

Revisão Sistemática: Análise e Apresentação dos Resultados

Aldemar Araujo Castro

9.1 Introdução

Neste manuscrito os processos que envolvem a análise de dados são desmembrados em análise de qualidade e análise estatística. Os itens de cada processo são discutidos em detalhes, incluindo os pré-requisitos necessários para a execução da metanálise. Como lidar com os diferentes tipos de variáveis e, principalmente, com as heterogeneidades durante as análises de sensibilidade são tópicos abordados. Também são descritos todos os passos para a apresentação adequada dos resultados.

O conteúdo do manuscrito está dividido em oito partes:

- a) O que é a análise de dados?
- b) A importância da análise de dados
- c) Como avaliar a qualidade dos estudos?
- d) A análise estatística: metanálise
- e) Análises de sensibilidade
- f) Como lidar com as heterogeneidades?
- g) Apresentando os resultados
- h) Próximo passo: interpretação dos resultados

Para o aproveitamento melhor deste manuscrito é desejável a leitura do texto abaixo que encontra-se na internet.

Clarke M, Oxman AD, editors. Collecting Data. Cochrane Reviewers' Handbook 4.1 [updated March 2001]; Section 7. in: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.1. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2001. Disponível em: URL: <http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/handbook.htm>

9.2 O que é a análise dos dados?

A análise dos dados de uma revisão sistemática envolve dois processos: a) **análise da qualidade dos estudos**; b) **análise estatística**.

Na **análise da qualidade** dos estudos são observados a **validade interna**, a **validade externa** e o **método estatístico** usado em cada estudo e no conjunto. Dessa análise resultam a segunda e a terceira partes dos resultados de uma revisão sistemática - a segunda é a qualidade metodológica e a terceira, a descrição das variáveis.

Na análise estatística são feitas múltiplas metanálises e **análises de sensibilidade**. Este conjunto de cálculos resulta na terceira e última parte dos resultados - os desfechos clínicos.

Vale a pena ressaltar que a análise da qualidade dos estudos tem caráter qualitativo, enquanto que a análise estatística é quantitativa. Uma revisão sistemática **não envolve obrigatoriamente uma metanálise**, seu planejamento precisa ser delineado antes do

início da revisão sistemática. A análise estatística (metanálise) só pode ser executada se os estudos incluídos forem semelhantes, ou seja, se a amostra, a intervenção e os desfechos clínicos forem homogêneos. Se a combinação dos estudos não fizer sentido clínico, a metanálise não deve ser executada.

9.3 A importância da análise de dados

A principal justificativa para a avaliação da qualidade dos estudos incluídos é a detecção das semelhanças (homogeneidades) e diferenças (heterogeneidades) entre eles. Os aspectos analisados envolvem método, participantes, intervenção e desfechos clínicos.

Esta avaliação é fundamental para identificar os estudos que podem ser agrupados para a metanálise - e é ela que vai determinar se os estudos incluídos possuem amostra, intervenção e desfechos clínicos homogêneos. A metanálise só é executada se houver sentido clínico na combinação dos estudos (análise qualitativa).

As principais razões da análise estatística (metanálise) são:

- a) obter **melhor acurácia** na estimativa do efeito do tratamento. É feito pelo cálculo global da estimativa do efeito de tratamento (por exemplo, risco relativo);
- b) obter **melhor precisão** na estimativa do efeito de tratamento. É feito pelo cálculo do intervalo de confiança da estimativa global.

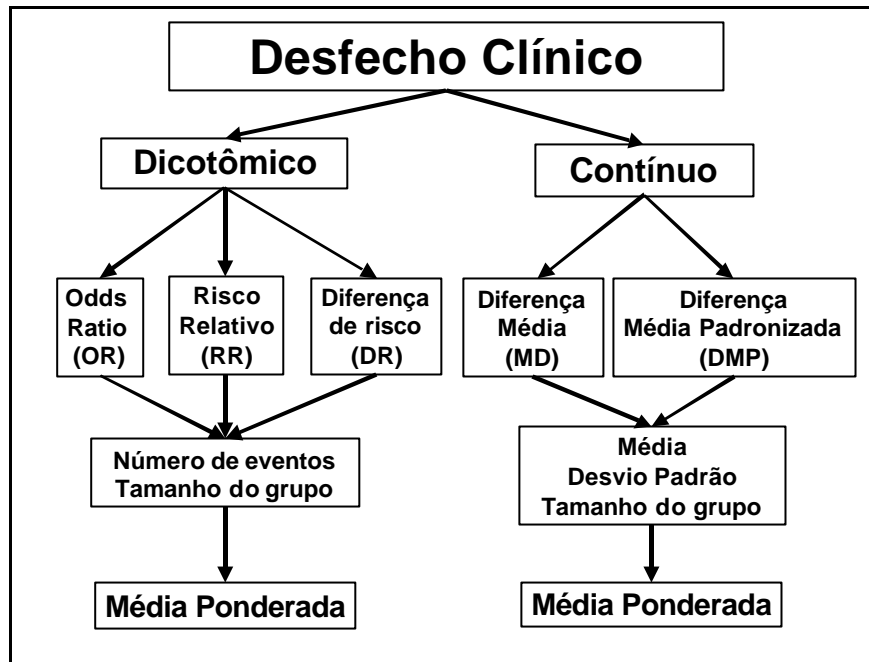
A metanálise combina os resultados de cada estudo para obter uma estimativa global do efeito do tratamento, possibilitando a análise das fontes de heterogeneidade. Se os doentes, intervenções e desfechos clínicos de cada estudo são semelhantes, logo os resultados podem ser combinados.

Para cada estudo é necessário obter:

- a) estimativa do efeito do tratamento (por exemplo, risco relativo);
- b) erro padrão (ou variância) destas estimativas.

Nos desfechos clínicos dicotômicos são necessários o **número de eventos** e o **tamanho da amostra** em cada grupo. Nos desfechos clínicos contínuos são necessários, em cada grupo, **média, desvio padrão e tamanho** da amostra. O resultado final da metanálise é sempre **uma média ponderada** das estimativas do efeito de tratamento de cada estudo. Para cada teste estatístico existe ainda a possibilidade de usar modelos de **efeitos fixos ou randômicos**.

No aplicativo *RevMan* é possível estimar o efeito do tratamento de cada estudo com intervalo de confiança e a estimativa global do efeito do tratamento com intervalo de confiança. De acordo com o tipo de desfecho clínico (variável) - se dicotômica ou contínua, a estimativa do efeito do tratamento é selecionada (quadro 9-1).



Quadro 9-1 Tipos de estimativas de efeito do tratamento de acordo com o tipo de desfecho clínico.

9.4 Como avaliar a qualidade dos estudos?

Depois de coletar e tabular os dados é possível comparar um estudo com outro a fim de verificar semelhanças e diferenças. A qualidade é avaliada pelos componentes que foram coletados em quatro seções (método, participantes, intervenção e desfechos clínicos) e comparados ao **padrão de referência** que foi adotado no projeto.

