

Revisão Sistemática e Metanálise de Intervenções Terapêuticas: Como Melhor Entendê-las

Systematic Reviews and Meta-Analysis of Therapeutic Interventions: How to Better Understand Them?

RAPHAEL CÂMARA MEDEIROS PARENTE¹; EVANDRO DA SILVA FREIRE COUTINHO²;
MARCO AURÉLIO PINHO DE OLIVEIRA³; ROGER KELLER CELESTE⁴; PAULA DE HOLANDA MENDES⁵;
RICARDO BASSIL LASMAR⁶

¹ Doutor em Ginecologia pela UNIFESP (Reprodução Humana). Mestre em Epidemiologia pelo Instituto de Medicina Social da Universidade Estadual do Rio de Janeiro; ² Pesquisador titular da Escola Nacional de Saúde Pública (FIOCRUZ). Professor de Epidemiologia da UERJ. Membro do Corpo Editorial da Cochrane Library; ³ Doutor em Epidemiologia pelo IMS da UERJ. Professor e Chefe da Disciplina de Ginecologia da UERJ; ⁴ Doutor em Epidemiologia pelo IMS da UERJ. Ex-professor de Epidemiologia da UFF. Professor de Epidemiologia da ULBRA; ⁵ Mestre em Epidemiologia pelo IMS da UERJ; ⁶ Professor de Ginecologia da UFF. Doutor em Ginecologia pela UNESP.

RESUMO

Na última década, Era da Medicina Baseada em Evidências, o número de metanálises cresceu significativamente. A metanálise combina estatisticamente os resultados de vários estudos e estes são considerados o mais alto nível de evidência quando são combinados de forma apropriada os resultados de ensaios clínicos metodologicamente bem conduzidos. Resultados de uma metanálise podem não corresponder à realidade, pelo fato de depender da qualidade dos estudos nela inseridos, além de diferenças clínicas e metodológicas entre os estudos incluídos. A crescente popularidade de metanálises e de revisões sistemáticas faz com que seja necessário melhor compreendê-las. O objetivo deste artigo é fazer com que o leitor entenda como é realizada uma metanálise/revisão sistemática e que tenha melhores condições de interpretá-la. A melhor compreensão da terminologia adotada e dos conceitos envolvidos na sua produção pode ajudar o clínico a avaliar melhor a qualidade de uma metanálise e a real importância de seus resultados para um paciente específico.

Palavras-chave: Metanálise / Revisão Sistemática Ensaio Clínico.

Bras. J. Video-Sur, 2011, v. 4, n. 2: 065-071

INTRODUÇÃO

Medicina baseada em evidências é o processo sistemático de busca, avaliação da qualidade e aplicação dos resultados de pesquisas recentes, como base para decisões clínicas¹. Revisões sistemáticas buscam apresentar, de forma crítica e integrada, os resultados dos estudos existentes, obtidos de um processo claro e objetivo de busca e avaliação de pesquisas existentes sobre um dado tema; portanto, são a melhor evidência existente para tomada de decisões clínicas. Em virtude disso, não é surpreendente que o número de revisões sistemáticas e de metanálises venha crescendo de modo importante a partir da década de 1990. Uma pesquisa no *Medline*

mostrou que esta técnica cresceu 20 vezes entre 1989 e 1991. A mudança de filosofia trazida pela medicina baseada em evidências, aliada ao crescimento da produção na área biomédica, contribuiu de forma decisiva para esse aumento. Se em 1940 havia cerca de 2.300 revistas biomédicas, 50 anos depois esse número subiu para quase 25.000. Esses dados dão idéia do problema enfrentado pelos profissionais de saúde para acompanhar o conhecimento produzido e tomar decisões com base nesse conhecimento.

REVISÃO SISTEMÁTICA

Existem várias formas de se lidar com essa vasta bibliografia. Uma delas é a partir de revisões

narrativas. Entretanto, elas costumam ter objetivos diferentes das revisões sistemáticas. As revisões narrativas são amplas em termos de conteúdos, expressam opiniões pessoais e comentários sobre o estado da arte, selecionando estudos de forma subjetiva, sem critérios claros. O estilo dessas revisões caracteriza-se por seqüências de “quem disse o que?”, permeadas por uma bibliografia. A falta de critérios objetivos e a pouca integração dos resultados podem levar a conclusões equivocadas, se o objetivo de tais revisões for realizar um resumo de toda literatura existente.

