

Capítulo 9

Estudos sobre Experimento Clínico Revisão Sistemática

9.1. Introdução

Comparação entre diferentes estudos clínicos, com o objetivo de chegar a uma síntese de conhecimento, é prática médica antiga, chamada revisão da literatura. É geralmente apresentada sob a forma narrativa e durante várias décadas este foi o método de sumarizar o conhecimento obtido através da pesquisa clínica em áreas como epidemiologia, diagnóstico, prognóstico e tratamento, de várias doenças.

No entanto, este tipo de revisão é considerado incompleto e pouco preciso devido à ausência de uma busca estruturada e reprodutível dos artigos, na seleção tendenciosa destes artigos e da ausência da análise formal da qualidade de cada um deles, além de fornecer apenas um resumo qualitativo ⁽¹⁾.

Devido ao acentuado aumento do número de publicações nos últimos anos, tornou-se imperativa a realização de síntese do conhecimento adquirido e, então, uma nova tecnologia foi introduzida com o nome de revisão sistemática. Ela baseia-se na adoção de estratégias objetivas e reprodutíveis de recuperação dos estudos considerados relevantes, sua avaliação crítica e síntese dos seus resultados. O tratamento quantitativo da integração e análise dos dados é denominada metanálise ⁽²⁾.

Revisão sistemática, segundo Deeks ⁽³⁾, é aquela revisão baseada numa busca rigorosa e ampla da literatura sendo que os métodos e critérios usados para localizar, selecionar, avaliar e sintetizar as informações científicas são pré-definidos e relatados explicitamente.

9.2 Tipos de revisão sistemática

Existem vários tipos de revisão sistemática com diferentes indicações e graus de complexidade ⁽³⁾.

I) Revisão bibliográfica ou qualitativa:

Neste tipo de estudo, apesar do rigor na recuperação dos artigos e na correta descrição dos métodos empregados, não é possível uma síntese formal e quantitativa dos resultados. É a única revisão factível, quando os grupos de pacientes e/ou os resultados apresentam grande variabilidade inter-estudos.

Apesar de ser considerada a forma mais simples de revisão sistemática é utilizada para fornecer uma orientação geral sendo usada em temas mais complexos.

II) Revisão metodológica:

São revisões sobre a metodologia usada nos artigos científicos, não se importando com seus resultados. Na prática são estudos visando à revisão do desenho dos experimentos clínicos utilizados para avaliar uma determinada intervenção ou à revisão da aplicação de um específico método de análise.

A revisão metodológica é muito importante na detecção de deficiências na qualidade da pesquisa em determinado tema.

III) Revisão exploratória:

São revisões com ênfase em fatores que possam modificar a eficácia de um tratamento. Aqui o objetivo é procurar relações entre resultados de diversos experimentos ou diferenças em cenários, tipos de pacientes incluídos, intervenções (como, por exemplo, dosagens diferentes dos medicamentos utilizados) ou variáveis de resultado.

São estudos que requerem a inclusão de grande número de experimentos, são muito complexos e se utilizam de métodos estatísticos especiais denominados meta-regressão para testar associações.

IV) Revisão sistemática de resultados:

É o tipo de revisão sistemática mais comumente utilizada na prática clínica e seus principais elementos são a rigorosa recuperação de artigos relevantes, a descrição pormenorizada de todos os procedimentos utilizados e tratamento numérico dos dados através de métodos estatísticos denominados de metanálise.

Este tipo de revisão inclui estudos sobre testes diagnósticos, sobre prognóstico, métodos preventivos e intervenções terapêuticas, sendo, às vezes, também, chamada de revisão sistemática de intervenção.

Produz conclusões de grande poder estatístico e acentuado valor clínico.

O desenvolvimento do nosso tema nos itens subseqüentes diz respeito à revisão sistemática de resultados.

9.3 Revisão de Resultados

A revisão sistemática de resultados tornou-se uma ferramenta tão poderosa na síntese do conhecimento médico, que um número impressionante de estudos tem sido publicado a cada ano. Estima-se que cerca de 2.500 novas revisões, escritas em inglês, são indexadas anualmente no Medline⁽⁴⁾.

Devido às evidências de grande variabilidade na qualidade dos estudos publicados, um conjunto de normas foi desenvolvido em 1999 sob o nome de QUOROM (*quality of reporting of meta-analysis*) para servir de guia para autores interessados em publicar uma revisão sistemática.

Em 2005 ficou evidente que estas normas necessitavam de revisão e ampliação e, em 2009, foi publicada uma atualização sob o nome de PRISMA (*preferred reporting items for systematic review and meta-analysis*)⁽⁴⁾. Embora os autores deixem claro que não se trata de uma ferramenta de avaliação de qualidade, toda revisão sistemática para ser considerada de boa qualidade deve conter os 27 itens descritos naquela declaração, bem como seguir as recomendações estabelecidas em cada um dos referidos itens. Aos colegas interessados em aprofundar-se no tema recomendamos a leitura do texto original⁽⁴⁾.

