

REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA E METANÁLISE: NOÇÕES BÁSICAS SOBRE SEU DESENHO, INTERPRETAÇÃO E APLICAÇÃO NA ÁREA DA SAÚDE

Susana Inés Segura Muñoz⁽¹⁾, Angela Maria Magosso Takayanagui⁽²⁾, Cláudia Benedita dos Santos⁽²⁾, Otto Sanchez-Sweatman⁽³⁾

⁽¹⁾Doutoranda de Enfermagem em Saúde Pública do Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. ⁽²⁾Profa. Dra. do Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. ⁽³⁾Prof. Dr. da School of Nursing of McMaster University, Ontário, Canadá. Professor visitante do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, em 1999.

A Revisão Sistemática (RS) e a Metanálise (MA) constituem-se em importantes instrumentos metodológicos de pesquisas na área da medicina, enfermagem e saúde pública baseadas na evidência. O presente estudo descreve detalhadamente os passos necessários para a realização da RS e MA e apresenta elementos que podem auxiliar sua interpretação e compreensão, tendo como finalidade gerar subsídios que facilitem sua aplicação na área da saúde.

Palavras-chave: revisão sistemática, metanálise, pesquisa em saúde

SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW AND META-ANALYSIS: BASIC NOTIONS ABOUT ITS DESIGN, INTERPRETATION AND APPLICATION IN HEALTH RESEARCH

The Systematic Review (SR) and Meta-analysis (MA) are important methodological instruments for evidence-based research in medicine, nursing, and public health. This study gives a detailed description of the necessary steps for conducting SR and MA and presents elements that could be useful for its interpretation and understanding, in order to create factors that can be of help for its application in the health area.

Key-words: systematic review, meta-analysis, health research

INTRODUÇÃO

A revisão de literatura, tradicionalmente conhecida como revisão narrativa (RN) apresenta um caráter descritivo-discursivo, caracterizando-se pela ampla apresentação e discussão de temas de interesse científico. A RN é elaborada por profissionais de reconhecido saber e experiência, constituindo-se num importante elemento na literatura científica. A RN permite ao leitor adquirir e atualizar o conhecimento sobre uma temática específica de maneira concreta em um intervalo de tempo relativamente curto, porém, apresenta as desvantagens de não ser reprodutível, as vezes incompleta e, em alguns casos, inconclusiva (Atallah; Castro, 1997).

A Revisão Sistemática (RS) e Metanálise (MA) apresentam mudanças no perfil da revisão bibliográfica tradicional, constituindo-se em importantes instrumentos metodológicos de pesquisas nas áreas da medicina, enfermagem e saúde pública baseadas na evidência (Rodriguez-Artalejo; Guallar-Castillón, 2000). O principal alcance da RS e MA é integrar a informação existente sobre uma temática específica, através do agrupamento e análise dos resultados procedentes de estudos primários realizados em locais e momentos diferentes por grupos de pesquisa independentes, permitindo a geração de evidência científica na temática que de suporte na implementação e execução de diversos programas de saúde (Egger; Smith, 1998; Siwek et al., 2002).

A revisão é denominada RS qualitativa, ou simplesmente RS, quando a informação obtida a partir dos estudos incluídos na revisão não é susceptível à análise estatística. Quando os trabalhos incluídos na revisão sistemática permitem realizar uma síntese estatística da evidência gerada, trata-se de RS quantitativa ou Metanálise, sendo o termo metanálise, o método estatístico utilizado para a análise numérica da RS (Atallah; Castro, 1997).

Nas últimas décadas, a expansão do universo da informação científica na área da saúde, assim como um acesso mais fácil e rápido à informação, vem favorecendo o uso de RS e MA. O amplo desenvolvimento de bases de dados eletrônicas tem sido determinante neste processo.

Embasados neste contexto, temos como objetivo descrever detalhadamente os passos necessários para a realização de RS e MA com a finalidade de gerar subsídios que facilitem sua aplicação e compreensão, na área da saúde.