Revisões sistemáticas, ao contrário, têm como foco a resposta de uma questão clínica específica, requerem a busca de estudos com seleção criteriosa, análise da qualidade dos estudos selecionados, avaliação de diferenças entre resultados de diferentes estudos e a síntese do resultado dos estudos de forma qualitativa no caso da revisão sistemática e quantitativa no caso da metanálise, como será explicitado adiante. Uma revisão sistemática é chamada de metanálise quando faz uso de técnicas estatísticas para combinar os dados dos diferentes estudos.

As revisões sistemáticas/metanálise têm origem na astronomia, passando pela agricultura, pedagogia, cujos métodos de síntese numérica de resultados foram desenvolvidos por estatísticos como R.A Fisher, L. Tippett, K. Pearson, E.S. Pearson, F. Yates, W.G. Cochran (2). Ainda que no início do século XX Karl Pearson tenha publicado uma síntese de resultados de estudos sobre a eficácia da vacina contra febre tifóide em soldados, a metanálise só ganhou expressão no campo médico a partir do estudo de Thomas Chalmers e Joseph Lau, sobre a eficácia da estreptoquinase para reduzir a mortalidade de pacientes com infarto agudo do miocárdio. Essa tendência ganhou fôlego com a criação, em 1992, da *Cochrane Centre* em Oxford, na Inglaterra, com o objetivo de preparar, manter e disseminar revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados.

Etapas da revisão sistemática

Qualquer revisão sistemática/metanálise deve ser precedida de um protocolo em que a estratégia a ser empregada deve ser especificada. As etapas de uma revisão sistemática/metanálise são apresentadas na figura 1. Perguntas claramente formuladas, juntamente com critérios claros de inclusão e exclusão de estudos, são imprescindíveis para o processo de identificação dos estudos pertinentes para a revisão/metanálise. É preciso ter clareza quanto às caracte-

rísticas da população para a qual se pretende responder a pergunta inicial, da exposição que se deseja investigar, assim como do desfecho que se quer mensurar. Cabe ainda definir quais os tipos de estudos que serão incluídos (ex: ensaios clínicos controlados, estudos caso-controle, estudos de coortes). Idealmente, uma revisão sistemática sobre procedimentos terapêuticos ou preventivos deve incluir apenas ensaios clínicos controlados.

Pergunta: Objetiva e operacionalizada de modo a ser testada.

Ex: A terapia hormonal melhora a osteopenia de mulheres na pós-menopausa?

Participantes: Caracterizar a população quanto ao sexo, faixa etária, características clínicas (quando for o caso). Por exemplo, mulheres no período pós-menopausa imediato, independentemente do estrato social, sem osteoporose. Definir o grau de osteoporose aceito na pesquisa.

Intervenção: Especificar qualquer hormônio ou um tipo específico.

Desfecho: Especificar como a melhora da osteopenia será definida, mensurada.

Tipo de estudo: Por exemplo, somente ensaios clínicos controlados.

Segue-se então a fase de identificação dos estudos pertinentes. Restringir a busca ao *Medline* pode levar à ocorrência de distorções no resultado da revisão sistemática, dependendo do tema que se quer investigar. Há diversas bases de estudos para problemas específicos como o câncer, a atenção não-farmacológica aos doentes mentais, os transtornos de estresse pós-traumático, para citar alguns exemplos. Por outro lado, sabe-se que estudos com resultados negativos têm menos probabilidade de serem publicados, sobretudo nas grandes revistas indexadas, o que pode levar a um erro denominado viés de publicação. No caso de intervenções terapêuticas, o viés de publicação leva à detecção de eficácias inexistentes ou ao exagero na magnitude dessa eficácia.

Uma forma de minimizar o risco desse viés é expandir a busca para revistas não indexadas, anais de congressos, consulta a especialistas e pesquisa em *sites* de registro de ensaios clínicos, como aqueles presentes no endereço www.york.ac.uk/inst/crd/revs.htm.