Na prática preferimos a abordagem sugerida por Deeks⁽³⁾ que descreve as principais etapas metodológicas utilizadas e que servem de orientação para a sua avaliação crítica. Estas etapas estão descritas no quadro 9.1.

QUADRO 9.1 - Etapas metodológicas na revisão sistemática

1. Definir, com clareza, a questão a ser pesquisada.
2. Definir critérios da inclusão que possam identificar todos os estudos que avaliaram a questão proposta.
3. Escrever um protocolo com todos os procedimentos e métodos a serem usados na revisão.
4. Proceder à busca rigorosa de todos os experimentos relevantes, publicados ou não.
5. Rever os artigos recuperados para avaliar se preenchem os critérios de inclusão.
6. Avaliar a qualidade dos artigos e a possibilidade de viés.
7. Extrair dados de cada estudo e produzir valores síntese.
8. Proceder à combinação estatística dos dados dos diferentes estudos.
9. Investigar a robustez dos resultados através de gráficos e testes estatísticos.
10. Interpretar os resultados

Os erros mais comuns devem-se ao fato da revisão ser um estudo retrospectivo, ou seja, o conhecimento prévio dos resultados pode influenciar no planejamento e na seleção dos estudos a serem incluídos, a seleção tendenciosa de publicações (*publication bias*) que privilegia aquelas com resultados positivos e, por último, a variabilidade entre os diferentes trabalhos.

No entanto, cada uma das etapas descritas no quadro 9.1 pode conter fontes de erros e abordaremos cada um destes itens de forma a auxiliar o leitor na avaliação da qualidade das revisões sistemáticas.

I) Definição da questão:

Uma revisão sistemática de boa qualidade baseia-se numa questão clínica bem formulada e passível de ser respondida. O tipo de questão é que define todos os passos subsequentes.

Segundo Counsell ⁽⁵⁾, uma boa questão clínica deve conter quatro componentes básicos:

- 1º) Caracterização do tipo de paciente envolvido;
- 2º) Definição do tipo de exposição que a pessoa é submetida (por exemplo, fator de risco, fator prognóstico, teste diagnóstico ou intervenção terapêutica);
- 3º) Relato do tipo de controle com o qual a exposição está sendo comparada;
- 4º) Determinação do tipo de resultado a ser avaliado.

A questão deve ser formulada da forma mais concisa e clara possível, tomando-se o cuidado de torná-la suficientemente específica para ser passível de manejo e a mais ampla possível para ter utilidade clínica.

II) Critérios de Inclusão:

Revisão sistemática deve sempre ser baseada na melhor evidência disponível, o que significa que os estudos incluídos devem fornecer respostas à questão formulada da maneira mais precisa possível.

Sob este ponto de vista, revisões sobre intervenções terapêuticas ou prevenção devem incluir experimentos clínicos randomizados, e sempre que for possível, duplo-cegos. Por outro lado, revisões sobre testes diagnósticos devem incluir estudos que comparem, de forma independente, o teste em estudo com um padrão-ouro bem estabelecido; quando a revisão for sobre prognóstico, o ideal é a inclusão de estudos do tipo coorte no qual os pacientes se encontram em momentos similares da história natural da doença; na revisão sobre fatores de risco os estudos a serem selecionados podem ser coorte ou caso-controle⁽⁵⁾.

No entanto, em situações onde a melhor evidência não estiver disponível e a questão proposta for considerada relevante, deve-se avaliar a inclusão de estudos com níveis menores de evidência.

Alem destes critérios básicos, devem ser considerados apenas os estudos que apresentarem condição de responder os quatro componentes básicos da questão formulada, conforme já visto anteriormente.

Uma revisão sistemática para ser considerada de boa qualidade deve conter uma descrição pormenorizada dos critérios de inclusão e características dos estudos incluídos.

III) Protocolo:

Todos os artigos incluídos em uma revisão sistemática devem estar descritos no protocolo que, na realidade, é o manual de operações do estudo.

O protocolo deve iniciar-se com a questão formulada e depois deve descrever, com minúcias, os objetivos, um quadro geral do conhecimento sobre a questão, as estratégias para recuperação e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, bem como a extração dos dados, os métodos de análise e a forma de descrição das conclusões⁽⁶⁾.

O protocolo é um documento que fornece aos autores uma fonte de consulta e guia na resolução de conflitos. Serve, ainda, para identificar qual trabalho será feito, por quem, de qual maneira, quando e por qual razão, facilitando, portanto a comunicação entre os autores⁽⁷⁾.