CAMINHO METODOLÓGICO DA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

A realização de uma RS ou MA caracteriza-se pela participação de um determinado grupo de pesquisadores. Os autores definem um tema específico, geralmente com a finalidade de estabelecer a relação de causalidade existente entre dois fatores, obedecendo uma seqüência de passos a serem percorridos (Olsen, 1995). A Fig. 1 apresenta um diagrama de fluxo para a condução de uma RS e MA.

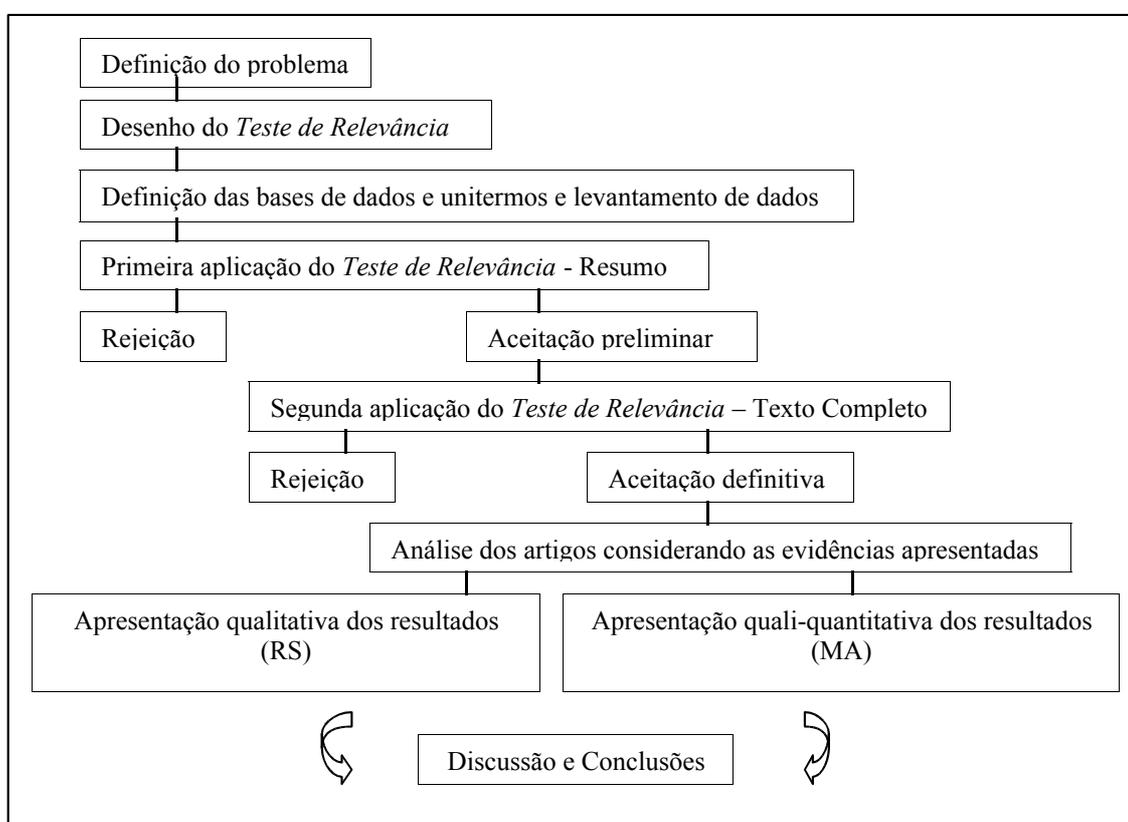


Fig. 1: Diagrama de fluxo para a condução de uma RS e MA (Adaptado de Olsen, 1995)

Assim, uma vez definido o objeto de estudo ou o problema, é desenhado o *Teste de Relevância*, questionário no qual são definidos os critérios de inclusão e exclusão, constituídos por perguntas que geram uma resposta afirmativa ou negativa, questões mal formuladas levam a decisões obscuras sobre o que deve ou não ser incluído na revisão (Atallah; Castro, 1997). As perguntas devem ser claras porque elas são essenciais na definição da estrutura da RS e MA, de modo que, juntamente com os objetivos do estudo, possam ser utilizados pelos leitores como parâmetros iniciais para estimar a importância do tema tratado (Counsell, 1997).