Outro erro importante a ser evitado é a exclusão de artigos escritos em idiomas menos usuais. Sabe-se que estudos que mostraram resultados favoráveis às intervenções testadas costumam ser

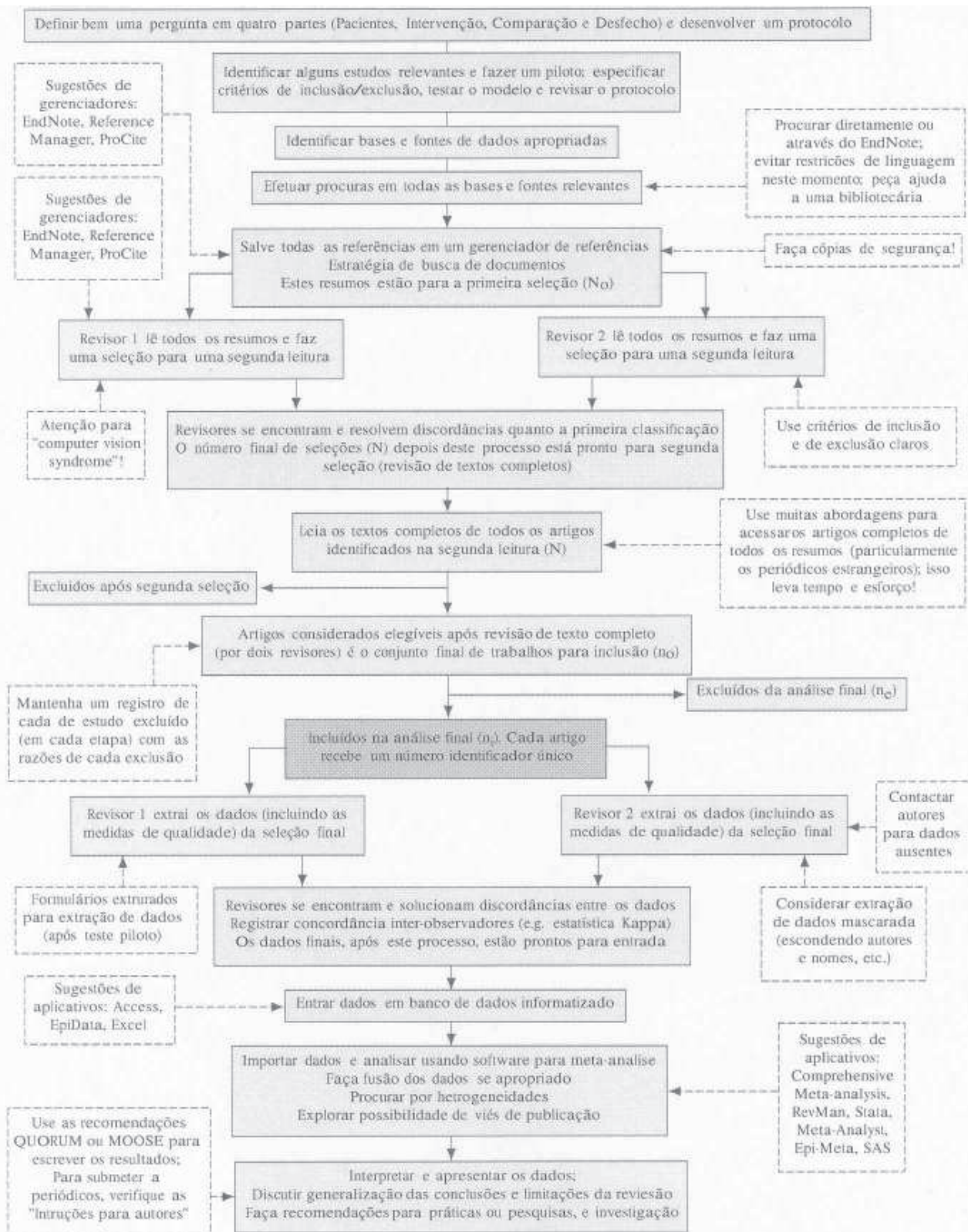


Figura 1 - Etapas de uma revisão sistemática.

Madhukar Pai, Michael McCulloch, Jack Colford. Systematic Reviews Group, UC Berkeley, 2002 [madhupai@uclink.berkeley.edu]

Traduzido para português por: Pedro Emmanuel A. A. do Brasil; Mestrando - IMS/UERJ, 2004 (pemmanuel@ig.com.br)

Disponível no site: http://www.medepi.net/meta/guidelines/Berkeley_Systematic_Reviews_Road_Map_V22_Versao_Brasileira.pdf

publicados em inglês. Portanto, mesmo que não se possa traduzir artigos publicados, por exemplo, em alemão ou japonês, estes devem ser identificados na busca para que depois se avalie o possível impacto da sua exclusão sobre as conclusões da revisão.

