

REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE: PADRÃO OURO DE EVIDÊNCIA?

META-ANALYSIS AND SYSTEMATIC REVIEW: IS IT GOLD-STANDARD?

DOI: 10.5380/rmu.v1i2.40706

Cristina Pellegrino Baena^{1,2,3}

RESUMO

Fundamento: A reunião de evidência sumarizada com precisão e poder de análise tem sido recurso cada vez mais importante no setor de saúde. Neste sentido, revisões sistemáticas e meta análises tem sido ferramenta importante para a prevenção e tratamento de patologias diversas. **Objetivo:** Descrever sucintamente, características principais do delineamento de estudo revisão sistemática e do método estatístico metanálise oferecendo ao leitor um roteiro facilitado para interpretação destes estudos. **Conclusão :** Cabe ao leitor, a análise crítica de critérios quantitativos e qualitativos descritos neste artigo, para a adequada interpretação de revisões sistemáticas e metanálises e consequente aplicação na prática baseada em evidência.

Palavras chave: Metanálise, Revisão.

ABSTRACT

Background: Summarized evidence and increased power in analysis have become important features in the health research field. Therefore systematic reviews and meta-analyzes have been increasingly important tools for prevention and treatment of various diseases. **Objective:** To briefly describe the main characteristics of the study design systematic review and the statistical method meta-analysis by providing the reader with important characteristics for easier interpretation of these studies. **Conclusion:** The reader should carefully consider some quantitative and qualitative criteria described in this article for the proper interpretation of systematic reviews and meta-analyzes and subsequent evidence-based practice

Key-words: Meta-Analysis, Review.

1 - Pontifícia Universidade Católica do Paraná ,Brasil;

2 - Erasmus MC University, Holanda;

3 - Universidade de São Paulo, Brasil.

Contato / Mail to

Cristina Pellegrino Baena - cbaena01@gmail.com

Rua Imaculada Conceição, 1155 - Prado Velho, Curitiba - PR, CEP 80215-901

INTRODUÇÃO

O crescimento exponencial da produção de conhecimento na área da saúde pode ser constatado pelo número de publicações científicas divulgadas diariamente em diversas e crescentes bases de dados. Este aumento é impulsionado pelas verbas financiadoras de pesquisa e desenvolvimento em saúde em todo o mundo. Conseqüentemente, a completa atualização sobre tópicos de interesse torna-se cada vez mais difícil, mesmo entre especialistas.

Embora sejam frequentemente usados como sinônimos, o termo revisão sistemática caracteriza o delineamento de estudo conduzido com abordagem sistemática e descrição objetiva da evidência sumarizada. Já o termo metanálise caracteriza o método estatístico de análise de evidência reunida sistematicamente¹. Esta distinção é importante uma vez que a revisão sistemática da evidência é sempre apropriada e desejável enquanto a combinação estatística dos resultados de diferentes estudos nem sempre é apropriada, ou desejável. Neste contexto, um exemplo muito utilizado para caracterizar estudos incompatíveis sendo analisados em conjunto em metanálises é combinação de “maçãs e laranjas”.

A reunião de evidência sumarizada com precisão e poder de análise tem sido recurso cada vez mais importante no setor de saúde². Revisões sistemáticas e meta análises tem sido ferramenta importante para a prevenção e tratamento de patologias diversas¹. As revisões sistemáticas promovem a reunião objetiva da evidência contribuindo para a resolução de discordâncias entre estudos primários e a elaboração de perguntas específicas relacionadas a lacunas de evidência. As metanálises aumentarão o poder estatístico e a precisão das estimativas de efeito, justificando a implementação de intervenções eficazes ou de estudos maiores.

Entretanto, revisões sistemáticas e metanálises não estão livres de vieses. É preciso que o leitor esteja atento para algumas vulnerabilidades deste delineamento de estudo, entre elas: A revisão sistemática acompanhada ou não de metanálise, não diminui os vieses dos estudos envolvidos; a ausência de um protocolo pré-definido de acordo com normas internacionais de desenvolvimento de revisões sistemáticas^{3,4} pode refletir a visão tendenciosa do autor, conduzindo o leitor a enganos.

Neste sentido, tem-se com este trabalho o objetivo de descrever sucintamente, características principais do delineamento de estudo revisão sistemática e do método estatístico metanálise oferecendo ao leitor um roteiro facilitado para interpretação destes estudos.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Atribui-se ao bioestatístico Karl Pearson (1904), as primeiras tentativas de combinação formal de resultados de diferentes estudos, na busca da eficácia da inoculação para a prevenção de febre entérica⁵. A justificativa para esta combinação de estudos era o reduzido tamanho amostral dos estudos disponíveis e o possível erro advindo das pequenas amostras. Não por coincidência, esta é a principal justificativa para revisões sistemáticas e metanálises até os dias atuais.