No *Teste de Relevância* devem ser definidos critérios de inclusão tais como: data de realização da pesquisa, tipo de estudo, apresentação de resultados originais, exposição ou intervenção, definição específica dos participantes da pesquisa, dentre outros (Hedges, 1994). Também, devem ser definidos critérios de exclusão, tais como: ambigüidade dos resultados, apresentação insuficiente de resultados, dentre outros. O *Teste de Relevância* é um instrumento que define e limita o tipo de pesquisa que vai ser útil para a RS ou para a MA.

Logo após, devem ser definidas as bases de dados que serão utilizadas. É importante considerar bases de dados mais amplas e específicas para o tema em questão, com a finalidade de se identificar o maior número possível de publicações existentes na área, recomenda-se a inclusão de pelo menos duas bases de dados.

Uma vez estabelecidas as bases de dados, são definidos os unitermos que podem ser palavras ou conjunto de palavras, os quais serão utilizados para a captação das pesquisas existentes. A maioria dos trabalhos demanda a presença simultânea de vários componentes-chave, a sua escolha é de vital importância para acessar os documentos realmente relevantes para o objeto de estudo. Assim, por exemplo, se para uma pesquisa sobre “*Os efeitos da terapia com insulina na função renal a longo prazo*”, são utilizados os seguintes termos-chave: “*type II diabetes*”, “*insulin*”, “*renal function*” e “*long term*”, provavelmente serão perdidos estudos relevantes dada a específica formulação dos unitermos. Por um outro lado, o uso de poucos termos-chave como “*insulin*” e “*type II diabetes*”, pode gerar inúmeros estudos não tão relevantes para a pesquisa. De um modo geral, componentes que incluem a condição ou doença e a intervenção ou exposição avaliada, são suficientes para obter trabalhos relevantes (Cochrane, 2001).

Uma vez feito o levantamento, parte-se para a aplicação do *Teste de Relevância*, devendo cada estudo ser criteriosamente analisado. Estudos de baixa qualidade ou que apresentem erro sistemático devem ser excluídos (Counsell, 1997). Estudos de revisão, relatos de caso ou comunicações, não devem ser incluídos na RS e MA (Cochrane, 2001).

A pesquisa nas bases de dados, a aplicação do *Teste de Relevância* e a seleção dos artigos devem ser realizadas por dois pesquisadores de forma independente, com a finalidade de verificar a objetividade do método. No caso de existir desacordo sobre a inclusão de algum dos trabalhos, um terceiro pesquisador deve ser consultado (Cochrane, 2001).

Os resultados são extraídos usando quadros sinópticos, nos quais devem ser incluídas informações detalhadas de cada pesquisa, tais como: referência bibliográfica, tipo de estudo (caso controle, coorte, randomized controlled trial, etc), variáveis que caracterizem os participantes, dados que indicam se o estudo aborda exposição ou intervenção e os efeitos associados que confirmem evidência dos resultados.

No caso de contar com estudos homogêneos pode ser realizada a metanálise. A MA utiliza diversas técnicas estatísticas cuja escolha depende da natureza dos dados que estão sendo analisados. Os parâmetros mais utilizados são: Intervalo de Confiança a 95% (95%IC), Odds Ratio (OR) ou Risco Relativo (RR) e Redução de Risco Relativo (RRR). Atualmente estão sendo introduzidos outros tipos de métodos estatísticos como análise multivariada e meta-regressões (Van-Houwelingen et al., 2002).

De acordo com Cochrane (2001), para um grande número de pesquisadores os resultados de RS ou MA devem se auto-sustentar, embora muitos leitores esperam encontrar na discussão e conclusão elementos que os ajudem na interpretação dos resultados.