Terminada a busca, o processo de seleção dos estudos começa com a avaliação dos títulos e resumos, quanto ao preenchimento dos critérios de inclusão. Nesta etapa, é importante, apesar de difícil, que os avaliadores sejam mascarados (“cegos”) quanto à origem dos trabalhos. Desta forma, há chance de um trabalho ser incluído ou excluído apenas porque o avaliador já conhece o grupo ou porque o trabalho foi publicado em determinada revista. O uso de dois pesquisadores na leitura desses resumos pode reduzir o risco de não se detectarem artigos de interesse. A partir daí, devem ser obtidas cópias integrais dos trabalhos que estiverem de acordo com tais critérios ou sobre os quais exista dúvida sobre a pertinência para a revisão. É possível que estudos ainda sejam excluídos nessa etapa, devendo-se registrar o motivo dessa decisão. O processo de seleção deve ser documentado, preferencialmente num fluxograma. A Figura 2 apresenta o modelo proposto pelo “*Quality of Reporting of Meta-analyses Group- QUOROM*”³, com a documentação de quantos estudos foram excluídos em cada passo da seleção e o motivo desta exclusão. No caso de estudos observacionais, uma proposta de apresentação semelhante foi feita pelo “*Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology Group- MOOSE*”⁴.

Os estudos selecionados deverão ser avaliados quanto à qualidade metodológica, segundo critérios estabelecidos no protocolo. Uma lista de 22 critérios usados para descrever a qualidade dos ensaios clínicos randomizados é descrita pelo *Consolidated Standards of Reporting Trials Grup-CONSORT*⁵. Sugere-se que dois pesquisadores estejam envolvidos nessa fase, assim como na etapa posterior - a extração da informação.

METANÁLISE: SÍNTESE QUANTITATIVA DOS RESULTADOS

Medidas-sumário e forest plot

Se os estudos são homogêneos, pode-se combinar seus resultados para obter uma medida-sumário. Essa medida aumenta o poder estatístico e a pre-

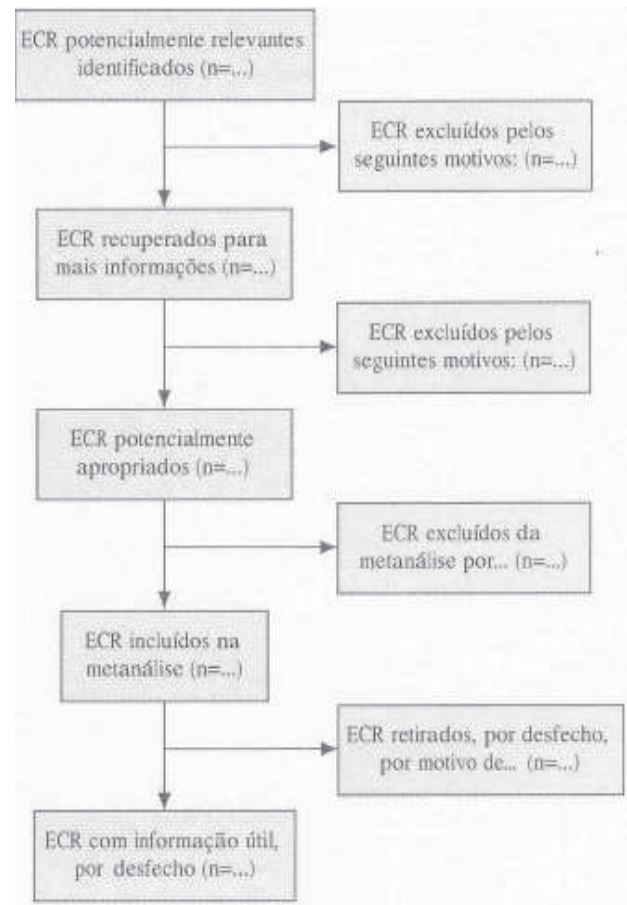


Figura 2 - Fluxograma com os estágios de uma metanálise de ensaios clínicos, proposto pelo QUOROM (3).

cisão das estimativas, a partir do aumento do tamanho amostral alcançado com a combinação dos diversos estudos. No entanto, as técnicas estatísticas não são capazes de corrigir vieses no processo da revisão. Se a matéria-prima não é de boa qualidade, o resultado não é válido.