A validade externa dos estudos é avaliada pelo **conhecimento da situação clínica**. Já a validade interna é verificada pelo conhecimento do método científico. Por mais que se queira simplificar e separar estas avaliações, na maior parte das vezes, os conhecimentos clínico e científico não podem ser separados - são, portanto, indissociáveis.

A descrição da validade interna de uma revisão sistemática fornece resultados que podem descritos de forma padronizada, como nos exemplos do tabela 9.1.

Tabela - Validade interna dos estudos incluídos

| ESTUDOS, ANO | ALEATORIZAÇÃO | | MASCARAMENTO | PERDAS NO SEGUIMENTO | ESCALA DE QUALIDADE DE JADAD |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------|--------------|----------------------|------------------------------|
| | SEQÜÊNCIA DE ALOCAÇÃO | SIGILO DE ALOCAÇÃO | | | |
| PREVENÇÃO | | | | | |
| TAKAFUJI <i>ET AL.</i> (1984) | A | A | A | 10% (107/1047) | 5 |
| GONSALEZ <i>ET AL.</i> (1998) | B | B | B | NENHUMA | 1 |
| TRATAMENTO | | | | | |
| MCCLAIN <i>ET AL.</i> (1984) | A | A | A | NENHUMA | 5 |
| WATT <i>ET AL.</i> (1988) | B | B | B | NENHUMA | 1 |
| EDWARDS <i>ET AL.</i> (1988) | B | B | B | NENHUMA | 1 |
| VACINAS | | | | | |
| SÁNCHEZ <i>ET AL.</i> (1998) | A | A | A | NENHUMA | 5 |
| TORTEN <i>ET AL.</i> (1973) | A | A | A | NENHUMA | 5 |

Legenda: A = descrição adequada, B. = não descrita, C = descrição inadequada

Os dois estudos localizados não descreveram como foi feito o cálculo do tamanho de suas respectivas amostras, nem se houve preocupação em fazê-lo. TAKAFUJI *et al.* (1984) acompanharam apenas soldados adultos jovens do sexo masculino, o que indica que os pacientes eram saudáveis e não tinham nenhuma doença de base. No entanto, no estudo de GONSALEZ *et al.* (1998), 41,4% (34 de 82 indivíduos) eram adultos do sexo masculino e 58,6% (48 de 82) eram adultos do sexo feminino. Neste estudo, também não foi descrita qualquer doença de base dos participantes, nem a possibilidade de algumas participantes estarem grávidas.

Quadro 9-2 Descrição dos estudos - análise qualitativa (Guidugli, 2000).

O processo de avaliação da qualidade pode, e deve, ser complementado pelo uso de listas e escalas de qualidade. Uma destas listas é a de **Delphi** (Verhagen, 1998) e duas escalas validadas usadas são a descrita por **Jadad** (Jadad, 1996) e de **Masstricht** (de Vet, 1997).

A utilidade destes instrumentos é apenas a de avaliar alguns itens, não devendo servir para incluir ou excluir estudos da revisão sistemática. No entanto, eles podem ser usados para agrupar estudos homogêneos para a metanálise dentro da análise de sensibilidade.

A descrição detalhada destes instrumentos pode ser encontrada nos anexos (apêndices A, B e C). A avaliação da qualidade é feita de forma independente por dois ou mais avaliadores, sendo seguida de uma reunião de consenso. O uso do formulário para coleta dos dados (a7_dados.pdf, 13 Kb) é feita depois de uma discussão prévia sobre os critérios para responder os formulários e os instrumentos validados.

9.5 A análise estatística: metanálise

As análises dependem do tipo de desfecho clínico (ou seja, da variável) que está sendo analisada.

As variáveis podem ser: a) **dicotômicas**, b) **contínuas** ou c) **ordinais**. De acordo com a categoria da variável, alguns dados específicos são coletados. No exemplo abaixo há a descrição da análise estatística de uma revisão sistemática (Guidugli, 2000).

Observe abaixo a descrição de uma análise estatística de uma revisão sistemática (Quadro 9c).

A análise estatística foi realizada utilizando o módulo *Metaview* do aplicativo *Review Manager* (RevMan, 2001) produzido pela Colaboração Cochrane. Para as variáveis dicotômicas, foi utilizado o método da diferença de risco absoluto com o intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico) (DEEKS, 1999). Quando houve diferença estatística, o número necessário para produzir ou prevenir um desfecho foi calculado, utilizando-se o inverso da diferença de risco absoluta, sendo chamado como número necessário para tratamento (NNT) ou número necessário para causar dano (NNH), respectivamente. Adicionalmente, o intervalo de confiança de 95% destas medidas também foi calculado.

Para as variáveis contínuas, foi calculada a diferença de médias ponderadas (modelo de efeito randômico) com intervalo de confiança de 95% correspondente. Quando necessário, os dados originais foram transformados para bases logarítmicas para sua melhor distribuição ou em escalas que apresentam propriedades similares, estas escalas entraram na metanálise. Quando necessário, as variáveis contínuas e as ordinais foram transformadas em variáveis dicotômicas.

Quadro 9-3 Descrição da primeira parte da análise estatística (método).

Uma vez de estabelecido que faz sentido executar a metanálise, os estudos podem ser agrupados. Como regra geral, pelo menos duas metanálises são produzidas: a primeira com todos os estudos classificados como A e outra com os estudos classificados como B, de acordo com o sigilo da alocação. Estas duas metanálises podem ser apresentadas em um mesmo gráfico (figura), no qual os estudos A são agrupados sendo calculado um subtotal para eles, assim como o mesmo é feito para os estudos B com seu subtotal. Ao final tem-se um total dos dois grupos de estudos.