A discussão deve ajudar o leitor a compreender as implicações da evidência apresentada em relação às decisões práticas. Os autores devem abordar, na discussão, aspectos como: limitações metodológicas e qualidade dos artigos incluídos na pesquisa, significância dos efeitos observados, consistência desses efeitos através dos diferentes estudos, clareza ou não da relação dose-resposta, existência de algum fator indireto que reforce a evidência, outras possíveis explicações para os efeitos observados e a aplicabilidade dos resultados. Podem, também, ser apresentadas algumas informações referentes ao custo-benefício das informações geradas.

Os pesquisadores devem ter claro que o propósito deste tipo de revisão de literatura é, fundamentalmente, a apresentação objetiva de informação e evidência, evitando, portanto, a manifestação de recomendações pessoais derivadas do estudo (Cochrane, 2001).

Quando, através da RS não é possível obter evidência conclusiva, não devem ser confundidas expressões como “*não existe evidência do efeito*” com “*existe evidência de não-efeito*”. Ao avaliar as implicações da investigação, devem ser evitadas afirmações finais como: “é necessário maior número de pesquisas nessa área”, sendo mais recomendado destacar que a revisão poderia ser aprimorada com dados adicionais (Cochrane, 2001).

Com a finalidade de facilitar a compreensão do processo de realização de RS e MA, apresenta-se na Tab. 1, o diagrama de um estudo utilizando a Metanálise, realizado por Polygenis et al. (1998), no Canadá, intitulado: “*Consumo moderado de álcool durante a gravidez e a incidência de malformações fetais: Uma metanálise*”.

Tab. 1: Exemplo de condução de Metanálise intitulado “*Consumo moderado de álcool durante a gravidez e a incidência de malformações fetais: Uma metanálise*” (Polygenis et al.,1998)

Problema	Consumo moderado de álcool durante a gestação e a incidência de malformações fetais						
Definições	Consumo moderado: duas doses de bebida alcoólica por dia. Bebida: o equivalente a 15 ml ou 14 g de álcool absoluto Malformação fetal: Apresentação de defeitos estruturais e funcionais no nascimento que tenham impacto na vida o aquelas malformações corrigidas cirurgicamente, definidas por Heinonen et al (1976)						
Desenho do Teste de Relevância	Código do artigo: _____		N. do avaliador: _____				
	Critérios de Inclusão			Sim	Não		
	1. O estudo trata de mulheres grávidas?			_____	_____		
	2. O consumo de álcool é de 0-2 doses de bebida/dia?			_____	_____		
	3. É estudo de caso-controle ou cohorte?			_____	_____		
	4. Apresenta grupo-controle?			_____	_____		
	5. É documentada a existência de malformação fetal?			_____	_____		
	Critérios de Exclusão						
	1. É relato de caso, editorial, comunicação ou revisão?			_____	_____		
	3. O estudo apresenta dados insuficientes para a análise?			_____	_____		
	4. O estudo trata do Syndrome Fetal Alcoólico?			_____	_____		
Bases de dados	MEDLINE (1966-1995), PsycLit (1974-1986), PsyLit II (1987-1995)						
Unitermos	“alcohol and pregnancy outcome”, “alcohol drinking”, “alcohol” and “pregnancy”						
Estudos identificados	500 artigos (realizado por dois pesquisadores independentemente)						
1º Aplicação Teste de relevância (Resumo)	Rejeição (439 estudos)			Aceitação preliminar (61 estudos)			
2º Aplicação Teste de relevância (Texto)	Rejeição (37 estudos)			Aceitação (24 estudos)			
Análise	Análise dos artigos considerando as evidências apresentadas: unicamente 7 artigos foram susceptíveis a análises estatístico						
Resultados	Apresentação quantitativa dos resultados (MA)						
	Referência	Estudo	Malf. Congênitas	Total	OR*	95%IC**	
			Sim	Não			
	1º	Caso-controle	166	7191	7357	1,05	0,89 - 1,23
	2º	Cohorte	4	474	478	9,09	0,49 - 1,69
	3º	Cohorte	5	63	68	2,30	0,43 - 12,3
	4º	Cohorte	4	158	162	0,37	0,12 - 1,11
	5º	Cohorte	18	110	128	1,59	0,76 - 3,34
	6º	Cohorte	1187	14108	15295	0,99	0,91 - 1,08
	7º	Cohorte	14	505	519	1,13	0,66 - 1,96
Discussão	1. São apresentadas as limitações da metanálise devido a variabilidade metodológica e heterogeneidade dos trabalhos. 2. Os autores concluíram após sintetizadas as informações com mais de 20000 recém nascidos, que não foi possível a comprovação do incremento na incidência de malformações fetais associadas ao consumo moderado de álcool, apesar de estar comprovado que o consumo excessivo de álcool durante a gestação causa sérias patologias fetais.						

