

MINISTÉRIO DA SAÚDE

# DIRETRIZES METODOLÓGICAS

elaboração de revisão sistemática e  
metanálise de ensaios clínicos randomizados

BRASÍLIA - DF  
2012

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
**Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos**  
**Departamento de Ciência e Tecnologia**

**DIRETRIZES METODOLÓGICAS**  
**elaboração de revisão sistemática e**  
**metanálise de ensaios clínicos randomizados**

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Brasília – DF  
2012

© 2012 Ministério da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <<http://www.saude.gov.br/bvs>> e na página da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde: <[www.saude.gov.br/rebrats](http://www.saude.gov.br/rebrats)>.

Esse trabalho foi desenvolvido no âmbito do termo de cooperação nº 47 entre o Departamento de Ciência e Tecnologia e a Organização Panamericana da Saúde.

Tiragem: 1ª edição – 2012 – 2.000 exemplares

*Elaboração, distribuição e informações*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Ciência e Tecnologia

Esplanada dos Ministérios, Edifício Sede, bloco G, 8º andar, sala 852

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tels.: (61) 3315-3885

Fax: (61) 3223-3463

Site: <<http://www.saude.gov.br>>

E-mail: [ats.decit@saude.gov.br](mailto:ats.decit@saude.gov.br)

*Supervisão Geral:*

Carlos Augusto Graboys Gadelha (SCTIE/MS)

Jailson de Barros Correia (Decit/SCTIE/MS)

*Elaboração*

Anna Maria Buehler (IEP-HCor)

Mabel Fernandes Figueiró (IEP-HCor)

Alexandre Biasi Cavalcanti (IEP-HCor)

Otávio Berwanger (IEP-HCor)

*Revisão técnica*

Augusto Afonso Guerra Junior (UFMG)

Christine de Nazaré Silva Koury (Decit/SCTIE/MS)

Cid Manso Vianna (IMS/ UERJ)

Everton Nunes da Silva (UnB)

Flávia Tavares Silva Elias (Decit/SCTIE/MS)

Nashira Campos Vieira (Decit/SCTIE/MS)

Rachel Riera (Centro Cochrane do Brasil/Unifesp)

*Revisão de especialista*

Marcus Tolentino Silva (Decit/SCTIE/MS)

*Organização*

Christine de Nazaré Silva Koury (Decit/SCTIE/MS)

Flávia Tavares Silva Elias (Decit/SCTIE/MS)

Nashira Campos Vieira (Decit/SCTIE/MS)

*Editoração*

Eliana Carlan (Decit/SCTIE/MS)

Jessica Alves Pippel (Decit/SCTIE/MS)

*Design Gráfico*

Gustavo Veiga e Lins (Decit/SCTIE/MS)

*Normalização:*

Daniela Ferreira Barros da Silva - Editora MS

Impresso no Brasil/Printed in Brazil

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia.

Diretrizes metodológicas : elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2012.

92 p. : il. – (Série A: Normas e Manuais Técnicos)

ISBN 978-85-334-1951-3

1. Tecnologia em saúde. 2. Análise de impacto orçamentário. 3. Ministério da Saúde. I. Título.

CDU 614:62

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2012/0391

*Títulos para indexação:*

Em inglês: Methodological guideline: development of systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.

Em espanhol: Directriz metodológica: desarrollo de revision sistemática y metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados.

## LISTA DE QUADROS

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Quadro 1</b> – Resumo da importância das revisões sistemáticas.....                                  | 14 |
| <b>Quadro 2</b> – Exemplos de questões de pesquisa para Ensaios Clínicos Randomizados .....             | 17 |
| <b>Quadro 3</b> – Filtro para ECRs no MEDLINE .....                                                     | 25 |
| <b>Quadro 4</b> – Variáveis consideradas para elaboração de ficha clínica de<br>extração dos dados..... | 28 |
| <b>Quadro 5</b> – Tipo de variáveis e medidas de efeitos.....                                           | 38 |
| <b>Quadro 6</b> – Variáveis e modelos de efeito.....                                                    | 41 |
| <b>Quadro 7</b> – Principais vieses encontrados em RS .....                                             | 42 |
| <b>Quadro 8</b> – Estruturação da discussão da revisão sistemática .....                                | 50 |
| <b>Quadro 9</b> – Qualidade inicial da evidência .....                                                  | 53 |
| <b>Quadro 10</b> – Fatores que diminuem a qualidade da evidência.....                                   | 53 |
| <b>Quadro 11</b> – Fatores que elevam a qualidade da evidência .....                                    | 54 |



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- AVC** – Acidente Vascular Cerebral
- BVS** – Biblioteca Virtual em Saúde
- Capes** – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- CENTRAL** – The Cochrane Central Register of Controlled Trials
- CNPq** – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- CRD** – Centre for Reviews and Dissemination
- Decit** – Departamento de Ciência e Tecnologia
- DECs** – Descritores em Ciências da Saúde
- ECR** – Ensaio Clínico Randomizado
- EMBASE** – Base de dados eletrônica da editora Elsevier
- Emtree** – Descritores de assunto do EMBASE
- Fapesp** – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
- Fli** – Fração da Informação
- GRADE** – Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation
- HBPM** – Heparinas de Baixo Peso Molecular
- HCor** – Hospital do Coração de São Paulo
- HOME DES IVUS** – Intravascular Ultrasound (IVUS) Drug-eluting stents (DES)
- HR** – Hazard Ratio
- I<sup>2</sup>** – Teste de Inconsistência de Higgins
- IATS** – Instituto de Avaliações Econômicas
- JAMA** – The Journal of the American Medical Association
- LILACS** – Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe
- MEDLINE** – Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
- MeSH** – Medical Subject Headings
- NNH** – Número necessário para dano
- NNT** – Número necessário para tratar
- OR** – Razão de Chance
- OVID** – Plataforma de acesso para base de dados disponibilizada via assinatura da editora Wolters Kluwer Health
- PRISMA** – Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyse
- PROSPERO** – International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews
- PubMed** – Serviço da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos para acesso gratuito ao Medline
- QUOROM** – Quality of Reporting of Meta-analyses