| Total number of included studies: 9 | | | | |
|--|----|------|----------------------|----------------------|
| 01 All studies | | | | |
| 01 mortality | 7 | 901 | Peto OR [95% CI] | 0.69 [0.32,1.49] |
| 02 overall dehiscence | 9 | 1233 | Peto OR [95% CI] | 0.99 [0.71,1.40] |
| 03 clinical dehiscence | 10 | 1233 | Peto OR [95% CI] | 0.80 [0.51,1.24] |
| 04 radiological dehiscence | 6 | 835 | Peto OR [95% CI] | 1.10 [0.66,1.85] |
| 05 stricture | 7 | 996 | Peto OR [95% CI] | 3.59 [2.02,6.35] |
| ✓ 06 hemorrhage | 4 | 662 | Peto OR [95% CI] | 1.78 [0.84,3.81] |
| 07 reoperation | 3 | 544 | Peto OR [95% CI] | 1.94 [0.95,3.98] |
| 08 wound infection | 6 | 568 | Peto OR [95% CI] | 1.43 [0.67,3.04] |
| 09 anastomosis duration | 1 | 159 | WMD [Fixed] [95% CI] | -7.60 [-12.92,-2.28] |
| 10 hospital stay | 1 | 159 | WMD [Fixed] [95% CI] | 2.00 [-3.27,7.27] |
| 02 Studies with adequation allocation concealment | | | | |
| 01 mortality | 6 | 788 | Peto OR [95% CI] | 0.50 [0.21,1.20] |
| 02 overall dehiscence | 7 | 1060 | Peto OR [95% CI] | 0.99 [0.68,1.43] |
| 03 clinical dehiscence | 7 | 1051 | Peto OR [95% CI] | 0.71 [0.44,1.14] |
| 04 radiological dehiscence | 4 | 662 | Peto OR [95% CI] | 1.03 [0.59,1.81] |
| 05 stricture | 5 | 826 | Peto OR [95% CI] | 3.86 [2.03,7.36] |
| 06 hemorrhage | 4 | 662 | Peto OR [95% CI] | 1.78 [0.84,3.81] |
| 07 reoperation | 3 | 544 | Peto OR [95% CI] | 1.94 [0.95,3.98] |
| 08 wound infection | 5 | 508 | Peto OR [95% CI] | 1.21 [0.49,2.95] |
| 09 anastomosis duration | 1 | 159 | WMD [Fixed] [95% CI] | -7.60 [-12.92,-2.28] |
| 10 hospital stay | 1 | 159 | WMD [Fixed] [95% CI] | 2.00 [-3.27,7.27] |

Figura 9-1 Exemplo de metanálise que agrupou os estudos de acordo com o sigilo de alocação.

Os vários programas de computador disponíveis para executar a metanálise podem ser encontrados em duas publicações (http://www.york.ac.uk/inst/crd/crd4_app4.pdf e <http://www.bmj.com/archive/7126/7126ed9.htm>)

TAREFA. Use a calculadora online que foi desenvolvida para esse curso para fazer os cálculos de uma metanálise. Note que na calculadora só será possível usar variáveis dicotômicas. Use os resultados de variáveis dicotômicas (número de eventos e tamanho da cada grupo) dos estudos sobre leptospirose e faça uma metanálise. (a7_dados.pdf, 13 Kb).

Instruções para o uso da calculadora on-line.

- Selecione o número de estudos que serão incluídos na metanálise.
- Digite nos campos o nome do estudo, número de eventos e tamanho de cada grupo.
- Clique no botão calcular para obter o resultado de cada estudo e o resultado na metanálise.
- Clique no botão gráfico para ver o gráfico da metanálise.

9.6 Como realizar a análise de sensibilidade?

A análise de sensibilidade (que é a segunda parte da análise estatística) é usada para determinar qual a sensibilidade dos resultados de um estudo ou de uma revisão sistemática quando são mudadas as premissas da forma como foi feita (Clarke, 2001). A análise de sensibilidade é usada para avaliar qual **o grau de confiança** dos resultados em situações de decisões incertas ou suposições sobre os dados e resultados usados. Em outras palavras, a análise de sensibilidade é fundamental para investigar a **heterogeneidade**.

A seguir (quadro 9-4) há a descrição de possíveis análises de sensibilidade. O que existe é uma variação das possíveis formas de executar a análise de sensibilidade. O uso de todas as formas possíveis é recomendado em qualquer revisão sistemática.

- Mudando os critérios de inclusão (tipos de participantes, intervenções, medidas de desfechos e pontos de corte metodológicos); a metanálise de ensaios clínicos aleatórios foi realizada por duas comparações de ensaios clínicos: uma com todos os ensaios clínicos aleatórios e a outra apenas com ensaios clínicos com sigilo da alocação adequada. Em cada comparação, os ensaios

- clínicos foram estratificados levando-se em conta o grupo experimental, de acordo com a homogeneidade clínica (validade externa);
- b) Incluindo ou excluindo estudos que apresentaram alguma ambigüidade nos seus critérios de inclusão;
 - c) Excluindo estudos não-publicados;
 - d) Excluindo estudos de baixa qualidade metodológica (estudos graduados na escala de Jadad de zero a três);
 - e) Reanalizando os dados utilizando uma variação razoável dos resultados dos estudos, onde havia alguma incerteza sobre os resultados;
 - f) Reanalizando os dados colocando uma variação razoável de valores para dados perdidos: Os revisores assumiram que participantes que se perderam do grupo experimental apresentaram insucesso no tratamento e aqueles que se perderam do grupo controle apresentaram melhora, para as variáveis dicotômicas;
 - g) Reanalizando os dados utilizando métodos estatísticos diferentes;
 - h) Heterogeneidade estatística: A existência de heterogeneidade estatística nos estudos foi planejada para ser avaliada pela inspeção de apresentação gráfica (gráfico de dispersão: colocando o peso do estudo ou tamanho da amostra [no eixo y], contra a razão de riscos [no eixo x]) (EGGER *et al.*, 1997) e por um teste de heterogeneidade (teste do qui-quadrado com N graus de liberdade, onde N é igual o número de estudo que contribuíram com os dados menos um).

Quadro 9-4 Descrição da segunda parte da análise estatística, , análise de sensibilidade (Guidugli, 2000).

O uso destas múltiplas análises de sensibilidade vai influenciar na determinação do **grau de certeza** dos resultados. A função delas é identificar se a modificação de alguns critérios é suficiente para modificar os resultados e a interpretação da metanálise. Se houver mudança no resultado da metanálise, a confiança nos resultados será menor. A análise de sensibilidade auxilia no aumento ou redução, da confiança nos resultados da metanálise. No entanto, a ausência de heterogeneidade estatística não implica que não exista heterogeneidade clínica e/ou metodológica.

O gráfico do funil (em inglês, *funnel plot*) é útil para estabelecer a existência de assimetrias. As razões para as assimetrias (Egger, 1997) no gráfico do funil (quadro 9-5).

- 1) Viés de seleção
 - 1a) Viés de publicação
 - 1b) Vieses de localização
 - 1bi) Viés de língua (inglês)
 - 1bii) Viés de citação
 - 1biii) Viés de múltiplas publicações
- 2) Heterogeneidade verdadeira
 - 2a) Tamanho do efeito difere de acordo com o tamanho do estudo
 - 2b) Intensidade da intervenção
 - 2c) Diferenças no risco basal
- 3) Dados irregulares
 - 3a) Estudos pequenos de baixa qualidade
 - 3b) Análises inadequadas
 - 3c) Fraude
- 4) Artefato
- 5) Escolha da medida do efeito
- 6) Acaso

Quadro 9-5 Possíveis explicações para a assimetria do gráfico do funil (Egger, 1997).