*Odds Ratio (OR)

** Intervalo de Confiança a 95% (95%IC)

INTERPRETAÇÃO ESTATÍSTICA DA METANÁLISE

Com a finalidade de facilitar a compreensão da representação gráfica dos valores de OR e 95% IC, foi elaborada a Fig. 2, seguindo o modelo tradicional de apresentação em publicações científicas.

Foram considerados unicamente os cinco estudos que apresentaram menos heterogeneidade, segundo os autores do trabalho utilizado como exemplo neste estudo (Polygenis et al., 1998).

O Intervalo de Confiança (95%IC), representado graficamente por linhas horizontais para cada estudo é o intervalo no qual as proporções de eventos (neste caso malformações fetais) seriam verificadas em 95% das vezes, se o mesmo estudo fosse repetido 100 vezes, dando um limite inferior e superior dos eventos.

O valor de Odds Ratio (OR) ou Risco Relativo mede o efeito da relação apresentada entre as variáveis analisadas, valor de OR = 1 representa efeito nulo entre as variáveis, sendo representado graficamente por uma linha vertical (Atallah; Castro, 1997).

Quando o IC localiza-se à esquerda do eixo vertical (OR=1), significa que há uma diminuição do risco devido ao fator considerado, neste caso, significaria uma diminuição do risco do consumo moderado de álcool gerar malformações fetais. Quando o IC fica localizado à direita da linha vertical significa que há um aumento no risco do consumo moderado de álcool gerar malformações fetais.

Quando o IC cruza a linha vertical indica que o resultado não é estatisticamente significativo ($p > 0,05$), ou seja, o acaso pode ser responsável pela diferença encontrada (Atallah; Castro, 1997). A Fig 2 mostra que todos os estudos incluídos na MA por Polygenis et al. (1998) apresentaram IC que cruzaram a linha vertical (OR=1), indicando que o efeito do consumo moderado de álcool nas malformações fetais não foi estatisticamente significativo.

Existe também, a preferência de apresentar os valores de OR ou RR em porcentagem, para isso é necessário subtrair o valor do RR ou OR de 1, esse conceito é denominado Redução do Risco Relativo (RRR). Assim por exemplo, um RR de 0,75 equivale a um RRR de 0,25 ou 25%.