**Rebrats** – Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde

**RevMan** – Review Manager

**RR** – Risco Relativo

**RRA** – Diferença de risco absoluto ou redução de risco absoluto

**RRR** – Diferença de risco ou redução de risco relativo

**RS** – Revisão Sistemática

**STATA** – Data analysis and Statistical Software

**TOI** – Tamanho Ótimo da Informação

**TRIP** – Turning Research into Practice

# SUMÁRIO

|                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| APRESENTAÇÃO .....                                                                                                 | 11 |
| 1 INTRODUÇÃO ÀS REVISÕES SISTEMÁTICAS .....                                                                        | 13 |
| 1.1 Definição de revisões sistemáticas .....                                                                       | 13 |
| 1.2 Definição de metanálise .....                                                                                  | 13 |
| 1.3 Importância das revisões sistemáticas .....                                                                    | 13 |
| 1.4 Limitações das revisões sistemáticas .....                                                                     | 15 |
| 1.5 Recursos Necessários .....                                                                                     | 15 |
| 2 PLANEJAMENTO DA REVISÃO SISTEMÁTICA .....                                                                        | 17 |
| 2.1 Definição da questão de pesquisa estruturada no formato do acrônimo PICO .....                                 | 17 |
| 2.2 Definição dos critérios de elegibilidade .....                                                                 | 18 |
| 2.3 Revisão de literatura: justificativa para a revisão sistemática .....                                          | 18 |
| 2.4 Documentação da metodologia: redação de protocolo .....                                                        | 19 |
| 3 CONDUÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA .....                                                                            | 20 |
| 3.1 Busca de potenciais estudos elegíveis .....                                                                    | 20 |
| 3.1.1 Busca em fontes de dados publicados .....                                                                    | 20 |
| 3.1.2 Busca em fontes de dados não publicados, em andamento e literatura cinzenta .....                            | 22 |
| 3.1.3 Elaboração da estratégia de busca nas várias bases de dados .....                                            | 23 |
| 3.1.3.1 Seleção dos termos para a busca .....                                                                      | 23 |
| 3.1.3.2 Filtros de busca para ensaios clínicos randomizados (ECRs) .....                                           | 24 |
| 3.1.3.3 Filtros para ECRs no EMBASE .....                                                                          | 25 |
| 3.1.3.4 Filtros para ECRs na LILACS .....                                                                          | 25 |
| 3.1.3.5 Relatando o processo de busca .....                                                                        | 25 |
| 3.2 Avaliação da elegibilidade dos estudos .....                                                                   | 26 |
| 3.2.1 Avaliação da elegibilidade: triagem dos artigos pela leitura de título e resumo .....                        | 26 |
| 3.2.2 Avaliação da elegibilidade pela leitura do manuscrito em texto completo e<br>ficha clínica padronizada ..... | 27 |
| 3.3 Extração de dados .....                                                                                        | 28 |
| 3.3.1 Processo de extração de dados .....                                                                          | 28 |
| 3.3.1.1 Elaboração da Ficha clínica padrão .....                                                                   | 28 |
| 3.3.1.2 Características dos estudos incluídos e síntese qualitativa de dados .....                                 | 29 |
| 3.3.1.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos .....                                                     | 31 |
| 3.3.1.4 Extração dos dados quantitativos .....                                                                     | 36 |

|                                                                                                 |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.4 Resultados .....                                                                            | 37        |
| 3.4.1 Apresentação dos dados descritivos .....                                                  | 37        |
| 3.4.2 Sumário dos efeitos do tratamento nos estudos, cálculo e apresentação da metanálise ..... | 37        |
| 3.4.2.1 Tipos de variáveis e medidas de efeito .....                                            | 37        |
| 3.4.2.2 Modelo de análise .....                                                                 | 39        |
| 3.4.2.2.1 Modelo de efeito fixo .....                                                           | 39        |
| 3.4.2.2.2 Modelo de efeito randômico .....                                                      | 39        |
| 3.4.2.3 Métodos estatísticos .....                                                              | 40        |
| 3.4.2.3.1 Método do inverso da variância .....                                                  | 40        |
| 3.4.2.3.2 Método de Mantel-Haenszel .....                                                       | 40        |
| 3.4.2.3.3 Método de Peto .....                                                                  | 41        |
| 3.4.2.4 Programas para cálculo de metanálise .....                                              | 41        |
| 3.4.3 Apresentação dos resultados das metanálises .....                                         | 42        |
| 3.4.4 Avaliação do risco de viés na revisão sistemática .....                                   | 42        |
| 3.4.4.1 Avaliando o viés de publicação .....                                                    | 43        |
| 3.4.4.1.1 Funnel plot .....                                                                     | 43        |
| 3.4.4.1.2 Teste para assimetria do gráfico de funil .....                                       | 45        |
| 3.4.4.1.3 Método trim e fill .....                                                              | 45        |
| 3.4.5 Heterogeneidade .....                                                                     | 46        |
| 3.4.5.1 Conceito .....                                                                          | 46        |
| 3.4.5.2 Quantificação de heterogeneidade .....                                                  | 46        |
| 3.4.5.3 Explorando a heterogeneidade entre os estudos .....                                     | 47        |
| <b>4 RELATO E APLICABILIDADE DOS RESULTADOS .....</b>                                           | <b>49</b> |
| 4.1 Estruturando a discussão e conclusão .....                                                  | 49        |
| 4.1.1 Estruturando a discussão .....                                                            | 49        |
| 4.1.2 Estruturando a conclusão .....                                                            | 50        |
| 4.1.2.1 Implicações para prática clínica e gestores de saúde .....                              | 50        |
| 4.1.2.2 Implicações para pesquisas futuras .....                                                | 50        |
| 4.2 Utilização da diretriz de redação do manuscrito – PRISMA .....                              | 50        |
| <b>5 ETAPAS OPCIONAIS .....</b>                                                                 | <b>52</b> |
| 5.1 Avaliação da qualidade da evidência. ....                                                   | 52        |
| 5.1.1 Sistema GRADE .....                                                                       | 52        |
| 5.1.1.1 A qualidade das evidências e força das recomendações .....                              | 52        |
| 5.1.1.2 Qualidade da evidência versus força da recomendação .....                               | 52        |
| 5.1.1.3 Como graduar a qualidade das evidências .....                                           | 53        |

|                                                                                                                                                        |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.1.1.4 Força da recomendação .....                                                                                                                    | 55        |
| 5.1.1.5 Fatores que influenciam a força das recomendações .....                                                                                        | 55        |
| 5.1.1.6 Como apresentar as evidências e recomendações utilizando o sistema GRADE? .....                                                                | 55        |
| 5.2 Cálculo do Tamanho Ótimo da Informação (TOI) .....                                                                                                 | 56        |
| 5.2.1 Fundamentos .....                                                                                                                                | 56        |
| 5.2.2 TOI corrigido para heterogeneidade .....                                                                                                         | 56        |
| <b>6 CONCLUSÕES .....</b>                                                                                                                              | <b>58</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>                                                                                                                               | <b>59</b> |
| <b>APÊNDICES .....</b>                                                                                                                                 | <b>65</b> |
| Apêndice A – Construção da estratégia de busca: símbolos e operadores booleanos .....                                                                  | 65        |
| Apêndice B – Gerenciadores de referências: o que são e como utilizá-los .....                                                                          | 71        |
| Apêndice C – Medidas de efeito .....                                                                                                                   | 74        |
| Apêndice D – Interpretando o gráfico de floresta .....                                                                                                 | 80        |
| Apêndice E – Ficha de avaliação das diretrizes metodológicas: elaboração de<br>revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados ..... | 82        |
| <b>ANEXOS .....</b>                                                                                                                                    | <b>83</b> |
| Anexo A – Tabela das principais bases de dados e respectivos acessos eletrônicos .....                                                                 | 83        |
| Anexo B – Exemplo de sensibilização de busca utilizando os “entry terms” do<br>termo Mesh para Diabetes mellitus tipo 2 .....                          | 85        |
| Anexo C – Exemplo de ficha clínica de avaliação de elegibilidade .....                                                                                 | 86        |
| Anexo D – Exemplo de ficha clínica de extração da qualidade da evidência dos<br>estudos primários .....                                                | 87        |
| Anexo E – Fluxo de seleção dos artigos da revisão sistemática .....                                                                                    | 88        |
| Anexo F – Check-list de itens para reportagem da revisão sistemática, segundo o PRISMA .....                                                           | 89        |
| Anexo G – Exemplo de apresentação da qualidade da evidência pelo GRADE .....                                                                           | 92        |



## APRESENTAÇÃO

A revisão sistemática (RS) é um método de síntese de evidências que avalia criticamente e interpreta todas as pesquisas relevantes disponíveis para uma questão particular, área do conhecimento ou fenômeno de interesse. Por se tratar de método explícito e sistemático para identificar, selecionar e avaliar a qualidade de evidências, as revisões sistemáticas são tipos de estudos produzidos por uma metodologia confiável, rigorosa e auditável. Os métodos estatísticos – metanálises, normalmente são inseridos na análise e síntese dos resultados, permitindo aumentar a amostra e a precisão dos desfechos avaliados.

