup>. Alguns alimentos contêm naturalmente esse nutriente, como peixes, frutos do mar, laticínios e vegetais plantados em solo com suficiência em iodo. No entanto, em muitos países, a dieta não é suficiente para fornecer as necessidades adequadas deste nutriente sem a fortificação do sal com iodo. Em 2020, 124 países tinham legislação para iodação obrigatória do sal e 21 tinham legislação que permitia a iodação voluntária. Como resultado, 88% da população global usa sal iodado. Apesar disso, mais de 1,8 bilhão de pessoas no mundo encontram-se em risco de deficiência de iodo por não atingir os níveis recomendados na alimentação. A falta deste elemento é um dos problemas de saúde mais graves em todo mundo, afetando todas as populações. No entanto, há grupos mais vulneráveis como as gestantes e as crianças <sup>7</sup>.

Em condições de suficiência de iodo, mais de 90% deste elemento ingerido é excretado na urina, de modo que a concentração urinária de iodo (iodúria) é um bom indicador da ingestão recente de iodo ou de seu *status* em curto prazo. Na deficiência crônica de iodo, essa condição pode ser diagnosticada pela redução da sua excreção urinária (usualmente em 20%). A concentração urinária de iodo (UIC) pode ser expressa como concentração ( $\mu\text{g/L}$ ), em relação à excreção urinária de creatinina ( $\mu\text{g}$  iodo/g creatinina), ou como excreção urinária de 24 horas ( $\mu\text{g/dia}$ ). Para pesquisas populacionais ou estudos transversais, recomenda-se que a UIC seja medida em amostras de urina de uma amostra representativa do grupo alvo e expressa como a

mediana, em  $\mu\text{g/L}$ . A iodúria possui utilidade limitada na avaliação da ingestão ou *status* individual em função de variações amplas durante e entre os dias. Entretanto, tais variações são niveladas em amostras populacionais grandes, tornando a iodúria um indicador útil em nível populacional. A iodúria não é um indicador direto da função tireoidiana, porém valores baixos sugerem um maior risco para o desenvolvimento de disfunções tireoidianas <sup>6,7</sup>.

Considerando os efeitos adversos da deficiência de iodo, em 2007, a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e a *Global Iodine Network* [IGN, anteriormente conhecida como Conselho Internacional para Controle dos Distúrbios ou Deficiência de Iodo (ICCIDD)] propuseram um critério de avaliação para o índice nutricional de iodo nas gestantes e recomendaram a ingestão diária de 250  $\mu\text{g}$  de iodo para gestantes e mulheres em período de lactação <sup>8,9</sup>.

A deficiência de iodo ocorre quando a ingestão do elemento cai abaixo dos níveis recomendados. Para gestantes, a ingestão insuficiente de iodo é definida como o valor de iodúria abaixo de 150  $\mu\text{g/L}$ . Valores entre 150  $\mu\text{g/L}$  e 249  $\mu\text{g/L}$  indicam ingestão adequada de iodo. Concentrações entre 250  $\mu\text{g/L}$  e 499  $\mu\text{g/L}$  sugerem consumo acima do requerido e valores iguais ou maiores que 500  $\mu\text{g/L}$ , ingestão excessiva <sup>8,9</sup>.

Apesar da concentração urinária de iodo ser utilizada como indicador de deficiência de iodo em gestantes, não há evidência suficiente se esses resultados laboratoriais possuem relação com importantes desfechos maternos, neonatais e infantis.

Objetivo

O presente estudo teve como objetivo avaliar se baixos níveis de concentração urinária de iodo em gestantes, quando comparados a valores normais, estão associados a prejuízo nos desfechos maternos ou neonatais.

## Referências

1. Vaisman M, Rosenthal D, Carvalho DP. Enzymes involved in thyroid iodide organification. *Endocrinol Metabol* 2004;48(1):9-15; doi: 10.1590/s0004-27302004000100003.
2. Burrow GN, Fischer DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331(16):1072-1078; doi: 10.1056/NEJM199410203311608.
3. Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, et al. Thyroid Disease in Pregnancy: New Insights in Diagnosis and Clinical Management. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13(10):610–622; doi: 10.1038/nrendo.2017.93.
4. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Amiri M, et al. Maternal Urinary Iodine Concentration and Pregnancy Outcomes: Tehran Thyroid and Pregnancy Study. *Biol Trace Elem Res* 2020;194(2):348–359; doi: 10.1007/s12011-019-01812-5.
5. Glinoe D. The Regulation of Thyroid Function in Pregnancy: Pathways of Endocrine Adaptation from Physiology to Pathology. *Endocr Rev* 1997;18(3):404-433; doi: 10.1210/edrv.18.3.0300.
6. Rohner F, Zimmermann M, Jooste P, et al. Biomarkers of Nutrition for Development-Iodine Review. *Journal of Nutrition* 2014;144(8); doi: 10.3945/jn.113.181974.
7. Zimmermann MB, Andersson M. Global Perspectives in Endocrinology: Coverage of Iodized Salt Programs and Iodine Status in 2020. *Eur J Endocrinol* 2021;185(1): R13–R21; doi: 10.1530/EJE-21-0171.
8. World Health Organization, United Nations Children's Fund, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers, 3rd edn. Geneva: World Health Organization. 2007
9. Andersson M, de Benoist B, Delange F, et al. Prevention and Control of Iodine Deficiency in Pregnant and Lactating Women and in Children Less than 2-Years-Old: Conclusions and Recommendations of the Technical Consultation. In: *Public Health Nutrition* Cambridge University Press; 2007; pp. 1606–1611; doi: 10.1017/S1368980007361004.
10. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. (Aromataris E, Munn Z. eds.).

The Joanna Briggs Institute: 2017. Available from <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>.

11. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009;62(10):e1-34; doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.
12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan-a Web and Mobile App for Systematic Reviews. *Syst Rev* 2016;5(1); doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
13. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the Mean and Variance from the Median, Range, and the Size of a Sample. *BMC Med Res Methodol* 2005;5; doi: 10.1186/1471-2288-5-13.
14. Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of Random Effects Meta-Analyses. *BMJ* 2011;342:d549; doi: 10.1136/bmj.d549.
15. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention*. Second. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2019.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-926; doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.