A medida-sumário é obtida a partir de uma média ponderada dos resultados dos vários estudos, na qual os pesos são o inverso e suas variâncias. Em outras palavras, os estudos com mais precisão (maior tamanho amostral) recebem maior peso na estimativa combinada. Um dos métodos mais comumente usados para esse fim é o de Mantel-Haenszel.

Na Figura 3 construiu-se um gráfico (*forest plot*) com dados de uma metanálise conduzida por

^a Capacidade do teste estatístico em detectar um efeito da intervenção quando esta difere do grupo-controle.

Roberts e Dalziel⁶ sobre a eficácia dos corticosteróides para acelerar a maturação pulmonar fetal em mulheres com risco de parto. Com pequenas variações, esses gráficos contêm os seguintes elementos:

a) Cada linha representa um estudo, sendo a estimativa do seu risco relativo (RR)^b apresentada por um pequeno quadrado. A linha horizontal que corta o quadrado é o intervalo de confiança de 95%^c. Observa-se que, em 13 dos 18 estudos, o intervalo de confiança inclui o valor nulo (risco relativo = 1), sendo esses estudos considerados inconclusivos.

b) O pequeno losango na parte inferior representa a medida-sumário. No caso da Figura 3, o risco relativo (RR) combinado foi de 0,69, o que signi-

fica redução (eficácia) de 31%^d do risco de óbito neonatal no grupo cuja gestante fez uso de corticosteróide, na comparação com o grupo-controle. O intervalo de confiança de 95% desse RR (0,58-0,81, $p < 0,01$) não inclui o valor nulo. Pode-se concluir que o uso pré-natal de corticosteróides em gestantes reduz o risco de parto prematuro em 31%, e que a probabilidade desse achado ser devido ao acaso é menor que 5%.

Os quadrados assinalando os RR de cada estudo apresentam tamanhos diferentes, sendo que o peso recebido pelos estudos na estimativa do RR combinado é proporcional à área do quadrado. O peso relativo de cada estudo aparece na coluna à direita do gráfico.