A partir da Oficina de Prioridades de Pesquisa em Saúde realizada em março em 2006, foi estabelecido que diretrizes metodológicas são fundamentais para padronizar e harmonizar a qualidade dos estudos de avaliação de tecnologias em saúde produzidos ou apoiados pelo Ministério da Saúde.

Partindo desta iniciativa, o Departamento de Ciência e Tecnologia – Decit – elaborou as Diretrizes Metodológicas para Pareceres Técnico-Científicos, ficando na lista a perspectiva de elaboração de diretriz para revisão sistemática. A partir de 2008, com a atuação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats) iniciou os trabalhos para elaboração de métodos a serem padronizados no âmbito da rede. O grupo de trabalho de métodos da rede é formado por profissionais de especialidades diversas e de Instituições em vários âmbitos no Brasil, como universidades federais e estaduais, hospitais de ensino e hospitais de excelência, e por técnicos de secretarias e departamentos do Ministério da Saúde.

Em reunião, o grupo estabeleceu que entre a lista de diretrizes seria elaborada a Diretriz de Revisões Sistemáticas de Intervenções Terapêuticas. O objetivo deste documento é apresentar os principais conceitos utilizando uma linguagem mais simples e acessível para profissionais da área da saúde, que estejam ou não familiarizados com a metodologia de revisões sistemáticas e de metanálises.

A diretriz aborda as quatro fases da revisão sistemática: planejamento, condução, interpretação e relato da revisão sistemática. Ela não leva em consideração o impacto do tipo de questão no processo da revisão e não esgota todos os mecanismos necessários para entender e realizar o método estatístico de metanálise. Ainda, o detalhamento de alguns conceitos fundamentais necessários à condução da revisão sistemática é apresentado em forma de apêndices

Este documento foi baseado em duas diretrizes internacionais utilizadas para realizar revisões sistemáticas de pesquisas clínicas:

1. The Cochrane Reviewer's Handbook<sup>1</sup>.
2. Diretriz elaborada pelo grupo The Australian National Health and Medical Research Council<sup>2</sup>.

A estrutura desta Diretriz é constituída de acordo com as seguintes seções:

- Seção 1: promove a introdução às revisões sistemáticas como um método de pesquisa;
- Seção 2: discute o planejamento de uma revisão sistemática;
- Seção 3: discute os estágios envolvidos na condução da revisão sistemática;
- Seção 4: discute como relatar a revisão sistemática;
- Seção 5: apresenta etapas opcionais que complementam os dados da revisão sistemática.

A importância das diretrizes é orientar e padronizar a elaboração e condução de uma revisão sistemática de qualidade, principalmente devido à lacuna que encontramos na literatura nacional deste tipo de estudo e baixa qualidade metodológica das mesmas. As diretrizes serão guias práticos das principais etapas que estruturam a elaboração de revisões sistemáticas.

O Departamento de Ciência e Tecnologia pretende com isso, contribuir para a melhoria das práticas em relação à elaboração e a publicação desse tipo de estudo no sistema da informação da Rebrats, assim como nas chamadas públicas de fomento a pesquisa em saúde.

# 1 INTRODUÇÃO ÀS REVISÕES SISTEMÁTICAS

## 1.1 Definição de Revisões Sistemáticas

A RS é um sumário de evidências provenientes de estudos primários conduzidos para responder uma questão específica de pesquisa. Utiliza um processo de revisão de literatura abrangente, imparcial e reprodutível, que localiza, avalia e sintetiza o conjunto de evidências dos estudos científicos para obter uma visão geral e confiável da estimativa do efeito da intervenção<sup>1</sup>.

## 1.2 Definição de Metanálise

Metanálise é uma análise estatística que combina os resultados de dois ou mais estudos independentes, gerando uma única estimativa de efeito<sup>3</sup>. A metanálise estima com mais poder e precisão o “verdadeiro” tamanho do efeito da intervenção, muitas vezes não demonstrado em estudos únicos, com metodologia inadequada e tamanho de amostra insuficiente<sup>3</sup>.

Uma RS não necessariamente precisa apresentar uma metanálise. Ao contrário, em alguns casos não é apropriado que seja realizada, podendo até mesmo gerar conclusões errôneas<sup>4</sup>.

Um exemplo desta situação é quando apenas dois estudos reportaram dados de um desfecho com estimativas de efeitos opostas, ou seja, um estudo aponta benefício da intervenção e o outro aponta benefício do controle. Nesse caso, não se deve combinar esses achados. Quando vários estudos reportam dados de desfechos que divergem em algum grau de magnitude, deve-se avaliar o grau de similaridade dos efeitos nos estudos, utilizando ferramentas estatísticas, como teste para inconsistência e heterogeneidade<sup>5</sup>, discutidos posteriormente.

## 1.3 Importância das Revisões Sistemáticas

Um único estudo frequentemente não consegue detectar ou excluir com certeza uma moderada, porém clinicamente relevante, diferença de efeitos entre dois tratamentos. Isto porque elaborar um ensaio clínico randomizado (ECR), com estimativas corretas para o cálculo do tamanho de amostra e poder estatístico adequados exige, na maioria das vezes, um tamanho de amostra bastante significativo.

Com um número elevado de pacientes a serem incluídos, finalizar um estudo desta magnitude necessita de infraestrutura, recursos humanos especializados e recursos financeiros significantes, não disponíveis na maioria das vezes. Por exemplo, para que um estudo tenha poder adequado (p.ex. 90%) para verificar se um medicamento redutor de colesterol é de fato capaz de reduzir a mortalidade em 20% (ou mais), considerando taxa de óbito de 5% no grupo controle, o tamanho da amostra deveria ser de 18.060 pacientes.

Assim, frequentemente, a abordagem metanalítica é uma alternativa bastante útil quando não há grandes estudos randomizados disponíveis. De qualquer forma, RS com metanálise são sempre complementares aos estudos randomizados por fornecerem ao profissional de saúde uma síntese do conhecimento atual disponível.

Metanálises combinam os dados de todos os estudos que avaliaram tratamentos iguais ou similares para pacientes com uma condição específica. Deste modo, obtêm-se estimativas de efeito com maior precisão (menos erro aleatório) devido ao aumento do tamanho de amostra<sup>6</sup>. A metanálise também pode contribuir para aumentar a validade externa dos estudos, ou seja, contribuir para a generalização dos resultados. Os achados de um estudo particular podem ser válidos apenas para uma população com as mesmas características das investigadas no estudo. Se vários estudos existem em diferentes grupos de pacientes e os resultados são similares, pode-se concluir que o efeito da intervenção é aplicável a um grupo mais amplo de pacientes<sup>6</sup>.

A metanálise permite explorar como o resultado global varia entre os vários subgrupos de populações, por exemplo, entre homens e mulheres, idosos e adultos ou entre diferentes gravidades de doenças.

Além de combinar dados, a metanálise inclui uma exploração epidemiológica e avaliação dos resultados. Novas hipóteses que não foram investigadas nos estudos podem ser testadas, embora com ressalvas, uma vez que este tipo de análise está sujeito aos vieses inerentes dos estudos observacionais<sup>7</sup>.