Uma revisão sistemática de boa qualidade assinala, na sua secção de metodologia, que o protocolo foi elaborado previamente e como ele foi conduzido.

IV) Recuperação dos estudos:

A recuperação dos estudos científicos a serem incluídos na revisão sistemática deve ser suficientemente ampla para incluir toda a literatura pertinente à questão formulada seja ela publicada ou não.

Para que a revisão sistemática possa ser considerada de boa qualidade a extensão da busca e as fontes utilizadas devem ser explicitamente citadas.

Consultas no MEDLINE através de várias fontes, sendo a mais citada o PUBMED (www.ncbi.nih.gov/pubmed), e especificamente, na área de oncologia, o CANCERLIT (www.cancer.gov/search/cancer_literature), são fundamentais para a recuperação de estudos relevantes.

Duas importantes bases de dados, com registros de experimentos clínicos, são o Instituto Nacional do Câncer do EEUU através do site www.cancer.gov/search/searchclinicaltrials.aspx e a Cochrane Collaboration (www.thecochranelibrary.com) que, em junho/2011, continha cerca de 500.000 experimentos clínicos registrados,

A recuperação de estudos não publicados é mais difícil, mas uma estratégia deve ser claramente delineada para se evitar o viés de publicação, ou seja, a tendência existente na literatura médica de publicar-se apenas os estudos com resultados positivos^(5,8).

Vários testes estatísticos foram desenvolvidos para se avaliar a possibilidade de viés de publicação, sendo mais citado o gráfico do funil invertido cujo estudo mais aprofundado foge ao escopo deste texto⁽⁹⁾.

De um modo geral o impacto do viés de publicação é maior quando a revisão sistemática contém apenas estudos com pequeno número de pacientes.

V) Avaliação dos critérios de inclusão:

Após a recuperação dos estudos que tenham preenchido os requisitos inicialmente definidos, os artigos devem ser revistos para se avaliar se os critérios de inclusão efetivamente realizados em cada um deles correspondem àqueles previamente determinados.

VI) Avaliação da qualidade dos estudos:

Avaliar a qualidade dos estudos incluídos em uma visão sistemática é parte fundamental do seu planejamento e responsável direto pela robustez dos seus resultados. Revisão sistemática de artigos inadequados e contendo vieses resultará em conclusão final de validade incerta⁽³⁾.

Como a busca pelos artigos deve ser a mais ampla possível, certamente serão recuperados estudos não relevantes.

A revisão sistemática deve descrever, em primeiro lugar, os critérios da inclusão e exclusão de cada estudo que foi recuperado. É recomendado que cada revisão inclua o fluxograma descrito por Liberati *et al*⁽⁴⁾ e reproduzido na figura 9.1.

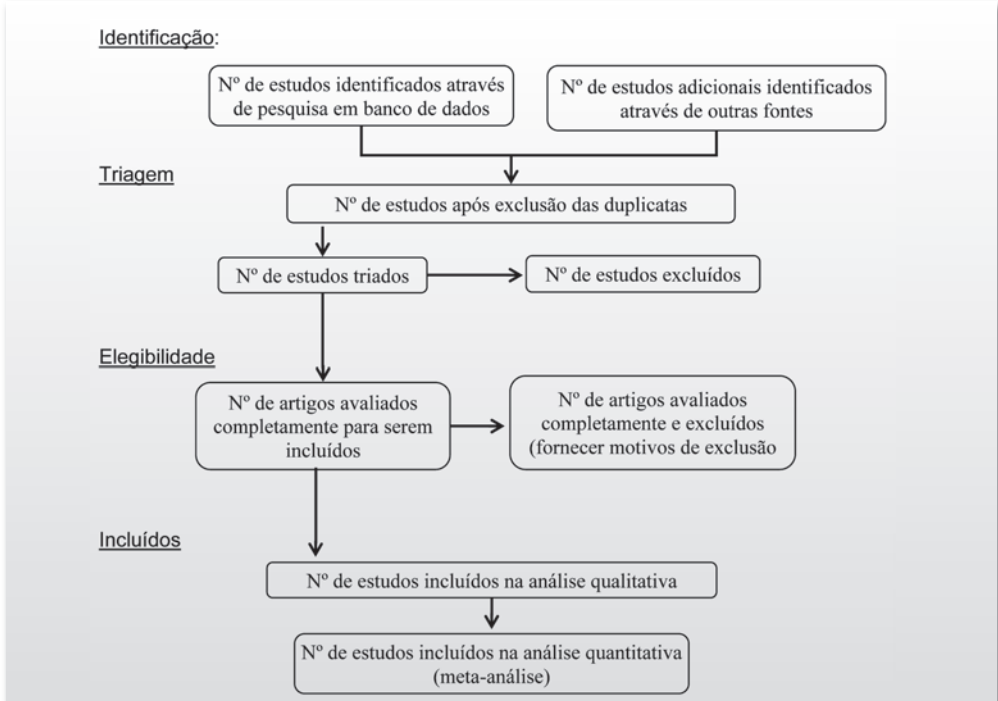


FIGURA 9.1 - Fluxograma da recuperação de estudos na revisão sistemática

Na prática os itens 3.1, 3.2 e 3.3 do quadro 9.1 referem-se ao planejamento prévio da revisão sistemática.