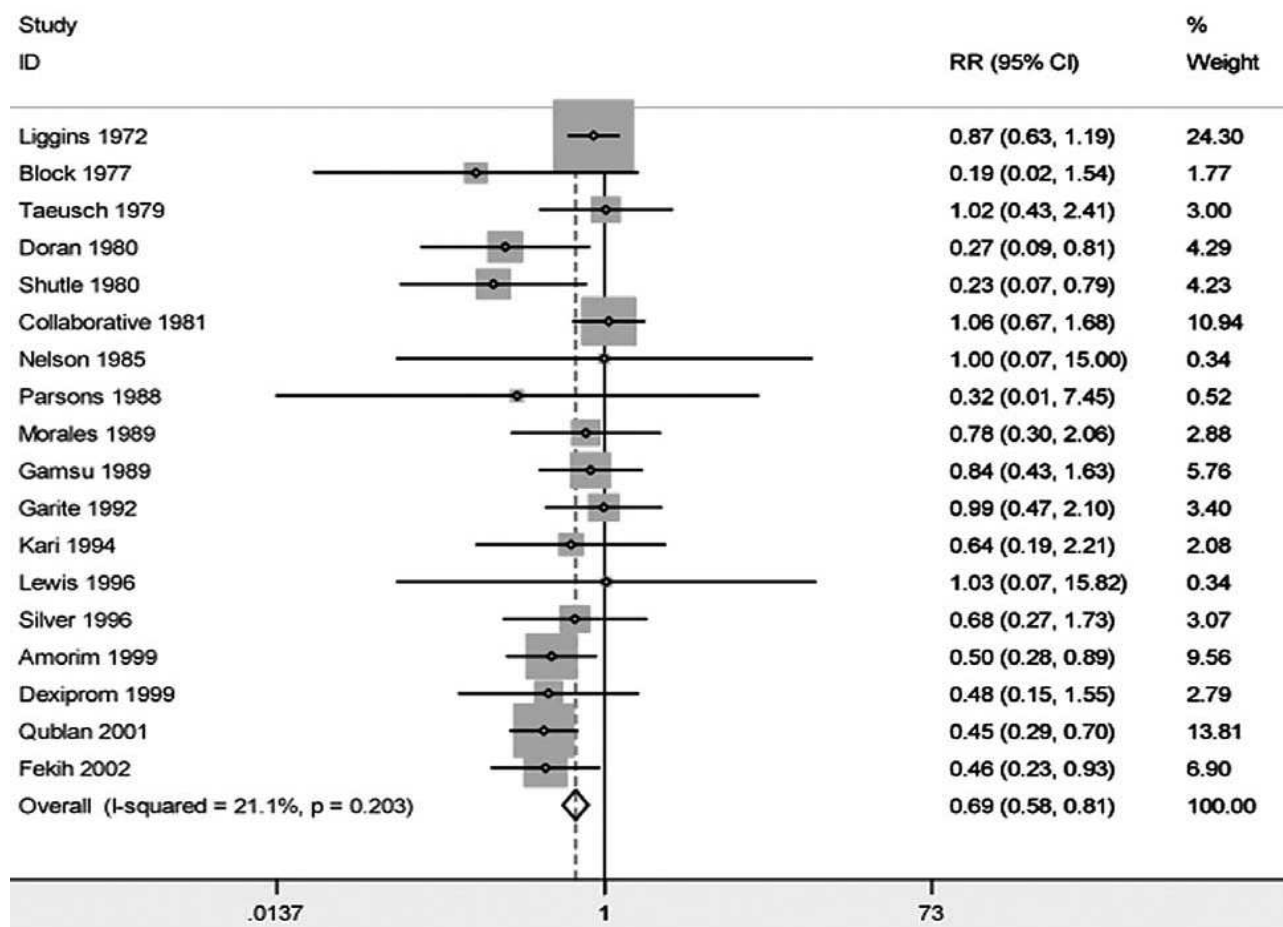


Figura 3 - Forest plot com ensaios clínicos comparando os riscos relativos para óbito neonatal de prematuros em grávidas que fizeram uso de corticosteróides e de placebo. Gráfico produzido com o comando metan (efeitos fixos) do programa Stata 9.0, a partir de dados brutos apresentados em Roberts e Dalziel⁶.

^b Risco de óbito neonatal no grupo de mães que receberam corticóide dividido pelo risco de óbito neonatal no grupo de mães que receberam placebo. O RR é igual a 1 quando não há diferença entre os dois grupos que estão sendo comparados.

^c Faixa de valores que inclui, com 95% de confiança, o valor do RR caso todos os indivíduos, e não apenas uma amostra, tivessem sido estudados.

^d Eficácia = $(1 - 0,69) \times 100$.

Avaliando a heterogeneidade

É comum que os estudos selecionados apresentem resultados inconsistentes. O fato de que a diferença entre eles supera o que seria esperado pelo acaso é definida como heterogeneidade estatística. Tal heterogeneidade reflete distinções entre os estudos, no que se refere a aspectos do desenho, que incluem diferenças na população estudada, na forma de mensuração da intervenção ou do desfecho, na qualidade metodológica dos estudos, entre outros⁴. Nesse caso, não faz sentido apenas obter uma medida combinada, mas deve-se investigar os motivos desta inconsistência.

Thompson⁷ exemplifica esta situação com estudos sobre o efeito do uso de escleroterapia endoscópica de varizes esofágicas na redução da mortalidade de pacientes com cirrose hepática e da eficácia da redução do colesterol sérico na mortalidade por doença coronariana isquêmica. No caso da primeira metanálise, a heterogeneidade dos resultados pode ser atribuída às diferenças entre os estudos quanto à gravidade da doença de base (cirrose hepática), à técnica de endoscopia usada (intervenção), ao manejo das intercorrências e à duração do acompanhamento dos pacientes.

Duas estratégias para investigar os fatores ligados à heterogeneidade são: a análise de subgrupos e a meta-regressão. No caso da primeira, os estudos são subdivididos nos estratos da variável que se suspeita esteja causando a heterogeneidade. No caso da escleroterapia endoscópica, os estudos poderiam ser analisados separadamente, segundo a gravidade da doença de base, para formar grupos mais homogêneos. Esse procedimento demanda elevado número de pesquisas.