Contudo, nem sempre a metanálise conclui ou define o verdadeiro efeito da intervenção. Se somente poucos estudos com pequenos tamanhos de amostra ou baixo número de eventos forem incluídos, a estimativa de efeito gerada pela metanálise apresentará um largo intervalo de confiança, que poderá incluir o valor “1”. O valor 1, que representa a não diferença entre os tratamentos ou não significância estatística. Em casos em que o intervalo de confiança é muito amplo, podendo compreender desde um benefício significativo a favor da intervenção até um aumento de risco atribuído a ela, não se pode concluir que não exista diferenças entre os tratamentos. Nessas situações, a metanálise será inconclusiva e poderá sugerir a necessidade de estudos com maior poder estatístico para concluir a questão.

#### Quadro 1– Resumo da importância das revisões sistemáticas

- Permite solucionar controvérsias em estudos com estimativas divergentes;
- Aumenta o poder estatístico: estudos inconclusivos;
- Estima com maior precisão o efeito do tratamento, pois diminui o intervalo de confiança (IC);
- Permite generalizar dados, aumentando a validade externa dos estudos;
- Permite uma análise mais consistente de subgrupos;
- Identifica a necessidade de planejamento de estudos maiores e definitivos: metanálise inconclusiva;
- Fornece dados para melhor estimar o tamanho de amostra;
- Responde perguntas não abordadas pelos estudos individualmente.

Fonte: elaboração própria.

## 1.4 Limitações das Revisões Sistemáticas

Evidências provenientes de “*mega trials*” continuam não disponíveis para a maioria das intervenções médicas e, nesse caso, as RS de ECRs menores são a melhor estratégia para avaliar a totalidade da evidência disponível<sup>8</sup>.

Entretanto, RS de ECRs são estudos observacionais e retrospectivos. Assim, os resultados de uma metanálise devem ser interpretados levando-se em conta as limitações e vieses inerentes aos estudos observacionais<sup>9</sup>. As principais limitações que podem afetar as RS são o viés de publicação (e outros similares como viés de linguagem), riscos de viés nos estudos primários (limitação metodológica dos estudos primários), além de dificuldades em combinar estudos que podem ter diferenças nas populações, intervenções, comparadores e definição dos desfechos (heterogeneidade clínica).

Assim, é necessário explorar criticamente a evidência apresentada pela metanálise. Análises enganosas podem ser evitadas se alguns poucos princípios básicos forem observados. Nessa diretriz serão discutidas as etapas para realização de RS e metanálises com ênfase em princípios básicos para garantir a validade dos resultados.

## 1.5 Recursos necessários

O conjunto de recursos, conhecimento e habilidades são decisivos para a realização de uma RS de forma otimizada. O revisor principal deve fazer uma avaliação para identificar o grau de auxílio que irá necessitar. O tempo é fator predominante e vai depender muito do assunto que será abordado pela revisão e das habilidades e conhecimentos técnicos dos revisores. É preciso definir o quanto de tempo a condução da revisão irá consumir e que parcela cada um da equipe poderá dispor para trabalhar na revisão. É importante planejar, em cronograma, todas as etapas, como treinamentos, reuniões, desenvolvimento do protocolo, busca dos artigos, seleção dos artigos, extração de dados, análise de dados, etc.

Devem ser considerados os seguintes recursos:

- Recursos financeiros: além de gastos previsíveis de materiais de consumo e escritório, papel e impressora, alguns outros gastos devem ser programados. Por exemplo, pode haver a necessidade de contratar um professor de idioma, para tradução de artigos em língua não dominada pela equipe, ou haver a necessidade de comprar artigos em texto completo, não disponíveis para os revisores.

Assim, sugere-se a elaboração de um orçamento, contemplando todos os itens com seus respectivos valores.

Esses recursos financeiros podem ser próprios ou podem ser financiados por entidades de agências de fomento à pesquisa (CNPq, Fapesp em São Paulo, etc.), instituições responsáveis pela avaliação tecnológica (Ministério da Saúde) ou envolvidas na elaboração de diretrizes para prática clínica (sociedades brasileiras de especialidades clínicas).

- Recursos humanos: quantas pessoas irão compor a equipe da revisão, em quais etapas, quem será o coordenador principal da revisão, necessidade de consultoria de especialistas no assunto, profissional da informação (bibliotecário), estatístico.
- Recursos materiais: computadores, internet, materiais de escritório, telefone, fax, papel, impressão, fotocópias, local para reuniões, programas de computador, como gerenciadores de referência, programas estatísticos (STATA, por exemplo).

As habilidades e conhecimentos são fundamentais para a garantia da qualidade metodológica da revisão. Assim, são necessárias noções básicas de metodologia de RS, estatística, epidemiologia, conhecimento clínico da questão de pesquisa, informática e domínio de, pelo menos, a língua inglesa. Além disso, a equipe deve saber utilizar as ferramentas necessárias à condução da revisão, como os gerenciadores de referência, os programas que geram a metanálise, as peculiaridades de busca nas várias bases de dados, redação do protocolo e do manuscrito.

Eventualmente, algumas dessas habilidades podem não ser dominadas pelo grupo que conduzirá a RS. Portanto, pode ser necessário recorrer a uma consultoria externa, com especialistas, e este investimento deve estar previsto em orçamento.

## 2 ETAPAS FUNDAMENTAIS DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

### 2.1 Definição da questão de pesquisa estruturada no formato do acrônimo PICO

Em pesquisa clínica, independente do delineamento de estudo, a(s) questão(ões) de pesquisa a ser(em) investigada(s) deve(m) ser clara(s) e objetiva(s). A fim de orientar a formulação da(s) questão (ões) de pesquisa, convencionou-se estruturá-la segundo os componentes do acrônimo PICO, onde cada letra representa um componente da questão, de acordo com os seguintes conceitos:

**P – população:** especifica qual será a população incluída nos estudos, bem como sua situação clínica. Assim, por exemplo, para uma mesma população de diabéticos, pode-se restringir a população para especificamente pacientes diabéticos tipo 1, tipo 2 ou ambos.

**I – intervenção:** define qual será a intervenção a ser investigada. Embora mais comumente os ECRs investiguem eficácia de medicações, não necessariamente a intervenção deve ser uma medicação. Pode ser, por exemplo, um programa educacional, uma dieta, uma nova técnica cirúrgica.

**C – controle:** para cada intervenção deve-se estabelecer um comparador ou controle definido.

**O – desfecho:** proveniente da palavra em inglês “*outcome*”, define-se qual(is) será(ão) o(s) desfecho(s) investigado(s). Pode ser um desfecho clínico ou um desfecho substituto, como, por exemplo, diminuição dos níveis de colesterol para prever risco de desenvolvimento de aterosclerose. Porém, sempre que possível, sugere-se definir desfechos de relevância clínica, como mortalidade, por exemplo.

Quadro 2 – Exemplos de questões de pesquisa para Ensaios Clínicos Randomizados

#### 1) Intervenção medicamentosa

A N-acetilcisteína comparada com placebo previne a nefropatia induzida por contraste em pacientes de alto risco submetidos a procedimento com contraste?

**P** = pacientes de alto risco para nefropatia induzida por contraste submetidos a procedimento com contraste

**I** = N-acetilcisteína

**C** = placebo

**O** = nefropatia induzida por contraste

#### 2) Intervenção psicológica

Avaliação da eficácia de um programa de cessação de tabagismo composto de sessões de terapia cognitivo-comportamental mais vareniclina comparado apenas a estratégia medicamentosa.

**P** = tabagistas

**I** = sessões de terapia cognitivo-comportamental + vareniclina.

Continua

## Continuação

C = vareniclina  
O = cessação do tabagismo

**3) Intervenção de procedimentos**

Avaliação da eficácia da angioplastia guiada por ultrassonografia intra-coronária versus angioplastia guiada por angiografia quantitativa na incidência de eventos cardiovasculares maiores.