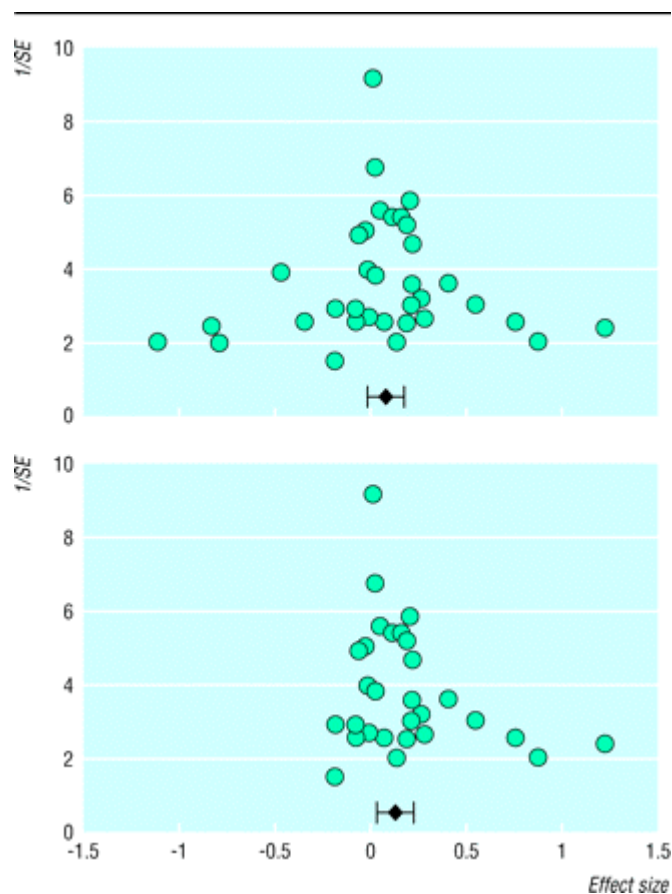


Figura 9-2 Gráfico do funil característico gerado pela simulação de 35 estudos (acima) e os mesmos dados com cinco estudos ausentes apresentando uma manifestação característica de assimetria (inferior) (Imagem copiada de Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *BMJ* 2000 Jun 10;320(7249):1574-1577. Disponível em: URL: <http://www.bmj.com/cgi/content/full/320/7249/1574>)

TAREFA: Leia o artigo original (Egger, 1997) (<http://www.bmj.com/cgi/content/full/315/7109/629>) para entender as razões das assimetrias no gráfico de funil e identifique nas revisões sistemáticas que possui como os autores lidaram com as heterogeneidades.

9.7 Como lidar com as heterogeneidades?

A razão para todas as múltiplas análises de sensibilidade é procurar identificar as possíveis **heterogeneidades** nas metanálises. A heterogeneidade em revisões sistemáticas é a variabilidade ou diferenças entre estudos em relação à estimativa de efeitos (Clarke, 2001).

Por vezes é feita distinção entre heterogeneidades:

a) **heterogeneidade estatística** (diferenças nos resultados dos desfechos), é a variação excessiva entre os resultados dos estudos, o que pode ser causado por: a) heterogeneidade clínica ou metodológica, b) escolha errada das medidas de efeito do tratamento (RD = RR / OR; RR= OR) ou c) acaso.

b) **heterogeneidade metodológica** (diferenças nos desenhos de estudo), consiste nas variações relacionadas a randomização, sigilo da alocação, mascaramento, perdas/exclusões.

c) **heterogeneidade clínica** (diferenças entre os estudos em características chaves dos participantes, intervenções ou desfechos), é a diferença real entre os estudos devido a suas características: participantes (critérios de inclusão e exclusão, diagnóstico, etc),

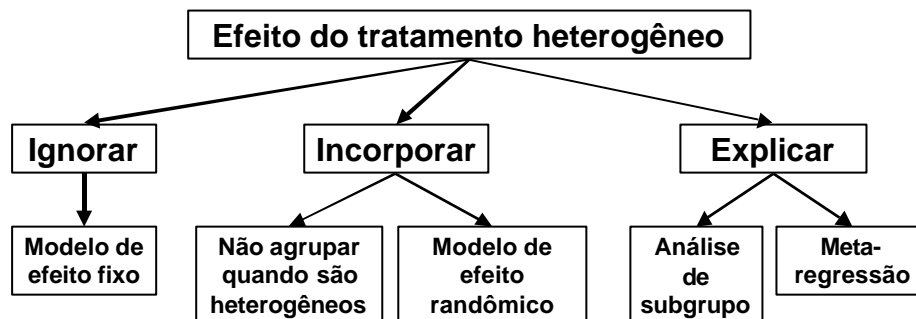
intervenção (tipo, dose, duração, etc), desfechos clínicos (tipo, escala, ponto de corte, duração de acompanhamento).

Os testes estatísticos de heterogeneidade são usados para determinar se a variabilidade observada nos resultados de um estudo (tamanho de efeito) é maior que o esperado devido ao acaso. Contudo, esses testes possuem limitações e devem ser usados com cautela.

A identificação das heterogeneidades clínica e metodológica é feita pela avaliação das características dos estudos e da validade interna. A identificação da heterogeneidade estatística pode ser feita duas formas:

a) A primeira é pela **inspeção visual** dos gráficos das metanálises (os resultados são semelhantes? os intervalos de confiança se sobrepõem?).

b) A segunda forma é pela **aplicação de teste estatístico** (qui-quadrado). Esse teste tem baixo poder estatístico quando os estudos são em pequeno número. O módulo *MetaView* do aplicativo *RevMan* faz automaticamente esse teste e seu resultado aparece no canto inferior esquerdo nas figuras geradas.



Quadro 9-6 Possíveis abordagens quando é identificada a heterogeneidade no efeito do tratamento (Modificado de: Lau et al. Quantitative synthesis in systematic reviews. Ann Intern Med 1997;127:820-826.)

Quando são identificadas heterogeneidades no efeito do tratamento pode-se optar pelas seguintes abordagens (quadro 9-6):

- a) **Ignorar a heterogeneidade.** É o mesmo que usar o modelo de efeito fixo na estimativa do efeito do tratamento. A razão para usá-lo é a existência de um valor real para a variável de interesse; todos os ensaios clínicos estimam este valor único. As diferenças entre as estimativas (variação) são causadas pela variação nos estudos (variação amostral).
- b) **Considerar a heterogeneidade.** A primeira opção é usar o modelo randômico para a estimativa do efeito do tratamento. A razão para usá-lo é a existência de vários possíveis valores reais para a variável que está sendo estudada; e cada ensaio clínico estima seu próprio real valor. Estes valores são próximos quando existem duas fontes de variação: variação nos estudos (entre os pacientes) e variação entre os estudos. A segunda opção é não agrupar todos os estudos.
- c) **Explorar a heterogeneidade.** As duas formas de explorar a heterogeneidade são: 1) análise de subgrupo (subgrupo de ensaios clínicos ou subgrupo de participantes), 2) meta-regressão (análise estatística que relaciona o tamanho do efeito às características do estudo, por exemplo, média de idade, proporção de mulheres, dose do medicamento).