Os itens 3.4, 3.5 e 3.6 referem-se à avaliação inicial dos artigos passíveis de serem incluídos na revisão, e um resumo dos resultados destes procedimentos está contido no fluxograma descrito na figura 9.1.

Uma vez cumprida esta etapa, deve-se proceder à avaliação da qualidade técnica de cada estudo.

Existem vários métodos descritos que vão desde uma abordagem mais simples com o uso de poucos itens de definição da característica do desenho do estudo, ou um sistema mais completo que inclui a elaboração de uma lista de verificação mais ampla, até o uso de escalas quantitativas que fornecem escores para a qualidade dos estudos individuais⁽⁷⁾. A Cochrane Collaboration, no entanto, em seu livro-texto básico, não recomenda esta última abordagem por carecer de valor científico comprovado⁽¹⁰⁾.

A maioria dos autores recomenda que uma lista de verificação seja confeccionada para cada revisão, de acordo com o tema a ser abordado e em conformidade com a questão que foi formulada. Deve, contudo, seguir o formato denominado PICO (*patient-intervention-comparisons-outcome*) onde cada um destes itens deve ser descrito em detalhes e com clareza⁽²⁾. Djulbegovic⁽²⁾ chama a atenção para a descrição detalhada, em cada artigo selecionado, dos critérios de randomização e de exclusão de pacientes e do uso de co-intervenções, que acrescentam fator de confusão; é, também, de fundamental importância o uso de controles apropriados à intervenção.

9.4 Metanálise

Os itens 7, 8, 9, e 10 do quadro 9.1 serão estudados sob o título de metanálise.

Como vimos na introdução ao tema, o termo metanálise aplica-se aos métodos estatísticos, quantitativos, para a extração e integração de valores-síntese de cada estudo contido em uma revisão sistemática, bem como o sumário final destes resultados individuais.

Para simplificar dividiremos esta seção em cinco subtítulos:

I) Valores-síntese de cada estudo:

Este é um passo fundamental na publicação de uma revisão sistemática e garante que cada paciente incluído seja comparado apenas com outros pacientes dentro do mesmo estudo. Variações, mesmo mínimas, nas diferentes populações incluídas ou nos tratamentos administrados, podem produzir heterogeneidade, se os pacientes forem comparados entre os diferentes estudos.

Para evitar estas causas de incerteza, são calculados um valor-síntese para o efeito da intervenção e a sua media ponderada ou sua variância.

Os valores-síntese mais utilizados podem ser divididos em três subgrupos: para eventos dicotômicos são usados a razão das chances (*odds ratio*), o risco relativo e a diferença de riscos e que podem ser descritos em uma tabela 2X2; para curvas de sobrevivência usa-se a razão de riscos (*hazard ratio*); para variáveis contínuas usa-se a diferença entre médias⁽³⁾.

Para melhor entendimento do primeiro subgrupo, reveremos os conceitos já descritos no capítulo 3, através da tabela 9.1.

Tabela 9.1 - Cálculo de valores-sínteses usados em metanálise

1- Tabela 2x2:				
	Subgrupo	Tratamento (ou exposição)	Controle (ou não-exposição)	Total
	Evento	a	b	a+b
	Não-evento	c	d	c+d
	Total	a+c	b+d	N

2- Chance

2.1) de ocorrência do evento no grupo tratamento = a/c
 2.2) ocorrência do evento no grupo controle = b/d
 2.3) razão das chances ("odds ratio") = $\left(\frac{a}{c}\right) \div \left(\frac{b}{d}\right) = \frac{ad}{bc}$

3- Risco

3.1) de ocorrência do evento no grupo tratamento = $a/a+c$
 3.2) de ocorrência do evento no grupo controle = $b/b+d$
 3.3) risco relativo: $\left[\frac{a}{a+c}\right] \div \left[\frac{b}{b+d}\right] = \frac{a(b+d)}{b} \cdot (a+c)$

Como descrito na tabela acima, a razão das chances é a razão entre a chance de ocorrência do evento com a intervenção e a chance dele ocorrer sem a intervenção.