P = pacientes submetidos à angioplastia  
I = angioplastia guiada por ultrassom  
C = angioplastia guiada por angiografia quantitativa  
O = eventos cardiovasculares maiores

**4) Intervenção educacional**

Avaliação de um programa de intervenção educacional para melhorar a adesão às práticas clínicas baseadas em evidências em pacientes com doença arterial coronariana.

P = pacientes com doença arterial coronariana  
I = programa de intervenção educacional (ferramentas que serão utilizadas para o fim, que devem estar descritas em protocolo)  
C = prática clínica convencional  
O = adesão às recomendações da medicina baseada em evidência

Fonte: elaboração própria.

**2.2 Definição dos critérios de elegibilidade**

Assim como para inclusão e exclusão de pacientes nos estudos clínicos primários, os critérios de elegibilidade de estudos em RS devem ser definidos *a priori* e registrados em protocolo.

Os critérios de elegibilidade complementam a questão de pesquisa estruturada. Nessa etapa, pode-se, por exemplo, estabelecer como critérios de inclusão um período mínimo de seguimento para inclusão dos estudos, faixa etária da população alvo, entre outros.

**2.3 Revisão de literatura: justificativa para a revisão sistemática**

Ao se definir uma questão de pesquisa para a RS, podemos nos deparar com a situação em que esta questão já tenha sido respondida de forma definitiva por algum estudo prévio.

Assim, deve-se fazer uma breve busca na literatura por uma RS já realizada. Para isto, pode-se recorrer ao site oficial da Cochrane Library (<<http://www.thecochranelibrary.com>>) ou à Biblioteca Cochrane, disponível na BVS – Biblioteca Virtual em Saúde – Bireme (<<http://regional.bvsalud.org/php/index.php>>) e no CRD – Centre for Reviews and Dissemination (<<http://www.york.ac.uk/inst/crd/>>) que são especializados em RS. Essas bases contêm referências de revisões que estão em andamento (acesso ao protocolo registrado). Entretanto, a atualização das revisões na BVS não ocorre ao mesmo tempo em que na Cochrane Library.

Existe um “atraso” nesta atualização, em média de um fascículo em relação à biblioteca original. Portanto, sugere-se que a pesquisa seja realizada via Cochrane Library. O Clinical Queries no PubMed (<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/clinical>>) também é um recurso rápido para se fazer esta busca prévia na literatura.

## 2.4 Documentação da metodologia: redação de protocolo

Assim como em qualquer estudo clínico primário, o protocolo de uma RS deve ser elaborado *a priori* e tem como objetivo registrar de forma clara e transparente todo o processo que envolve a realização da RS, bem como definir as análises que serão realizadas. Isso é necessário, pois minimiza o risco de erros sistemáticos ou vieses, introduzidos por decisões que são influenciadas pelos achados.

O protocolo descreve as etapas realizadas na revisão e pode ser ilustrado com a introdução e a justificativa da revisão, objetivos e metodologia. Em metodologia, devem-se registrar os critérios de elegibilidade definidos, as bases de dados a serem pesquisadas, definição da estratégia de busca, processo de triagem e seleção dos artigos, processo de extração de dados, plano de análises estatísticas, desfechos e análises de sensibilidade de interesse. O relato dos resultados, discussão e conclusões faz parte da redação do manuscrito.

Uma sugestão de modelo de protocolo é o disponível no programa Review Manager (disponível em <<http://ims.cochrane.org/revman>>), que estrutura a elaboração de um protocolo de RS nos moldes exigidos para publicação na Cochrane Library.

O protocolo da revisão deve idealmente ser elaborado por um grupo de revisores com experiência tanto na área do conhecimento clínico, quanto na área do conhecimento técnico em metodologia de RS.

Desde setembro de 2004, editores dos mais prestigiados periódicos médicos anunciaram que iriam recusar publicar pesquisas patrocinadas por companhias farmacêuticas a menos que os estudos fossem registrados em base de dados públicas antes de iniciado<sup>10</sup>. A medida visava garantir que o estudo fosse conduzido de acordo com o plano inicial do protocolo, independente dos resultados obtidos serem positivos ou não. Em RS, já existem bases de dados que aceitam o registro do protocolo da revisão. Entretanto, esse registro ainda não é exigido pelos principais periódicos. Nesse sentido, o PROSPERO (International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews – disponível em <<http://144.32.150.25/PROSPERO/prosperto.asp>>) é um novo banco internacional de registros de RS, ativo desde 22 de fevereiro de 2011.

### DIRETRIZ: PLANEJAMENTO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

1. Formular questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO
2. Buscar revisões prévias na literatura
3. Redigir o protocolo

## 3 CONDUÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

### 3.1 Busca de potenciais estudos elegíveis

A estratégia para identificar estudos relevantes deve estar claramente delineada. Em particular, deve-se definir o quanto a busca será estendida para inclusão de estudos não publicados, uma vez que seus resultados podem sistematicamente diferir dos estudos publicados. Metanálises restritas a evidências publicadas podem produzir resultados distorcidos devido ao viés de publicação. Para localização de estudos publicados, bases de dados eletrônicas são essenciais e úteis<sup>11</sup>, mas, se apenas essas são utilizadas, uma proporção substancial de estudos relevantes pode não ser recuperada<sup>12</sup>.

Assim, a busca deve ser a mais completa, objetiva e reproduzível possível, inclusive em relação ao idioma ou período de publicação.

Várias são as possíveis fontes de busca para recuperação de artigos elegíveis, a saber:

#### **3.1.1 Busca em fontes de dados publicados**

As principais bases de dados bibliográficas eletrônicas são: MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online /PubMed), EMBASE (Elsevier) e CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials The Cochrane Library). A pesquisa na LILACS (Literatura científica e técnica da América Latina e Caribe/BVS – Biblioteca Virtual em Saúde) também é recomendada por ser uma importante base de dados latino-americana e para incentivar os pesquisadores a melhorarem a produção científica local. Existem outras fontes que podem ser pesquisadas, como bases de dados especializadas, anais e resumos de congressos, banco de teses, entre outras.

Nem todas as bases de dados eletrônicas são de livre acesso. Porém, as que são não garantem o acesso ao manuscrito em forma de texto completo. Normalmente elas fornecem apenas o acesso à citação completa e ao resumo.

O CENTRAL é uma fonte de registro de ensaios clínicos controlados oriundos do MEDLINE e EMBASE e também inclui registros de estudos que não estão indexados no MEDLINE e EMBASE, além de outras bases bibliográficas, registros publicados em outras línguas, registros disponíveis somente em anais de congressos e outras fontes de difícil acesso<sup>12</sup>.

O MEDLINE é uma importante base de dados internacional, contém mais de 21 milhões de citações de resumos e referências de artigos em biomedicina e periódicos em ciências da vida. Disponível pelo PubMed, é um serviço da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos, com ênfase em sua literatura. A base inclui citações datadas a partir de 1950. Essas citações podem incluir links para conteúdo de texto completo do PubMed Central e de *sites* dos editores de revistas. Pode ser acessado

livremente através do PubMed ou por outras plataformas como o OVID (acesso via assinatura) e BVS (Bireme, livre acesso).

O EMBASE tem ênfase na literatura européia, atualmente com mais de 24 milhões de citações, ultrapassando, com isto, o MEDLINE em seu conteúdo<sup>13</sup>. É um produto da editora Elsevier e seu acesso é mediante assinatura.

Realizar a busca na base de dados EMBASE é fundamental. Jadad, Cook e Browman<sup>14</sup> demonstraram que a sobreposição dos artigos em ambas as bases, EMBASE e MEDLINE, é de apenas de 34%.