Tanto a análise de subgrupo quanto a meta-regressão devem estar planejadas e descritas no **projeto de revisão sistemática**. Assim, a aplicação do gráfico do funil e o teste estatístico auxiliam na identificação de assimetrias e de heterogeneidades que uma vez identificadas devem ser exploradas.

Uma vez que é sabida de antemão que estas heterogeneidades clínicas, metodológicas e estatísticas sempre existem, é necessário que todo projeto de revisão sistemática aborde este assunto. Entretanto, ainda não há consenso entre os grupos de revisão sobre como devem ser planejadas estas análises ou como devem ser encaradas as heterogeneidades quando identificadas.

O que se recomenda é que o grupo de revisão seja consultado para estabelecer quais os procedimentos a serem adotados, em outras palavras, como deve ser redigido o projeto. As explicações das heterogeneidades identificadas, ou não, devem ser explicitadas na discussão da revisão sistemática.

9.8 A apresentação dos resultados

Os resultados da revisão sistemática são divididos em três partes: a) descrição dos estudos; b) qualidade dos estudos; c) resultado das variáveis.

A primeira e segunda parte dos resultados são descritivas (quadro 9-5 e serão detalhas na aula 12 - Formato da Revisão Sistemática). A terceira parte é quantitativa e os detalhes importantes da análise estatística devem ser apresentados. O uso do módulo *MetaView* do aplicativo *RevMan* soluciona a maior parte dos problemas na construção e alocação dos dados necessários, tanto da figura da metanálise quanto no gráfico do funil. O aplicativo faz isso automaticamente.

| |
|---|
| 1. Descrição dos estudos |
| 1.1. Aonde os estudos foram encontrados |
| 1.2. Tipos de participantes |
| 1.3. Tipos de intervenção |
| 1.4. Tipos de variáveis |
| 2. Qualidade dos estudos |
| 2.1. Viés de seleção |
| 2.2. Viés de condução |
| 2.3. Viés de seguimento |
| 2.4. Viés de mensuração |
| 2.5. Instrumentos de qualidade |
| 3. Desfechos clínicos estudados |
| 3.1. Metanálises |
| 3.2. Análise de sensibilidade |

Quadro 9-7 Estrutura dos resultados de uma revisão sistemática.

Na parte descritiva dos resultados é preciso fazer a descrição das variáveis com os valores necessários para avaliar o efeito da intervenção, isto é, número total de participantes e de estudos, número de eventos e tamanho de cada grupo, número relativo de eventos, e ponto estimado e o intervalo de confiança de 95% para a medida do efeito da intervenção (quadro 9-8).

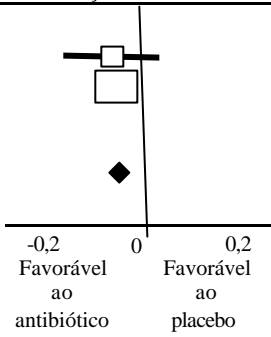
ANTIBIÓTICOS versus PLACEBO (ver quadros 6 e 7)

Dos 1.022 indivíduos estudados (dois estudos), 509 receberam antibióticos (doxiciclina) e 513 receberam placebo. Os indivíduos alocados no grupo de antibiótico comparados àqueles alocados no grupo do placebo mostraram:

- a) Caso confirmado (como variável dicotômica): 0,6% (3 de 509 indivíduos) versus 5% (25 de 513 indivíduos); redução de risco absoluto (modelo de efeito randômico) -4%, intervalo de confiança de 95% -6% a -2%; Número Necessário para Tratamento 24 (IC 95% 17 a 43).
- b) Efeitos colaterais (como variável dicotômica): 3% (13 de 469 indivíduos) versus 0,2% (1 de 571 indivíduos); redução de risco absoluto (modelo de efeito randômico) 3%, intervalo de confiança de 95% 1% a 4%; Número Necessário para Causar Dano 39 (IC 95% 25 a 100). Este resultado foi baseado em 940 indivíduos (TAKAFUJI *et al.*, 1984).

Quadro 9-8 Descrição dos resultados das variáveis (Guidugli, 2001). Terceira e última parte dos resultados.

Uma vez de estabelecido que faz sentido usar a metanálise, os estudos podem ser agrupados de acordo com o **sigilo de alocação**, como regra geral, pelo menos duas metanálises são conduzidas: a primeira com todos os estudos classificados como A e outra com os estudos classificados como B. Estas duas metanálises são apresentadas em um mesmo gráfico, no qual os estudos A são agrupados e calculado um subtotal para eles e os estudos B com seu subtotal, ao final tem-se um total dos dois grupos de estudos (quadro 9-9).

| Estudo, ano | Grupo A n/N | Grupo P n/N | Diferença de Risco IC 95% | Peso (%) | Intervalo de Confiança 95% |
|--|-------------------|--------------------|--|-------------|-------------------------------|
| Doxiciclina versus placebo | | | | | |
| Gonzalez <i>et al.</i> (1998) | 2 / 40 | 5 / 42 |  | 2,4 | -0,07 [-0,19 a 0,05] |
| Takafuji <i>et al.</i> (1984) | 1 / 469 | 20 / 471 | | 97,6 | -0,04 [-0,06 a -0,02] |
| Total | 3 / 509 (0,6%) | 25 / 513 (4,9%) | | 100,0 | -0,04 [-0,06 a -0,02] |
| Teste de heterogeneidade $\chi^2 = 0,25$, gl = 1, P = 0,62 | | | -0,2 | 0 | 0,2 |
| Teste de efeito global Z = -4,36, P = 0,00001 | | | Favorável ao antibiótico | | Favorável ao placebo |

Legenda: A= Antibióticos; P= Placebo; IC= Intervalo de Confiança; n= número de eventos; N= grupo; gl = graus de liberdade; χ^2 = qui-quadrado.

Quadro 9-9 Metanálise de dois estudos, comparando antibióticos (doxiciclina) com placebo na prevenção da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável caso confirmado por meio da diferença de risco absoluto e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico)

A interpretação do intervalo de confiança de uma metanálise é semelhante à interpretação do intervalo de confiança de um estudo primário. A interpretação do intervalo de confiança permite determinar se o tamanho da amostra foi suficiente, e se é possível, descartar a possibilidade de benefício ou equivalência entre as intervenções (Guyatt, 1995).

Aonde obter ajuda? Cada Grupo Cochrane de Revisão e os Centros Cochrane procuram ter pessoas para auxiliar os autores de revisões registradas na Colaboração Cochrane e que os projetos foram publicados na Biblioteca Cochrane. [Os endereços podem ser encontrado no sítio da Colaboração Cochrane \(URL: http://www.cochrane.org\)](http://www.cochrane.org)

9.9 Próximo passo: interpretação dos resultados

As análises de dados (qualitativa e quantitativa) e sua apresentação são fundamentais para interpretação destes resultados. A descrição detalhada desses resultados é importante para verificar se as conclusões dos revisores estão apoiadas pelos resultados encontrados. O auxílio de um revisor experiente é importante em todos os passos da revisão sistemática. No entanto, na análise e interpretação dos dados a presença desse revisor é fundamental.