Talvez a cardiologia seja hoje, a área em que há mais exemplos de revisões sistemáticas e metanálises contribuindo para a decisão clínica. O caso da estreptoquinase no tratamento do infarto agudo do miocárdio é emblemático. Dois grande estudos multicêntricos GISSI,1986⁶ e ISIS,1988⁷ evidenciaram que o uso de estreptoquinase na fase aguda do infarto agudo do miocárdio reduzia a mortalidade em até 50%. Este tratamento já era investigado desde os anos 70 com resultados em geral positivos, porém a evidência até então disponível não havia justificado a aprovação deste tratamento pelos órgãos reguladores. Alguns anos depois dos grandes estudos multicêntricos publicados^{6,7} e a estreptoquinase preconizada, uma metanálise cumulativa (método que acumula o efeito do um estudo aos anteriores em cada linha) mostrou que a estreptoquinase já tinha efeito estatisticamente significativo sobre o placebo desde 1973⁸ e que os quinze anos de estudos subsequentes envolvendo 13000 pacientes, apenas confirmaram os resultados anteriores combinados. Atualmente, é crescente o número de órgãos financiadores e agências reguladoras que solicitam uma revisão sistemática e metanálise de estudos anteriores, para avaliar a necessidade de execução e financiamento de novos estudos.

Um importante aspecto histórico na reunião de evidência é o estabelecimento da Colaboração Cochrane. Fundada em 1993, esta colaboração internacional distribui-se em centros ao redor do mundo (incluindo o Brasil) e promove a disseminação e orientação o desenvolvimento de revisões sistemáticas e metanálises. Trata-se de uma base paralela de dados sobre estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas atualizadas que encoraja o uso de ferramentas de avaliação de qualidade de estudos e de um software próprio para as análises³.

REVISÃO DE LITERATURA

A formulação de uma pergunta de pesquisa definida pelo acrônimo PICO (população, intervenção ou exposição, comparação e desfecho-outcome) orienta a construção de uma estratégia de busca ampla, que deverá ser traduzida para diversas bases de

dados (ex. Pubmed/MEDLINE, Embase, Cochrane, Clinical Trials, CINAHL, Scopus, Web of Science, SCielo, etc). Adicionalmente, pode-se acrescentar à estratégia de busca o delineamento de estudo de interesse. Sabe-se que estudos clínicos randomizados são o padrão ouro para a análise de eficácia de intervenções, entretanto algumas associações relacionadas à fatores de risco e evolução de patologias, estilo de vida e prevenção serão evidenciadas por estudos observacionais. Neste casos, é possível a condução de revisões sistemáticas e metanálises, desde que os grupos em questão sejam comparáveis e que sejam devidamente considerados os ajustes nas análises individuais para minimização de possíveis erros e vieses.

Após a busca de bibliografia, segue-se a revisão que selecionará os estudos com base em critérios pré-estabelecidos e registrados em um protocolo. Esta seleção de estudos deverá ser feita em dupla, por revisores independentes e caso haja discordância, um terceiro revisor independente definirá pela seleção do estudo. As causas de exclusão devem ser documentadas e citadas nos resultados como um dos princípios de transparência.

EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração de dados deverá ser feita em dupla por revisores independentes, para a minimização do erro. São registrados dados sobre a publicação como autores, periódico, ano, registro, patrocínio; sobre a população como fonte, tamanho, sócio demográficos, comorbidades, adesão entre outros; sobre a exposição como tipo de mensuração, validação, tempo, frequência, dose entre outros; sobre a análise como tipo de variável, teste, nível de significância, ajustes, intenção de tratar entre outros. Frequentemente, autores de estudos primários são contatados para esclarecimento e fornecimento de dados adicionais e estes contatos devem ser registrados e descritos nos resultados.

HETEROGENEIDADE

Um componente importante de revisões sistemáticas é a investigação de um efeito consistente entre os estudos. Estudos clínicos nem sempre serão conduzidos sob o mesmo protocolo e estudos observacionais envolvem contextos distintos uns dos outros. Além disso, diferentes populações, regiões geográficas, níveis socioeconômicos, comorbidades, gênero, idade, tempo e intensidade de exposição são exemplos comuns de causas de variações entre os resultados. O teste de homogeneidade avaliará em quanto os resultados diferem entre si além do que se espera pelo acaso. A esta variação excedente, dá-se o

nome de heterogeneidade. Caso a heterogeneidade seja considerada alta e não explicável, não se recomenda que a revisão sistemática seja acompanhada de metanálise.

ANÁLISE QUANTITATIVA

A análise quantitativa ou metanálise implica em recálculo dos efeitos individuais dos estudos a partir dos dados fornecidos nos grupos de cada estudo. Frequentemente, é necessária a imputação de variâncias e efeitos finais a partir de p-valores, tamanho amostral e testes T, entre outros. Segue-se daí a importância da fidedignidade e transparência dos dados publicados em estudos individuais.

Vários métodos são utilizados para o cálculo de medidas de efeito em metanálises. Em geral definidos pelo tipo de variável e pela heterogeneidade entre os estudos. O efeito fixo, parte da presunção de que há um efeito único entre os estudos uma vez que eles são homogêneos. O efeito aleatório assume que há mais de um efeito entre os estudos pois eles são heterogêneos entre si.