A LILACS, coordenada pela Bireme (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde) é o mais importante e abrangente índice da literatura científica e técnica da América Latina e Caribe, composta por 19 países.

Uma vantagem é que uma grande parte dos artigos está disponível em forma de texto completo através do Scielo.

Para cada questão de pesquisa, deve-se utilizar as quatro bases essenciais descritas, classificadas como bases essenciais, e mais uma base de dados específica da área do conhecimento da RS. Por exemplo, se a RS for na área de fisioterapia, além da busca no MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL e LILACS, deve-se pesquisar também na base PEDro (Physiotherapy Evidence Database).

As bases de dados de teses e dissertações também são importantes fontes de dados publicados. Normalmente não estão indexadas nas grandes bases de dados bibliográficas, como MEDLINE ou EMBASE. No Brasil dispomos de alguns bancos de teses coordenados por grandes universidades como a Universidade de São Paulo, Portal da Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), disponibilizado pelo Ministério da Educação, e no Ibict (Instituto Brasileiro de Ciência e Tecnologia). Ainda, é possível pesquisar em bases internacionais de teses e dissertações, como por exemplo, a ProQuest Dissertations and Theses Database<sup>15</sup>.

A busca na internet, muitas vezes se faz necessária, mas os revisores precisam estar atentos às fontes consultadas. O Google Acadêmico é uma boa ferramenta de busca, pois permite integrar várias fontes na pesquisa em um só lugar. Recupera artigos revisados por especialistas, editores, teses, livros, resumos e artigos de editoras acadêmicas, organizações profissionais, bibliotecas de pré-publicações, universidades e outras entidades acadêmicas<sup>16</sup>. O TRIP (Turning Research into Practice)<sup>17</sup> database também é uma ferramenta de busca e traz os resultados por categorias como: diretrizes, revisões, artigos do Medline, informações para pacientes, capítulos de livros, etc.

### 3.1.2 Busca em fontes de dados não publicados, em andamento e literatura cinzenta

Muitos estudos são finalizados, mas não são publicados. As principais causas dessa associação seriam resultados não significativos ou negativos. A identificação destes estudos não é fácil. Uma possível maneira é através da busca em bases de dados específicas que registram protocolos de estudos que serão conduzidos. Como exemplo, temos o Clinical Trials (<[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)>), e, no Brasil, o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (disponível a partir de Dezembro de 2010 em <[www.ensaiosclinicos.gov.br](http://www.ensaiosclinicos.gov.br)>). Uma vez identificado algum estudo potencialmente elegível, é possível visualizar a sua situação como “não iniciado” “em andamento” ou “finalizado”. Se “em andamento”, os revisores devem atentar-se para que, ao longo da condução da revisão, o estudo tenha sido finalizado e publicado, para possível inclusão dos dados nos resultados. Se finalizado, deve-se tentar localizá-lo nas várias bases de dados. Caso não seja encontrado, os autores do estudo devem ser contactados para possível obtenção dos dados.

O contato com colegas pesquisadores é também de grande valia na busca de estudos não publicados, além de especialistas no assunto da revisão, autores que se destacam em estudos que foram selecionados, indústrias farmacêuticas ou empresas de interesse na área a ser pesquisada.

Para a literatura cinzenta há muitas definições. A mais usada atualmente a define como uma literatura que não é publicada formalmente em fontes como livros e revistas. Segundo o *Handbook da Cochrane 2011* (cap 6, seção 6.2.1.8), a literatura cinzenta também deve ser considerada no processo de busca das evidências. Anais de congressos e *Conference Proceedings* são fontes importantes e podem conter registros de estudos que não foram incluídos, podendo alterar os resultados da revisão. Resumos de congressos e outros tipos de literatura cinzenta foram utilizados como fontes em aproximadamente 10% dos estudos referenciados pelas revisões da Cochrane<sup>18</sup>.

O acesso à literatura cinzenta pode ser feito por busca manual (*handsearching*), onde a presença dos revisores em congressos e eventos na área se faz necessária, para, ativamente, tentar identificar esses estudos; ou por bases de dados que indexam este tipo de literatura. Como exemplos destas bases, podemos citar o ISI of Knowledge, acesso via Portal da Capes, o British Library Inside, entre outras.

A busca manual é muito útil na identificação de artigos elegíveis e que podem não ter sido recuperados pela estratégia de busca. Ela pode ser realizada pela verificação da lista de “Referências Bibliográficas” de estudos incluídos na revisão ou em revisões prévias.

No anexo A encontra-se uma tabela com as bases de dados, endereços eletrônicos e formas de acesso das principais bases de dados eletrônicas.

### **3.1.3 Elaboração da estratégia de busca nas várias bases de dados**

A elaboração da estratégia de busca é o componente chave da revisão.

São as definições dos termos apropriados de busca, que devem priorizar mais a sensibilidade que a especificidade, que irão garantir que resgatem toda a potencial evidência disponível. O conhecimento dos mecanismos de busca nas várias bases de dados se faz necessário, já que diferem bastante entre si. Para as três principais bases de dados, MEDLINE, EMBASE e Cochrane CENTRAL, a construção desta estratégia pode ser feita considerando termos que caracterizem a questão de pesquisa estruturada pelo acrônimo PICO. Entretanto, sugere-se não definir termos para o “O” de desfecho, para não atribuir uma especificidade não desejada nesta etapa de recuperação dos artigos. Definem-se, então os termos para os seguintes componentes:

1. **População** – caracterização da situação clínica de interesse
2. **Intervenção** – específica ou mais ampla, como classe farmacêutica ao invés de um único princípio ativo
3. **Controle** – caso seja interesse da revisão, por exemplo, apenas o que compararam a intervenção com o placebo

Para recuperação do tipo de estudo, por exemplo, ECRs, geralmente utiliza-se uma estratégia de busca já validada (os chamados filtros de busca), sensível o suficiente para recuperar o maior número de estudos com este delineamento.

#### **3.1.3.1 Seleção dos termos para a busca**

Sempre que possível, deve-se utilizar o vocabulário controlado, que é o descritor de assunto. O descritor de assunto é um termo específico em cada base e representa o principal assunto da pesquisa na qual o artigo foi classificado (indexado). Para o MEDLINE e o CENTRAL, este vocabulário chama-se MeSH (Medical Subject Headings); para o EMBASE, chama-se Emtree; e para a LILACS, chama-se DECS (descritores em ciências da saúde).

Sugere-se que a seleção dos termos sempre se inicie pelos descritores do MeSH no Medline, depois no Central (que utiliza o mesmo vocabulário). Para a busca no Embase, deve-se identificar o Emtree correspondente ao MeSH, já que nem sempre um termo MeSH corresponde ao mesmo termo no Emtree.

Abaixo, um exemplo de como o mesmo termo descritor de assunto pode variar nas bases:

Ex.: Termo no MeSH: “Diabetes Mellitus, Type 2”

Ex.: Termo no Emtree: ‘*non insulin dependent diabetes mellitus*’

Ex.: Termo na LILACS: Diabetes mellitus tipo2

Entretanto, a estratégia de busca não pode ficar restrita somente aos descritores de assunto. Ela deve ser a mais sensível possível e deve englobar também o vocabulário não controlado, que seria a utilização de palavras de texto, sinônimos, siglas, termos relacionados, palavras chave e variações de grafia. Isto vai garantir a recuperação de artigos mais antigos, pois a indexação de alguns assuntos só foi introduzida posteriormente. Para garantir uma boa recuperação das informações na LILACS, recomenda-se que a estratégia de busca seja elaborada com a soma (OR) dos termos nas três línguas que predominam na base: português, espanhol e inglês e mais as categorias. No anexo B encontra-se um exemplo desta estratégia.