Ao final desta aula é esperado que o aluno bem sucedido deverá ser capaz de: a) entender o que é a análise dos dados; b) entender como é feita a análise dos dados; c) entender como é avaliado a qualidade dos estudos; d) entender como é realizada a análise estatística; e) entender como é realizada a análise de sensibilidade; f) entender como é feita a apresentação dos resultados.

9.10 Referência

- Berlin, 1994.
Berlin JA, Antman EM. Advantages and limitations of meta-analytic regressions of clinical trials data. *Advantages and limitations of metaanalytic regressions of clinical trials data. Online J Curr Clin Trials [serial online] 1994; Doc No 134.*
- de Vet, 1997.
de Vet HCW, de Bie RA, van der Heijden GJMG, Verhagen AP, Sijpkens P, Knipschild PG. Systematic reviews on the basis methodological criteria. *Physiotherapy 1997;83:284-9.*
- Deeks, 1999.
Deeks J. Statistical methods programmed in Meta View Version 4. Cochrane Collaboration, December 1999. Disponível em: URL: <http://som.flinders.edu.au/fusa/cochrane/software/statisticalmethods.pdf>
- Egger, 1997a.
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.* Disponível em: URL: <http://bmj.com/cgi/content/full/315/7109/629>
- Egger, 1997b.
Egger M, Davey Smith G, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ 1997;315:1533-7.* Disponível em: URL: <http://www.bmj.com/collections/ma.htm>
- Flanagin, 1998.
Flanagin A, Carey LA, Fontarosa PB, Phillips SG, Pace BP, Lundberg GD, Rennie D. Prevalence of articles with honorary articles and ghost authors in peer-reviewed medical journals. *JAMA 1998;280:222-4.*
- Guidugli, 2000.
Guidugli F. Prevenção e tratamento da leptospirose: revisão sistemática de ensaios clínicos aleatórios com metanálises. São Paulo, 2000. [Tese - Doutorado] - Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina. Disponível em: URL: <http://www.metodologia.org/guidugli2000.pdf>
- Guyatt, 1995.
Guyatt G, Jaeschke R, Heddle N, Cook D, Shannon H, Walter S. Basic statistics for clinicians: 2. Interpreting study results: confidence intervals. *CMAJ 1995 Jan 15;152(2):169-73.* Disponível em: URL: <http://www.cma.ca/cmaj/series/stats.htm>.
- ICMJE, 1997.
International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Canadian Medical Association Journal 1997; 156: 270-85.* Disponível em: URL: <http://www.icmje.org>
- Jadad, 1996.
Jadad AR, Moore RA, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials 1996;17(1):1-12.*
- Khan, 2000.
Khan KS, Ter Riet G, Glanville J, Sowden AJ, Kleijnen J, editors for the NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD). *Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness. CRD's Guidance for Carrying Out or Commissioning Reviews. 2nd Edition. CRD Report No. 4.* York: NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 2000. Disponível em: URL: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm>
- Moher, 1999.
Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Oikarinen 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.* Disponível em: URL: <http://www.consort-statement.org/QUOROM.pdf>
- Rennie, 1997.
Rennie D, Emanuel L, Yank V. When authorship fails: a proposal to make contributors accountable. *JAMA 1997;278:579-85.*
- Rennie, 1998.
Rennie D, Yank V. If authors become contributors, everyone would gain, especially the reader. *Amer J Public Health 1998;88:828-30.*

Verhagen, 1998.

Verhagen AP, de Vet HCW, de Bie RA, Kessels AGH, Boers M, Bouter LM, Knipschild PG. The Delphi List: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi Consensus. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1235-41.

Yank, 1999.

Yank V, Rennie D. Disclosure of researcher contributions: a study of original research articles in the *Lancet*. *Ann Intern Med* 1999;130:661-70.

9.11 Leitura complementar

Berlin JA, Antman EM. Advantages and limitations of meta-analytic regressions of clinical trials data Advantages and limitations of metaanalytic regressions of clinical trials data. *Online J Curr Clin Trials*. 1994; Doc No 134.

Buyse ME, Ryan LM. Issues of efficiency in combining proportions of deaths from several clinical trials. *Stat Med* 1987; 6:565-76.

Clarke M, Godwin J. Systematic reviews using individual patient data: a map for the minefields? *Ann Oncol* 1998;9:827-33.

Deeks J, Khan KS, Song F, Popay J, Nixon J, Kleijnen J. Data synthesis. in: Khan KS, Ter Riet G, Glanville J, Sowden AJ, Kleijnen J, editors for the NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD). *Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness. CRD's Guidance for Carrying Out or Commissioning Reviews*. 2nd Edition. CRD Report No. 4. York: NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York; 2000. Disponível em: URL: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm>

Detsky AS, Naylor CD, O'Rourke K, McGeer AJ, L'Abbe KA. Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta analysis. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:255-65.

Egger M, Davey Smith G, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *Br Med J* 1997;315:1533-7. Disponível em: URL: <http://www.bmj.com/collections/ma.htm>

Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder CE. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J* 1997;315:629-634. Disponível em: URL: <http://www.bmj.com/cgi/content/full/315/7109/629>

Galbraith R. A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. *Stat Med* 1988;7:889-94.

Khan KS, ter Riet G, Popay J, Nixon J, Kleijnen J. Study quality assessment. in: Khan KS, Ter Riet G, Glanville J, Sowden AJ, Kleijnen J, editors for the NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD). *Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness. CRD's Guidance for Carrying Out or Commissioning Reviews*. 2nd Edition. CRD Report No. 4. York: NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York; 2000. Disponível em: URL: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm>

Laird NM, Mosteller F. Some statistical methods for combining experimental results. *Int J Tech Assess in Healthcare* 1990; 6:5-30.

Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327:248-54.

Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997 Nov 1;127(9):820-6. Disponível em: URL: <http://www.acponline.org/journals/annals/01nov97/quantsyn.htm>

McIntosh M. The population risk as an explanatory variable in research synthesis of clinical trials. *Harvard Medical School* 1995; 1-35.

Mosteller F, Chalmers TC. Some progress and problems in meta-analysis of clinical trials. *Stat Sci* 1992; 7:227-36.

Parmar MK, Torri V, Stewart LA. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 1998;17:2815-34.

Schulz KF, Altman DG. *Statistical methods for data synthesis*. Cochrane Workshop Report. Oxford: UK Cochrane Centre, 1993.

Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *BMJ* 2000 Jun 10;320(7249):1574-1577. Disponível em: URL: <http://www.bmj.com/cgi/content/full/320/7249/1574>

Whiting-O'Keefe OE, Henke C, Simborg DW. Choosing the correct unit of analysis in medical care experiments. *Med Care* 1984; 22:1101-14.