Se a intervenção for eficaz em reduzir a chance de ocorrência do evento, a razão das chances será menor do que 1,0.

Risco relativo é o risco de ocorrência do evento após a intervenção dividido pelo risco dele ocorrer sem a intervenção.

Se o risco relativo for menor do que 1,0, conclui-se que a intervenção reduziu o risco e se for maior do que 1,0 que aumentou o risco.

A definição de qual valor-síntese deve ser utilizado, vai depender do tipo de dados. De um modo geral, a razão das chances é mais fácil de calcular e quando os eventos são raros (<20%) ela é similar ao risco relativo⁽¹¹⁾. No entanto, quando os eventos são mais frequentes, a razão das chances exagera o efeito terapêutico em relação ao risco relativo e não deve ser usada⁽³⁾.

Risco relativo não pode ser usado em estudos caso-controle⁽¹²⁾ porque as incidências observadas, neste tipo de estudo, são consequência do número previamente escolhido de casos e de controles e não uma ocorrência natural na população da qual a amostragem foi retirada, conforme já abordado no Capítulo 3.

Quando a variável de resultado for do tipo tempo até ocorrência de um evento há dois valores-síntese que podem ser usados: a função de sobrevivência e a função de risco, também denominada de taxa de falha, conforme já abordado no Capítulo 3.

A função de risco pode ser definida como a taxa de falha em um determinado intervalo de tempo, entre os indivíduos que estavam sem falha no início do referido período⁽¹³⁾.

A função de risco pode ser calculada para cada grupo de pacientes e um valor-síntese pode ser obtido. A razão dos riscos (*hazard ratio*) é a razão da função de risco entre diferentes grupos e comporta-se de modo semelhante ao risco relativo.

Após o cálculo do valor-síntese escolhido, processa-se o cálculo da média ponderada deste valor ou a sua variância, o intervalo de confiança e o teste de significância estatística para cada estudo individual (valor p).

II) Integrando os valores-síntese:

Existem vários métodos de se integrar os valores-síntese dos estudos individuais numa soma que traduz o resultado final da metanálise.

Segundo Lau *et al*⁽⁸⁾ a cada estudo é dado um peso de acordo com a precisão dos seus resultados, ou seja, estudos com intervalo de confiança mais estreitos têm um peso maior do que estudos com mais incerteza. A precisão é geralmente expressa pelo inverso da variância estimada para cada estudo. Na metanálise, a variância possui, de fato, dois componentes: a variância dentro de cada estudo individual e a variância entre os diferentes estudos.

Quando a variância entre estudos é definida ou presumida como sendo zero (ou seja, toda a variância encontrada é atribuída ao acaso), cada estudo tem o peso do inverso da sua própria variância, que é uma função do tamanho do estudo e do número de eventos ocorridos. Esta abordagem é denominada de modelo de efeitos fixos.

Outro modelo, denominado de efeitos randômicos, leva em consideração a variância entre estudos, que foi realmente encontrada.

Qual modelo utilizar é motivo de grandes discussões entre os estatísticos, mas parece haver um consenso de que quando os estudos incluídos na revisão são homogêneos, o melhor método é o modelo de efeitos fixos porque é mais fácil de calcular e representar graficamente. Por outro lado, quando são incluídos poucos estudos na revisão ou quando há heterogeneidade entre eles, o melhor modelo é o de efeitos randômicos^(3,8).

Ao médico que está lendo a revisão sistemática cabe ficar atento se tais considerações foram descritas, com clareza, na seção de material e métodos.

Tomando como base a tabela 9.3 calcularemos alguns valores para exemplificar e facilitar a compreensão dos dados fornecidos nas metanálises^(12,14).

A) Cálculo do Observado (O) menos Esperado (E):

Este método foi descrito por Pettiti⁽¹²⁾ e consiste no cálculo do valor esperado, no grupo exposição (ou tratamento), se o referido tratamento não tivesse nenhuma eficácia. Nesta circunstância calcula-se a frequência do evento em relação ao total de pacientes $[(a + b) \div N]$. Se o tratamento, ou qualquer intervenção, não tiver nenhum efeito, espera-se a mesma proporção de eventos no total de pacientes tratados. Isto pode ser expresso com as seguintes fórmulas:

$$O = a \qquad E = (a + c) \cdot \frac{a + b}{N}$$

$$O - E = a - \left[(a + c) \cdot \frac{a + b}{N} \right]$$

O - E é negativo se o tratamento for mais eficaz do que o controle, no caso de evento ruim como, por exemplo, morte.

Pode-se, ainda, calcular a variância de O - E e a razão das chances para cada estudo individual bem como para a soma de todos os estudos incluídos na metanálise. Isto permite, também, a realização de testes estatísticos com veremos em seguida.