Uma estratégia que permite aumentar a sensibilidade da busca na base Medline é incluir os chamados “*entry terms*”, que se encontram dentro da definição do termo MeSH. Estes termos representam sinônimos, indexações prévias ou derivações do assunto, que contribuem para sensibilização da estratégia. A quantidade de termos recuperados difere entre os descritores de assunto. No anexo B encontra-se um exemplo desta estratégia de sensibilização da busca.

Para cada item da questão de pesquisa deve-se estabelecer os termos a serem utilizados. Os resultados da busca devem ser combinados utilizando os operadores booleanos. Uma explicação mais detalhada da construção da estratégia de busca e utilização dos operadores booleanos encontram-se no apêndice A.

### 3.1.3.2 Filtros de busca para Ensaios Clínicos Randomizados

Filtros de busca são estratégias de busca validadas para recuperar determinado tipo de estudo. A recomendação para uso são os filtros editados e validados pela Colaboração Cochrane. No *HandBook* da Cochrane há filtros específicos para o MEDLINE via Pubmed e via OVID, e sugestões para a busca no EMBASE.

O filtro no quadro abaixo (Medline via Pubmed) é composto de várias combinações de possíveis termos como: MeSH, palavra de texto, tipo de publicação e sinônimos. É um filtro validado e sugerido pelo Centro Cochrane do Brasil<sup>19</sup>, com uma estratégia que tem alta sensibilidade para assegurar a recuperação de todos ECRs.

### Quadro 3 – Filtro para ECRs no MEDLINE

randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind\*[tw])) OR (placebos [mh] OR placebo\* [tw] OR random\* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [pt] OR evaluation studies as topic [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control\* [tw] OR prospective\* [tw] OR volunteer\* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])

Fonte: Centro Cochrane do Brasil, 2008.

pt: tipo de publicação; mh: termo MeSH; tw: text Word; mh:noexp: não explode termo MeSH

Outras estratégias de buscas validadas são encontradas no *Handbook* da Cochrane<sup>1</sup>, capítulo 6, seção 6.4.11.

Na base de dados CENTRAL não é preciso usar filtro, pois a base já inclui o filtro para ensaio clínico.

#### 3.1.3.3 Filtros para ECRs no EMBASE

Vários estudos relatam tentativas para escolher a melhor estratégia para recuperar ECRs no EMBASE, mas ainda não está estabelecido um modelo validado. O Centro Cochrane do Reino Unido tem trabalhado esta questão atualmente. No *Handbook* da Cochrane<sup>1</sup>, capítulo 6, seção 6.3.2.2, alguns termos são sugeridos:

Termos livres: *random\$; factorial\$; crossover\$; cross over\$; cross-over\$; placebo\$; doubl\$ adj blind\$; singl\$ adj blind\$; assign\$; allocat\$; volunteer\$;*

Termos do Emtree: *crossover-procedure; double-blind procedure; randomized controlled trial; single-blind procedure.*

#### 3.1.3.4 Filtros para ECRs na LILACS

Não se recomenda o uso de filtros para rodar busca na Lilacs, pois a base é pequena e, muitas vezes, ao se utilizar um filtro, o resultado é 0 (zero) registros recuperados.

#### 3.1.3.5 Relatando o processo de busca

Deve-se descrever em protocolo e relatar na seção de metodologia do manuscrito a lista de todas as bases de dados que serão pesquisadas, com suas respectivas datas de abrangência (ex: Medline de 1950 a 30 de novembro de 2010). Demais fontes de busca, como literatura cinzenta, contatos, busca manual, etc, também devem estar relatadas.

As estratégias de busca utilizadas para cada base de dados devem constar como anexo da revisão. É importante esse registro para futuras atualizações da RS e para garantir a reprodutibilidade da busca.

**DIRETRIZ: ESTRATÉGIA DE BUSCA**

1. Buscar evidência disponível nas quatro bases fundamentais MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL e LILACS e mais uma base eletrônica específica do assunto.
2. Buscar evidência proveniente de literatura cinzenta.
3. Definir quais termos serão utilizados para cada item da questão de pesquisa no formato PICO, utilizando termos para o item “O” do desfecho apenas quando o assunto é amplamente estudado e precisa-se restringir o número de potenciais artigos elegíveis.
4. Utilizar filtro para ECRs, quando já validados.
5. Combinar os termos utilizando operadores booleanos.
6. Registrar toda a estratégia de busca em cada base, informando a data do acesso.

**3.2 Avaliação da elegibilidade dos estudos**

O processo de avaliação da elegibilidade passa por uma etapa de triagem dos artigos, com leitura de título e resumo (quando disponível), e uma etapa de confirmação, pela leitura do manuscrito em forma de texto completo.

As etapas estão descritas abaixo:

**3.2.1 Avaliação da elegibilidade: triagem dos artigos pela leitura de título e resumo**

A busca de estudos em todas as possíveis fontes de dados gera um número muito maior de artigos do que os que realmente serão elegíveis pelos critérios estabelecidos. Isto ocorre porque a estratégia de busca é elaborada preconizando a sensibilidade em detrimento à especificidade.

Uma leitura rápida do título e resumo permite realizar uma triagem destas referências e descartar um grande número de referências que não se enquadram nos critérios de elegibilidade estabelecidos pela revisão.

Não existe a obrigatoriedade de utilizar um gerenciador de referências para a triagem dos artigos, entretanto, como existem inúmeros programas gratuitos e não gratuitos, nas mais diversas plataformas de acesso, as facilidades desta ferramenta em relação à organização das referências, praticidade, otimização de tempo, entre outros, são inquestionáveis. O apêndice B fornece maiores informações sobre estas ferramentas.

Um mesmo artigo pode estar indexado em mais de uma base de dados, de modo que teremos referências duplicadas na soma dos arquivos. O registro deste número é necessário para constar na elaboração do fluxo de seleção dos artigos, que faz parte da apresentação dos resultados. Anota-se a soma do número total de artigos recuperados em todas as bases de dados. Procede-se à exclusão e contabilidade das duplicatas. A diferença destes dois valores representa o número de artigos obtidos em duplicata. O arquivo sem as duplicatas é então dividido pelos revisores, que podem trabalhar individualmente na avaliação da elegibilidade, excluindo os artigos que claramente não preencham os critérios de elegibilidade e mantendo os possivelmente incluídos.

A triagem pela leitura de título e resumo deve ser realizada por dupla de revisores, de maneira independente. Muitas vezes o resumo não está disponível e, neste caso, se o título for sugestivo de inclusão, o artigo permanece na base e passa para a etapa seguinte de avaliação da elegibilidade pela leitura do texto completo.

Nesta etapa de triagem, havendo discordância sobre o julgamento da elegibilidade entre os revisores, basta apenas um revisor julgar o artigo elegível que ele passa para a etapa seguinte.

### ***3.2.2 Avaliação da elegibilidade pela leitura do manuscrito em texto completo e ficha clínica padronizada***

Todos os artigos que foram triados na fase anterior têm sua elegibilidade confirmada pela leitura mais detalhada do estudo, através da leitura do texto completo do artigo. Assim como na etapa de triagem, a confirmação da elegibilidade é realizada por dupla de revisores, de modo independente.