A meta-regressão é uma generalização da análise de subgrupos, que examina a relação entre os níveis de uma característica do estudo (ex: duração, dose, gravidade da doença, idade média do grupo) e a variação na medida de efeito (ex: risco relativo, diferença de risco, diferença de médias) dos trabalhos⁷. Sua implementação necessita que se faça uso de modelos multivariados, o que foge do escopo desse artigo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a metanálise de ensaios clínicos tenha alcançado alto grau de aceitação na literatura clínica e estatística, alguns autores têm feito críticas sistemáticas ao seu uso em geral ou, mais especificamente, quando aplicada a estudos não-experimentais. A leitura desses artigos revela que grande parte das críticas está focalizada em aspectos metodológicos inerentes aos desenhos dos estudos sobre os quais a metanálise se constrói, sobre violações dos seus princípios metodológicos básicos ou sobre procedimentos metodológicos considerados inadequados em metanálise. Por exemplo, não é correto afirmar que a metanálise não considera a qualidade dos estudos ou a heterogeneidade entre os resultados deles, misturando “laranjas e maçãs”. A qualidade é freqüentemente considerada tanto no processo de inclusão/exclusão de estudos quanto na avaliação dos seus possíveis impactos na conclusão.

Quanto à heterogeneidade, diversos artigos sobre metanálise têm chamado a atenção para a necessidade de se procurarem explicações para as inconsistências entre pesquisas e não se calcular medidas-sumário a partir da combinação de resultados heterogêneos. Para Liberati⁸, esse tipo de crítica decorre de uma visão distorcida que considera a metanálise uma simples combinação estatística de dados.

Tudo o que foi dito anteriormente não isenta a metanálise de uma série de problemas. Pelo fato dela ser feita sempre depois que os dados já foram coletados, ela é suscetível aos vieses de pesquisa retrospectiva. É comum que metanálises sobre o mesmo tema encontrem resultados distintos.

Apesar das críticas, a metanálise tem sido considerada por muitos autores uma das mais importantes inovações na metodologia da pesquisa clínica. Movimentos mais recentes têm incorporado o conhecimento produzido pelas revisões sistemáticas/metanálise. É o caso da medicina baseada em evidências e, mais recentemente, a saúde pública baseada em evidências. É neste contexto que Liberati^{8,9} lembra aos críticos desta metodologia que a única alternativa às revisões sistemáticas é efetuar revisões não-sistemáticas, cuja subjetividade e falta de critérios bem definidos são um terreno fértil para conclusões de pouca aplicação prática, ou mesmo erradas.

ABSTRACT

In the past decade, the Era of Evidence-Based Medicine, the number of meta-analysis dramatically increased. Meta-analyses statistically combine the results of multiple studies and are considered to be the highest level of evidence when the results of high-quality randomized trials are combined in an appropriate way. Results from a meta-analysis may not correspond to reality because of the large variation in the quality of the studies that have been pooled, and clinical and methodological differences among the included studies. The growing popularity of systematic reviews and meta-analyses has made it important to better understand them. The objective of this article is to help the reader comprehend how a systematic review and meta-analysis is carried out and to be better able to interpret them. We explain some important aspects of conducting a meta-analysis. A better understanding of the basic terminology and the concepts involved in generating a systematic review and meta-analysis may help the clinician better evaluate the quality of a meta-analysis and the real importance of its findings for a specific patient.

Key words: Meta-analysis, Systematic Review, Clinical Trial.

LEITURAS SUPLEMENTARES

1. Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ*. 1995 Apr 29;310 (6987):1122-6.
2. Olkin I. Statistical and theoretical considerations in meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 1995 Jan;48(1):133-46; discussion 47.
3. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999 Nov 27;354(9193):1896-900.
4. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group*. *Jama*. 2000 Apr 19;283(15):2008-12.
5. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2001 Apr 17;134(8):663-94.
6. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004454.
7. Thompson SG, Higgins JP. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med*. 2002 Jun 15;21(11):1559-73.
8. Liberati A. "Meta-analysis: statistical alchemy for the 21st century": discussion. A plea for a more balanced view of meta-analysis and systematic overviews of the effect of health care interventions. *J Clin Epidemiol*. 1995 Jan;48(1):81-6.
9. Coutinho, ESF. Metanálise. In: Roberto Medronho; Diana Mahul de Carvalho, Katia Vergetti Bloch, Ronir Raggio Luiz, Guilherme Werneck. (Org.). *Epidemiologia*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2006. p. 447-56.

Endereço para Correspondência:

MARCO AURELIO PINHO DE OLIVEIRA
Rua Coelho Neto, 55 / 201
Tel.: (21) 9987-5843
E-mail: maurelio@infolink.com.br