B) Cálculo da variância de O-E:

$$V = (a + c) \cdot (a + b) \cdot (b + d) \cdot \frac{c + d}{N} \cdot N \cdot (N - 1)$$

$$\text{Desvio padrão} = \sqrt{V}$$

C) Cálculo da razão das chances (RC) usando O-E:

C.1) Para estudos individuais:

$$\ln RC = \frac{O - E}{V}$$

C.2) Para a síntese de todos os estudos:

$$\ln RC \text{ total} = \frac{\sum (O - E)}{\sum V}$$

De um modo geral os valores-síntese relativos, ou seja, o risco relativo, a razão das chances e a razão de risco são apresentadas sob a forma de logaritmo natural (logaritmo neperiano - base e) que é escrito com a notação \ln . Estes valores-síntese podem assumir qualquer valor entre zero e infinito sendo que o valor 1 significa que a intervenção não causou nenhum efeito. Esta escala numérica é altamente assimétrica tornando sua representação gráfica de difícil execução e pouco informativa. Por outro lado o log de 0 é menos infinito, o log de 1 é zero e o log de infinito é infinito. A transformação logarítmica torna a representação gráfica simétrica e muito informativa, facilitando, também, o cálculo dos intervalos de confiança⁽¹⁵⁾.

Se em estudos individuais a $(O-E)^2/V$ ou na soma dos estudos, $\sum \frac{([O - E])^2}{\sum V}$, for maior do que 3,84, a diferença entre O e E é considerada significativa, do ponto de vista estatístico ($p \leq 0,05$). Isto porque a escala logarítmica de O-E obedece à curva normal e um teste do χ^2 pode ser realizado. O valor 3,84 equivale ao χ^2 com 1 grau de liberdade, para valor de α igual a 0,05.

D) Cálculo da diferença de risco (RD):

$$RD = \frac{a}{a + c} - \frac{b}{b + d}$$

E) Cálculo da variância da diferença de risco:

$$V_{RD} = \frac{a \cdot c}{(a \cdot c)^2} + \frac{b \cdot d}{(b \cdot d)^2}$$

F) Teste do χ^2 para a diferença de risco:

$$\chi^2 = \frac{(RD)^2}{V}$$

Existem várias maneiras de se calcular os valores-síntese dependendo do método de análise empregado, mas as fórmulas acima exemplificaram os principais conceitos apresentados na maioria das revisões sistemáticas de resultados que incluíram estudos randomizados.

Revisões de estudos caso-controle ou coorte exigem complexidade um pouco maior nos cálculos e, aos leitores interessados, sugerimos consultar a obra de Petitti^(6, 12, 16).

III) Avaliando heterogeneidade:

Um dos princípios que possibilitam a reunião de dados de diferentes estudos para produzir uma síntese é baseado na conjectura de que intervenções semelhantes em condições semelhantes produzirão efeitos semelhantes⁽²⁾. Em revisões sistemáticas, apesar do tamanho do efeito poder diferir entre os vários estudos, eles raramente se apresentam em direções opostas.

Então, alguma heterogeneidade entre os resultados é esperada. Há dois tipos de heterogeneidade⁽¹⁶⁾:

A) Heterogeneidade clínica: causada por diferenças nas características dos estudos incluídos na revisão, tais como, desenho do estudo, número de pacientes retirados do estudo, diferenças nos pacientes incluídos (por exemplo, idade média, estágio da doença, etc.) e diferenças na intervenção tais como dose ou duração do tratamento ou de seu efeito em diferentes subgrupos de pacientes.

B) Heterogeneidade estatística: é detectada através de testes estatísticos específicos e pode ser causada pela heterogeneidade clínica ou pelo acaso.

Revisão sistemática com metanálise, não é recomendada na presença de grande heterogeneidade estatística⁽²⁾. Por outro lado, quando ela está presente, uma ampla análise das possíveis causas é fortemente recomendada devido ao potencial para a geração de novos conhecimentos sobre o tema^(16,17,18).

Na avaliação da heterogeneidade estatística são utilizados, mais comumente, um teste descrito por Cochran em 1954⁽¹⁷⁾ (chamado de teste Q de Cochran) e o teste do J2 descrito por Higgins *et al*⁽¹⁷⁾.

O teste Q de Cochran produz uma probabilidade, baseada na distribuição do χ^2 , de que as diferenças nos resultados entre estudos tão extremos ou mais do que as observadas, poderiam

ocorrer devido ao acaso. Quanto menor o valor de p maior é a probabilidade de heterogeneidade estatística. Este teste tem como principal limitação o seu baixo poder quando os estudos incluem poucos pacientes ou quando a revisão sistemática incluir pequeno número de estudos^(10,17,18).