APÊNDICE 1 - Explicação do Gráfico (figura 9-3)

Na coluna da esquerda estão listados os estudos dos quais os dados foram coletados. Na segunda coluna, cabeçalho EXPT contem os dados do grupo experimental de cada estudo. Os valores indicam o número de eventos (n) e o tamanho do grupo (N). Na próxima coluna, cabeçalho CTRL, contém os dados do grupo controle. Os valores indicam o número de eventos no grupo (n) e o tamanho do grupo (N).

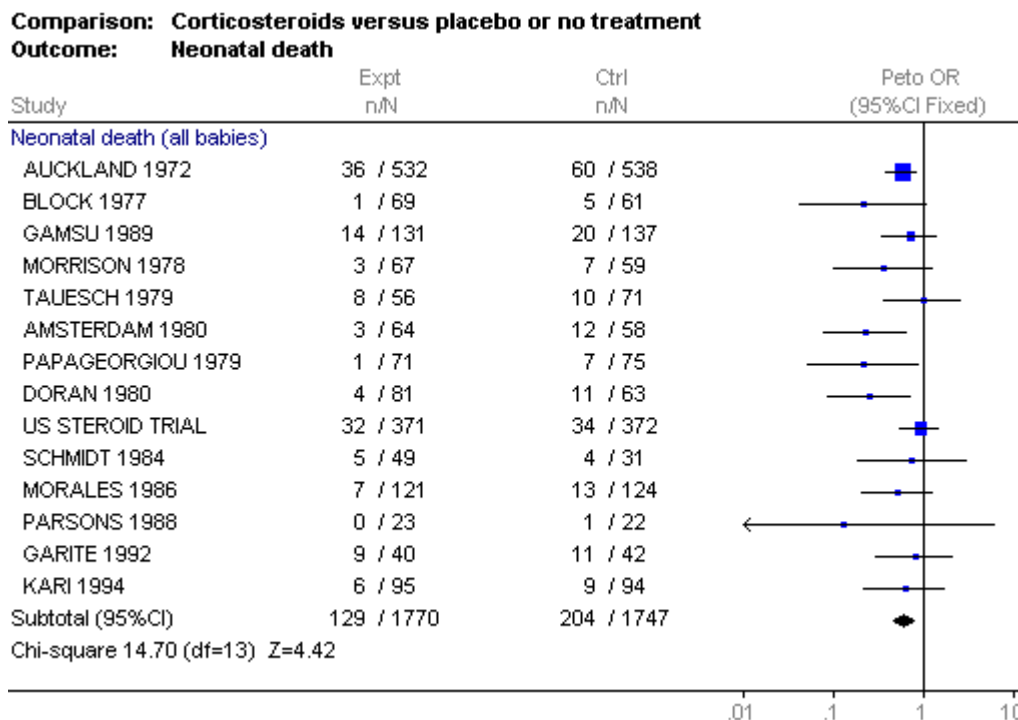


Figura 9-3 Exemplo de um gráfico de metanálise (Disponível em: URL: <http://www.cochrane.org/images/exrevmet.gif>)

As linhas horizontais representam os intervalos de confiança, ie, a variação de valores aonde o razão de chance (*odds ratio*) pode está com 95% das vezes se o a acaso for responsável pelos resultados do estudo. Se a linha horizontal toca ou cruza a linha central vertical do gráfico, ele indica que não ocorreu diferença estatística entre os grupos sobre o benefício ou malefício do tratamento. A linha que termina com uma seta indica que o intervalo de confiança estende-se além da escala do gráfico. É importante notar que a escala que esta sendo utilizada pode variar de revisão para revisão.

O ponto central de cada linha horizontal do gráfico representa o *odds ratio* de cada estudo. Representa o tamanho do efeito ou a mensuração do efeito. No caso de eventos adversos (morte), se o ponto central esta a esquerda da linha central do gráfico, indica que o tratamento avaliado reduz a probabilidade de morte. Se estiver a direita da linha central, indica que o tratamento avaliado aumenta a probabilidade de morte. Pode existir variação quanto ao ponto estimado, risco relativo, diferença de risco, assim como a representação.

O tamanho do ponto central indica o peso relativo de cada estudo no resultado final. O peso é baseado no número de participantes e no número de eventos. Grandes estudos tem maior peso. A qualidade dos estudos não contribui com o peso.

O diamante vermelho representa o resultado final da combinação dos estudos (metanálise). O ponto central representa a razão de chances (*odds ratio*) da metanálise e seu tamanho representa o intervalo de confiança. Na Biblioteca Cochrane o padrão na apresentação dos resultados é o *Peto Odds Ratio* (um modelo de efeito fixo). Se o

diamante esta a esquerda na linha vertical ele é significativo, se ele toca ou cruza a linha vertical não existe diferença estatística na metanálise.

O resultado combinado dos estudos é nomeado de 'Subtotal' ou de 'Total' porque o gráfico representa apenas um subgrupo do desfecho clínico 'Neonatal death'. Na parte de baixo do gráfico, o valor de z é um teste estatístico da significância do efeito global, ie, uma medida matemática equivalente a localização e o largura do diamante preto no gráfico. O valor do qui-quadrado é um teste estatístico de homogeneidade do tamanho do efeito entre os estudos, i.e., uma medida da consistência do resultado entre os estudos individuais.

Se o intervalo de confiança não contém o valor neutro (nulo), ou seja não toca nem cruza a linha vertical, estes resultados são ditos como "estatisticamente significantes".

Veja no sítio <http://www.centrocochranedobrasil.org/rsl.htm#dia> outra descrição sobre a interpretação do gráfico da metanálise.

APÊNDICE 2 – Escala de qualidade (Jadad, 1996)

Escala de qualidade (quadro 9-10) descrita por JADAD *et al.* (1996) foi desenvolvida através da técnica de consenso de grupo nominal. Uma relação com os itens constantes em várias escalas e listas de critérios de avaliação de ensaios clínicos aleatórios foi construída por um painel multidisciplinar de seis especialistas, que a resumiram em três itens, diretamente relacionados com a redução de tendenciosidades (validade interna). Este instrumento de avaliação da qualidade têm duas opções de resposta: sim ou não.

- 1.a. O estudo foi descrito como aleatório (uso de palavras como "randômico", "aleatório", "randomização")?
- 1.b. O método foi adequado?
- 2.a. O estudo foi descrito como duplo-cego?
- 2.b. O método foi adequado?
3. Houve descrição das perdas e exclusões?

- Pontuação: cada item (1, 2a e 3a) recebe um ponto para a resposta sim ou zero ponto para a resposta não.
- Um ponto adicional é atribuído se, no item 1b, o método de geração da seqüência aleatória foi descrito e foi adequado; no item 2b, se o método de mascaramento duplo-cego foi descrito e foi adequado.
- Um ponto é deduzido se, na questão 1b, o método de geração da seqüência aleatória foi descrito, mas de maneira inadequada; na questão 2b, se foi descrito como duplo-cego, mas de maneira inadequada.