Para variáveis dicotômicas, onde se calcula os efeitos por Risco Relativo e Razão de Chances, podem ser usados como efeito fixo os métodos de Mantel-Haenszel e Peto; já para efeito aleatório o método DerSimonian e Laird é usado.

Para variáveis contínuas, o tamanho do efeito pode ser calculado pela diferença média ponderada quando os estudos apresentam resultados em mesma escala, ou a diferença média padronizada quando os estudos apresentam resultados em escalas diferentes. Em ambos os cálculos, poderá ser usado o efeito fixo ou aleatório para a combinação dos efeitos individuais.

A representação dos resultados individuais e combinados será feita numericamente e graficamente por meio dos forest-plots. Estes gráficos permitem a visualização do efeito e do intervalo de confiança das medidas de efeito individuais e combinados (por meio do diamante na última linha do gráfico).

Para a avaliação de estudos possivelmente não incluídos na análise, utiliza-se o gráfico de funil (funnel plot), onde há o cruzamento da medida de efeito de cada estudo e o tamanho de cada estudo. É comum a referência do gráfico de funil para a análise de viés de publicação, uma vez que estudos pequenos tendem a reportar resultados mais expressivos para aumentar a chance de publicação e estudos com resultados negativos tendem a não ser publicados. Entretanto, além de detectar possíveis estudos faltantes o gráfico de funil detecta distribuições anormais entre efeito e tamanho amostral, podendo justificar uma análise de sensibilidade com a inclusão e exclusão de estudos “estranhos” à distribuição dos demais.

AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE ESTUDOS

A análise de qualidade de estudos clínicos controlados é realizada com o auxílio da Ferramenta Cochrane de avaliação de viés⁹ e do checklist PRISMA¹⁰. Entre os critérios de avaliação estão os riscos de vieses de seleção, de desempenho, de aderência e de publicação seletiva. Para os estudos observacionais, a escala Newcastle-Ottawa¹¹ e o checklist MOOSE¹² auxiliam a avaliação de critérios como seleção dos participantes, a comparabilidade dos grupos de estudo, a apuração de resultados de interesse graus de ajustes para possíveis variáveis de confusão.

Os dados sobre qualidade serão utilizados para analisar a heterogeneidade possivelmente encontrada entre os estudos e para quantificar a força da evidência dos estudos reunidos.

ANÁLISE CRÍTICA DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Finalmente, para que o leitor faça uma análise crítica de um estudo de revisão sistemática, reproduz-se aqui algumas perguntas de Berwanger et col¹³:

A revisão sistemática delimita uma questão clínica focada (PICO)? Foi realizada uma estratégia de busca abrangente? Os critérios de inclusão e exclusão dos estudos foram definidos a priori? Os autores avaliaram a qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática? Os autores realizaram um processo de extração de dados padronizado e sem vieses? Os autores realizaram metanálise? Se SIM, qual foi a estimativa de efeito conjunto? Os achados foram precisos? Os resultados foram consistentes entre os diferentes estudos? Se NÃO, os autores exploraram potenciais causas de heterogeneidade? Os estudos da revisão incluem pacientes semelhantes ao meu? A intervenção em estudo está disponível no meu meio de trabalho? É de baixo risco de complicações e custo?

CONCLUSÃO

Revisões Sistemáticas e metanálises podem ser o padrão ouro em nível de evidência científica. Entretanto, este delineamento não está livre de erros e vieses. A fim de minimizá-los, cabe aos autores a elaboração de protocolos pré-definidos, adesão a guias internacionais de transparência e uso de checklists do tipo MOOSE, STROBE e PRISMA na elaboração de estudos primários e de revisão. Ao leitor, cabe a análise crítica de critérios quantitativos e qualitativos para a adequada interpretação destes estudos e aplicação dos mesmos na prática baseada em evidência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Egger M, Smith GD, Altman D: Systematic reviews in health care: meta-analysis in context: John Wiley & Sons; 2008.
2. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux P, Kleijnen J, Moher D: The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Medicine* 2009, 6(7):e1000100.
3. Higgins JP, Green S: Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, vol. 5: Wiley Online Library; 2008.
4. Altman DG, Simera I, Hoey J, Moher D, Schulz K: EQUATOR: reporting guidelines for health research. *Open Medicine* 2008, 2(2):e49.
5. Simpson R, Pearson K: Report on certain enteric fever inoculation statistics. *The British Medical Journal* 1904:1243-1246.
6. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986, 1(8478):397-402.
7. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 1988, 12(6 Suppl A):3A-13A.
8. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC: A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts: treatments for myocardial infarction. *JAMA* 1992, 268(2):240-248.
9. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA et al: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011, 343:d5928.
10. Juni P, Egger M: PRISMAic reporting of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2009, 374(9697):1221-1223.
11. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. In.; 2000.
12. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB: Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 2000, 283(15):2008-2012.
13. Berwanger O, Suzumura EA, Buehler AM, Oliveira JB: Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises. *Rev Bras Ter Intensiva* 2007, 19(4):475-480.