O teste do J^2 descreve a porcentagem de variação total entre os estudos que é devido à heterogeneidade e não ao acaso. Seus resultados variam de 0% a 100% onde 0% significa ausência de heterogeneidade⁽¹⁶⁾. Uma regra geral é considerar valor de $J^2 < 25\%$ (0,25) como pouca heterogeneidade, 25-50% como moderada heterogeneidade e valores acima de 50% como alta heterogeneidade⁽¹⁸⁾.

Uma revisão sistemática de boa qualidade deve descrever os testes estatísticos utilizados para avaliação da heterogeneidade e, na sua presença, quais estudos foram realizados para explicá-la.

IV) Análise de sub-grupos:

Análise de subgrupos envolve a subdivisão dos dados em vários subgrupos com a finalidade de permitir a comparação entre eles. Pode ser realizada com subgrupos de participantes (como por exemplo, pacientes com diferentes estágios da doença) ou com subgrupos de estudos (como por exemplo, estudos de diferentes instituições)⁽¹⁰⁾.

Sua principal finalidade é fornecer aos médicos informações que os permitam avaliar o quanto seus pacientes específicos podem diferir do “paciente médio” incluído na metanálise⁽²⁾.

Outras importantes finalidades são a avaliação de heterogeneidade entre os estudos e a busca por novas interações que permitam a geração de hipóteses a serem testadas em experimentos clínicos.

Para esta finalidade, a melhor análise de subgrupo é aquela que é prevista na randomização dos pacientes incluídos em cada experimento clínico.

De um modo geral, as metanálises são baseadas em dados retirados de artigos publicados e raramente são baseados na análise de dados referentes a cada paciente, individualmente. A metanálise baseada em dados individuais dos pacientes é mais precisa e a análise de subgrupos, nesta eventualidade, produz resultados mais confiáveis⁽¹⁰⁾. No entanto, elas são raras por serem trabalhosas e caras. Exemplos importantes deste tipo de metanálise foram produzidos pelo *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* baseados na Universidade de Oxford, no Reino Unido, e que definiram as bases para o tratamento adjuvante do câncer de mama, a partir de 1998^(19,20).

Análise de subgrupos baseadas em dados retirados dos artigos publicados, ou não, produzem resultados com incerteza científica, cuja extensão é maior quanto maior for a quantidade de subgrupos para os quais os dados foram subdivididos. Deve-se sempre, nestas situações, encarar a análise como geradora de hipóteses e não como definidora de condutas clínicas^(8,10).

V) Sumário dos resultados e apresentação final:

Após a realização de todos os procedimentos necessários à revisão sistemática incluindo a metanálise, os resultados necessitam ser apresentados de forma clara e sucinta.

De um modo geral eles são apresentados sob a forma de gráfico floresta (*forest plot*).

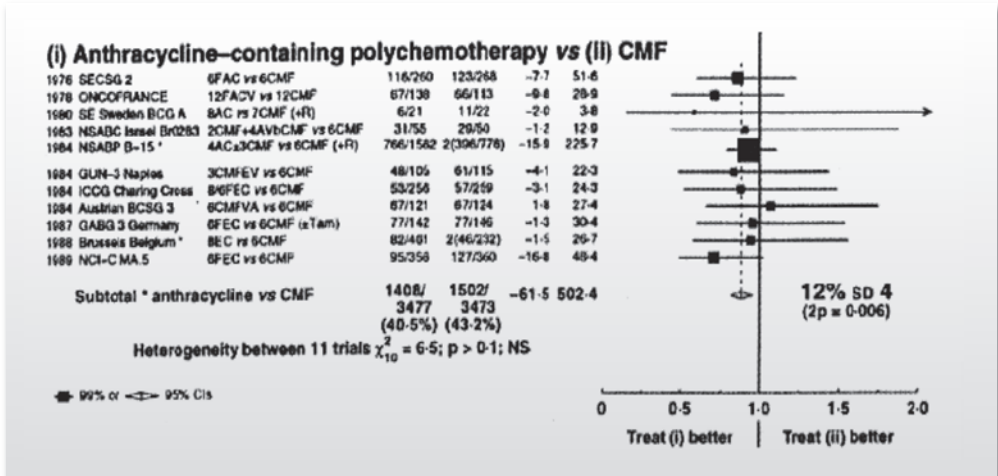


FIGURA 9.2 - Gráfico floresta da avaliação de recidiva como primeiro evento em pacientes com câncer de mama inicial tratadas com quimioterapia adjuvante com esquemas contendo antracíclicos ⁽¹⁾ versus CMF ⁽²⁾.