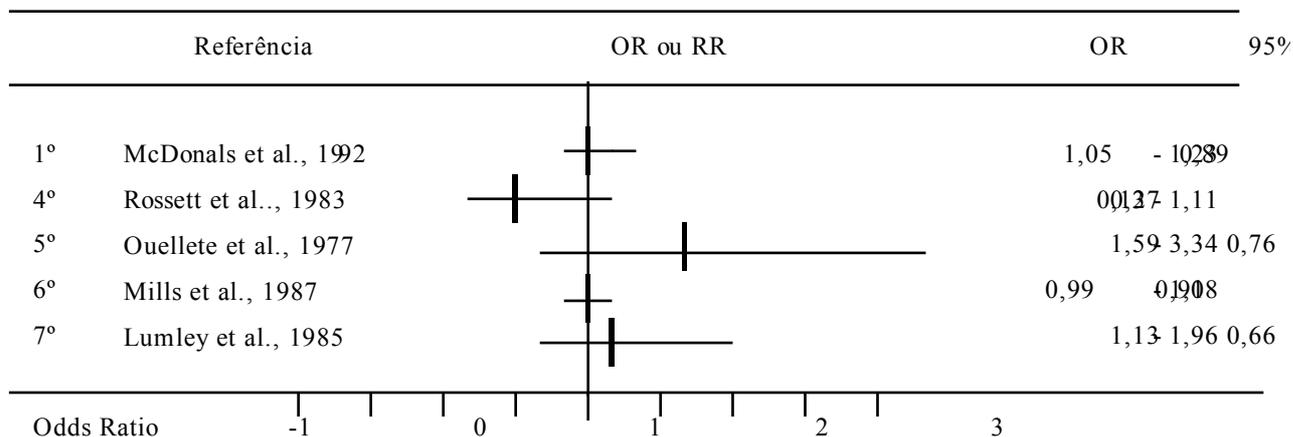


Fig. 2: Representação gráfica do meta-análise, considerando os resultados apresentados por Polygenis et al. (1998).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A RS constitui-se num método que vem sendo cada vez mais utilizado em pesquisa científica para a avaliação de um conjunto de dados simultaneamente, o qual tem sido largamente aceito na

academia, dada à capacidade de integrar os achados de pesquisas individuais já existentes, permitindo, de maneira objetiva, a síntese da informação científica.

A RS e MA são, com frequência, confundidas com revisões tradicionais de literatura, cabe destacar, que um dos aspectos mais relevantes da RS e do MA é o fato de se tratar de métodos de pesquisa que podem ser reproduzidos se respeitadas todos os passos descritos, aspecto que não pode ser alcançado na revisão narrativa-discursiva, dada a subjetividade na coleta da informação e na interpretação dos dados.

Consideramos que a apresentação detalhada e condensada dos passos que são necessários para a realização de uma RS e MA, permitirão aos pesquisadores que ainda não tiveram contato com este tipo de metodologia de pesquisa, obter uma visão mais clara e objetiva de sua aplicabilidade em diferentes áreas da saúde.

Referências bibliográficas

1. ATALLAH, N.A.; CASTRO A.A. Revisões sistemáticas da literatura e metanálise: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica. **Diagnóstico & Tratamento**. v.2, n.2, p.12-15, 1997.
2. COCHRANE. The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining and promoting the accessibility of systematic reviews of the effects of health care interventions. Disponível em: <http://www.cochrane.de/cc/cochrane/cdRS.htm>. Acesso em 21/12/2001.
3. COUNSELL, C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. **Ann Intern Med**. v.1, n.127, p.380-7, 1997.
4. EGGER, M. ; SMITH, G.D. Bias in location and selection of studies. **BMJ**. v. 316, p. 61-6, 1998.
5. HEDGES, L.V. Statistical considerations. In: Cooper H, Hedges LV editors. **The Handbook of Research Synthesis**. New York:Russell Sage Foundation, 1994.
6. OLSEN, J. Meta-analysis or Collaborative Studies. **JOEM**. V.37, n. 8, p. 897-902, 1995.
7. POLYGENIS, D.; WHARTON, S.; MALMBERG, C.; SHERMAN, N.; KENNEDY, D.; KOREN, G.; EINARSON, T. Moderate Alcohol Consumption during Pregnancy and the Incidence of Fetal malformations: A Meta-Analysis. **Neurotoxicol Teratol**. v. 20, n.1, p.61-67, 1998.
8. RODRIGUEZ ARTALEJO F.; GUALLAR CASTILLÓN,P. Sobre los Meta-análisis y el QUOROM. **Rev. Esp. Salud Pública**. v.74, n.2, p.103-105E, 2000.
9. SIWEK, K.J., GOURLAY, M.L., SLAWSON, D.C., SHAUGHNESSY, A.F. How to write an evidence-based clinical review article. **Am Fam Physician**. v.65, n. 2, p. 251-8, 2002.
10. VAN-HOUWELINGEN, H.C.; ARENDS, L.R.; STIJNEN, T. Advanced methods in meta-analysis: multivariate approach and meta-regression. **Stat Med**. v. 21, n. 4, p. 589-624, 2002.