Quadro 9-10 Itens da escala de qualidade (JADAD *et al.*, 1996)

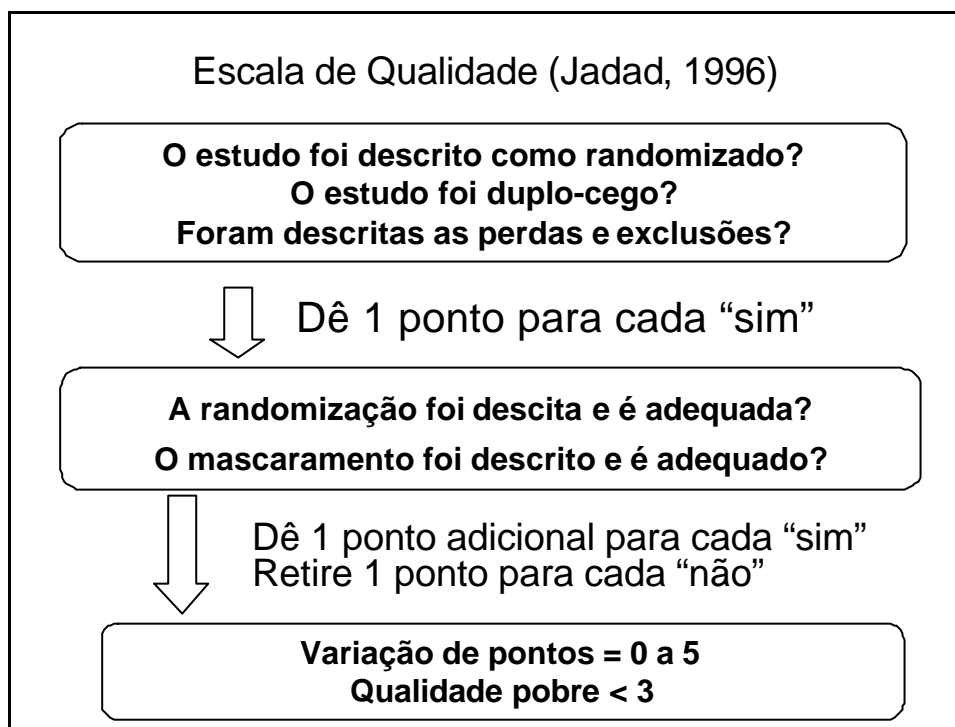
Os critérios descritos por JADAD *et al.* (1996) para a avaliação pela escala de qualidade, e que foram utilizados neste estudo, foram:

a) Para a randomização: o método de geração da seqüência aleatória será considerado apropriado se permitir a cada participante do estudo ter a mesma chance de receber cada intervenção, e o investigador não puder prever qual será o próximo tratamento. Métodos de geração da seqüência usando data de aniversário, data de admissão, número de registro no hospital, ou alternância entre os grupos são considerados inadequados.

b) Para o mascaramento duplo-cego: um estudo deve ser considerado duplo-cego se a termo "duplo-cego" é usado. O método será considerado apropriado se nem o responsável pelo cuidado do paciente e nem o paciente tiveram como identificar o tipo de tratamento dado a cada um, ou, na ausência desta declaração, se o uso de placebos idênticos ou imitações foram mencionados.

c) Para as perdas e exclusões: os participantes que entraram no estudo mas não completaram o período de observação ou que não foram incluídos na análise têm que ser descritos. O número e as razões para perdas em cada grupo têm que ser declarados. Se não houve perdas, isto também tem que ser declarado no artigo. Se não houver descrição de perdas, deve-se atribuir a nota zero a este item.

Um máximo de cinco pontos pode ser obtido: três pontos para cada sim, um ponto adicional para um método adequado de randomização e um ponto adicional para um método adequado de mascaramento (quadro 9-9). Um estudo é considerado de má qualidade se ele receber dois pontos ou menos (Jadad, 1998).



Quadro 9-11 Roteiro para utilização da escala de qualidade descrita por Jadad (1996).

APÊNDICE 3 – Lista de Delphi (Verhagen, 1998)

Lista de Delphi (quadro 9-12) foi publicada por VERHAGEN *et al.* (1998) é uma relação dos itens constantes em várias escalas e listas de avaliação da qualidade de ensaios clínicos aleatórios foi submetida à análise de mais de vinte e cinco especialistas nesta área. Através da técnica do Consenso de Delphi, os 206 itens da lista inicial foram resumidos a nove, os quais avaliam três dimensões da qualidade: validade interna, validade externa e considerações estatísticas. Este instrumento de avaliação da qualidade foi denominada Lista de Delphi ([a9_delphi_01.doc, 30 Kb](#)). Não é descrito um cálculo de pontuação e todos os itens têm três opções de resposta: sim, não ou não sei.

- 1.a. A alocação dos pacientes foi aleatória?
- 1.b. Se os indivíduos foram alocados aleatoriamente para os grupos de tratamento, foi mantido o sigilo de alocação?
2. Os grupos eram comparáveis em relação às características mais importantes do prognóstico?
3. Os critérios de inclusão e exclusão foram especificados?
4. Foi utilizado um avaliador independente para avaliar os resultados?
5. O responsável pelo cuidado do paciente foi mascarado?
6. O paciente foi mascarado?

7. As medidas de variabilidade e a estimativa dos pontos foram apresentadas para a variável primária?
8. O estudo incluiu uma análise por intenção de tratar (todos os pacientes alocados)?

Quadro 9-12. Itens da Lista de Delphi

Versão prévia publicada:

Este é uma parte de um manuscrito que originou o curso de revisão sistemática e metanálise disponibilizado pela UNIFESP Virtual. (URL: <http://www.virtual.epm.br/cursos/metanalise>). O curso é aberto e gratuito.

Data da última modificação:

17 de agosto de 2001.

Como citar este capítulo:

Castro AA. Revisão sistemática: análise e apresentação dos resultados. in: Castro AA. Revisão sistemática com ou sem metanálise. São Paulo: AAC; 2001. Disponível em URL: <http://www.metodologia.org>

Conflito de interesse:

Nenhum declarado.

Fonte de fomento:

Nenhuma declarada.

Sobre o autor:

Aldemar Araujo Castro
Aluno do Programa de Pós-graduação em Cirurgia Vascular, Cardíaca, Torácica e Anestesiologia da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brasil.

Endereço para correspondência:

Aldemar Araujo Castro
Rua Pedro de Toledo 598
04039-001 São Paulo (SP), Brasil
Fone/Fax: +11 5575 2970
Correio eletrônico: aldemar@metodologia.org
URL: <http://www.evidencias.com/aldemar>