A figura 9.2 contém um gráfico floresta retirado do estudo do grupo de Oxford⁽¹⁹⁾. Foi descrita a metanálise que incluiu 11 estudos randomizados comparando poliquimioterapia contendo antracíclicos versus CMF, tendo a recidiva da doença como variável de resultado. Esta revisão sistemática é citada com frequência por conter todos os elementos necessários a uma boa metanálise.

Nas três colunas da esquerda são apresentados, respectivamente, a data da publicação de cada estudo, o nome do experimento e os esquemas de tratamento utilizados. Nas quatro colunas subsequentes são apresentados os resultados numéricos. À direita da figura são descritas a razão de risco para recidiva e seu intervalo de confiança de 99%, a razão de risco final com seu IC 95% e a redução absoluta do risco com seu desvio padrão.

Pode ser observado que embora cada estudo, individualmente, não tenha mostrado diferença entre os tratamentos, a síntese final mostrou redução de risco de recidiva de 12% em favor de esquemas contendo antracíclicos e esta diferença foi significativa do ponto de vista estatístico ($p=0,006$).

Teste de heterogeneidade foi realizado revelando um valor $p>0,1$ o que confirma grande probabilidade de homogeneidade entre os resultados.

Outras formas de apresentação dos dados, tais como, gráfico de caixa (box plots) e tabelas são mais raramente utilizados e descritos por Petitti⁽¹²⁾.

9.5 Conclusões

Resumindo, um leitor de qualquer revisão sistemática deve prestar atenção aos seguintes itens:

- 1) A questão em estudo pode ser claramente delineada?
- 2) Foram incluídos todos os estudos randomizados, publicados ou não? Há descrição para os critérios de busca?
- 3) Foi feito estudo de heterogeneidade inter-estudos, estatística e clínica?

- 4) Foi usada alguma tecnologia para avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão?
- 5) As variáveis de resultado estudadas são adequadas para avaliar a questão proposta?
- 6) O valor síntese escolhido para medir o efeito da intervenção, ou exposição, é adequado ao tipo de variável?
- 7) Estão os resultados expressos em termos de valor síntese e intervalo de confiança?
- 8) Estão os resultados apresentados sob a forma de gráficos e tabelas de fácil apreensão?
- 9) Estão as conclusões em conformidade com os dados?

Referências

1. Williams CJ. The pitfalls of narrative reviews in clinical medicine. *Ann Oncol.* 1998 Jun;9(6):601-5.
2. Djulbegovic B. Principles of Research Synthesis. *ASCO Educational Book*, 2003:737-50.
3. Deeks JJ. Systematic reviews of published evidence: miracles or minefields? *Ann Oncol.* 1998 Jul;9(7):703-9.
4. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009 Jul 21;339:b2700.
5. Counsell C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. *Ann Intern Med.* 1997 Sep 1;127(5):380-7. Review.
6. Petitti DB. Planning the study. In: Petitti DB (ed). *Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost – Effectiveness Analysis: methods for quantitative synthesis in medicine*, 2th Edition, Oxford University Press: New York, 2000:33-42.
7. Meade MO, Richardson WS. Selecting and appraising studies for a systematic review. *Ann Intern Med.* 1997 Oct 1;127(7):531-7.
8. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med.* 1997 Nov 1;127(9):820-6.
9. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997 Sep 13;315(7109):629-34.
10. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration, 2009. Available from www.cochrane-handbook.org.
11. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ.* 1997 Dec;315(7121):1533-7.

- 12.** Petitti DB. Statistical Method in Meta-Analysis. In: Petitti DB, (editors). *Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis: methods for quantitative synthesis in medicine*, 2th edition, Oxford University Press: New York, 200:94-118.
- 13.** Simes RJ, Zelen M. Exploratory data analysis and the use of the hazard function for interpreting survival data: an investigator's primer. *J Clin Oncol*. 1985 Oct;3(10):1418-31.
- 14.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Statistical Methods. In: *Treatment of Early Breast Cancer*, New York: Oxford University Press, 1990:12-8.
- 15.** Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.0.1 (updated September 2008). The Cochrane Collaboration, 2009. Available from www.cochrane-handbook.org.
- 16.** Petitti DB. Exploring Heterogeneity. In: Petitti DB (editor). *Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis: methods for quantitative synthesis in medicine*, 2th edition. Oxford University Press, New York, 2000:214-28.
- 17.** Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ*, 2003 Sep ;327:(7414)557-60.
- 18.** Hatala R, Keitz S, Wyer PC, *et al*. Tips for teachers of evidence-based medicine: 4. Assessing heterogeneity of primary studies in systematic reviews and whether to combine their results. *CMAJ*, 2005;172(5):online 1-8.
- 19.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 1998;352:930-942.
- 20.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 1998;351:1451-67.