Nesta etapa, a razão primária da exclusão deve ser registrada para composição do fluxo de seleção dos artigos. Para guiar esta etapa, utiliza-se uma ficha clínica padronizada, que contém basicamente os critérios de inclusão estabelecidos. A ficha deve conter uma folha de rosto com a identificação do título da revisão (um mesmo revisor pode estar realizando mais de uma RS simultaneamente), nome do revisor e identificação do estudo (feita pelo número de identificação criado pelo gerenciador de referências ou pelo acrônimo do estudo, autor e revista). O anexo C apresenta um modelo de folha de rosto de ficha clínica.

Havendo discordância entre os revisores, estas devem ser resolvidas ou por consenso ou por um terceiro revisor. Ao final do processo, teremos finalmente o total de estudos que são de fato elegíveis e que vão compor a RS. A concordância entre os revisores pode ser mensurada usando a estatística de Cohen Kappa<sup>20</sup>. Quanto mais próximo de 1 for esta estatística, maior é a concordância entre os revisores.

#### **DIRETRIZ: AVALIAÇÃO DA ELEGIBILIDADE DOS ARTIGOS**

1. Somar os resultados de busca de todas as bases;
2. Preferencialmente, utilizar um gerenciador de referências para avaliação da elegibilidade;
3. Remover as duplicatas dos artigos;
4. Triar os artigos pela leitura de título e resumo (quando disponível), por dupla de revisores, de forma independente;
5. Confirmar a elegibilidade dos artigos pela leitura do texto completo;
6. Na etapa de confirmação da elegibilidade, utilizar a ficha clínica elaborada com os critérios de elegibilidade a fim de registrar os motivos de exclusão nesta etapa;
7. Confirmação da elegibilidade realizada por dupla de revisores, de forma independente;
8. Confrontar as informações dos revisores e resolver as discordâncias por consenso ou por um terceiro revisor;
9. Aplicar um teste estatístico (Kappa) para quantificar a concordância entre os revisores.

### 3.3 Extração de dados

#### 3.3.1 Processo de extração de dados

Consideram-se dados de uma RS quaisquer informações sobre o estudo, incluindo detalhes de métodos, participantes, cenário clínico, intervenções, desfechos e resultados. Sua extração é sempre guiada por uma ficha clínica padrão, elaborada previamente. Assim como na etapa de seleção dos artigos, a extração de dados também é realizada por dupla de revisores de maneira independente. Havendo discordâncias nos dados coletados, estas podem ser resolvidas ou por consenso entre a dupla ou por consulta de um terceiro revisor. Para extração correta e padronizada dos dados, sugere-se o agendamento de um treinamento prévio entre todos os revisores que participarão da coleta de dados.

##### 3.3.1.1 Elaboração da ficha clínica padrão

A elaboração da ficha clínica é fundamental para a produção dos resultados. Ela deve permitir coletar dados de todas as variáveis que forem consideradas importantes para interpretação e aplicabilidade dos resultados. Por isso, deve ficar a cargo de pessoas familiarizadas com a situação clínica de interesse. Se necessário, pode-se consultar um especialista na área.

O quadro 4 resume as principais variáveis que devem compor a ficha clínica de extração de dados. Assim como na ficha clínica de avaliação de elegibilidade, a ficha clínica de extração de dados deve possuir uma folha de rosto no mesmo formato. Com a coleta de dados das variáveis de interesse geram-se resultados qualitativos e quantitativos na RS.

Quadro 4 – Variáveis consideradas para elaboração de ficha clínica de extração dos dados

| <b>Participantes</b>                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Número de pacientes randomizados por braço de tratamento                                                                            |
| Número de perdas de seguimento por braço de tratamento                                                                              |
| Idade                                                                                                                               |
| Sexo                                                                                                                                |
| Histórico de doenças                                                                                                                |
| Co-morbidades                                                                                                                       |
| Parâmetros clínicos de interesse para a situação clínica (pressão arterial, dados de exames de base, índice de massa corporal, etc) |

Continua

## Continuação

|                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Intervenções</b>                                                                                                                                  |
| Descrição da intervenção experimental e controle                                                                                                     |
| Vias de administração (se medicamento), dose ou esquema terapêutico nos braços do estudo                                                             |
|                                                                                                                                                      |
| <b>Métodos</b>                                                                                                                                       |
| Tempo de seguimento por braço de tratamento                                                                                                          |
| Randomização adequada                                                                                                                                |
| Alocação sigilosa                                                                                                                                    |
| Esquema de cegamento: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigadores</li> <li>• Participantes</li> <li>• Avaliadores de desfecho</li> </ul> |
| Análise por intenção de tratar                                                                                                                       |
| Perdas de seguimento                                                                                                                                 |
| Interrupção precoce por benefício                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                      |
| <b>Desfechos</b>                                                                                                                                     |
| Definição de cada desfecho investigado com seu respectivo critério diagnóstico.                                                                      |
| Unidade de medida (se aplicável)                                                                                                                     |
| Para escalas: limite superior e inferior; o quanto a pontuação alta ou baixa representa melhora clínica                                              |
|                                                                                                                                                      |
| <b>Resultados</b>                                                                                                                                    |
| Para cada desfecho: coleta de variáveis categóricas e/ou numéricas.                                                                                  |
| Subgrupos a serem analisados: número de eventos sobre o total de pacientes em cada braço                                                             |

Fonte: elaboração própria.

### 3.3.1.2 Características dos estudos incluídos e síntese qualitativa de dados

Apresentar na sessão de resultados uma tabela de “Características dos estudos incluídos” é mandatório em manuscritos de RS. A tabela permite a comparabilidade das variáveis entre os estudos que podem, e que se acreditam, afetar a presença ou magnitude do efeito da intervenção. Além disso, auxiliam na interpretação crítica e validação da aplicabilidade dos resultados.

Assim, se a existência prévia de doenças cardiovasculares aumenta o risco de um segundo evento, uma metanálise para avaliar a eficácia de um medicamento na redução de eventos cardiovasculares deve, idealmente, incluir estudos que recrutaram proporções semelhantes de pacientes nesta mesma situação clínica.

A variação das características de base dos pacientes entre os estudos é chamada de heterogeneidade clínica e pode ser fonte de inconsistência entre os achados dos estudos. Se a heterogeneidade clínica é significativa, mas as análises estatísticas que permitem avaliar o grau de similaridade entre os achados dos estudos não são, podemos então atribuir alguma generalidade dos resultados da metanálise, aumentando a validade externa. Caso contrário, esta heterogeneidade deve ser explorada, principalmente por análises de sensibilidade<sup>5</sup>. Se a heterogeneidade for explorada por análise de subgrupos ou metaregressão, deve-se prever em protocolo quais subgrupos ou fatores de confundimento são de interesse e que possam contribuir para esta inconsistência dos achados. Idade, sexo, presença de co-morbidades, parâmetros clínicos de base, como pressão arterial, níveis de colesterol, índice de massa corporal são exemplos de fatores que influenciam na validade externa da metanálise. Portanto, estes dados devem ser coletados entre os estudos e apresentados em forma de tabelas descritivas e consideradas nas análises de sensibilidade.

Outras informações importantes a serem coletadas são as relacionadas com o período de seguimento, já que pode ter impacto direto no desfecho, principalmente se for um desfecho crônico.

Definições de desfecho ou método diagnóstico para acessá-lo também são variáveis importantes que devem ser comparadas entre os estudos, pois também contribuem como fonte de heterogeneidade estatística na metanálise.

Dados relacionados à intervenção também são de grande valia, já que muitas vezes as intervenções nos estudos podem não ser idênticas. Isto ocorre frequentemente quando se avalia uma classe de medicamento ao invés de uma molécula específica. Rotas de administração (oral, intravenoso, intramuscular), doses ou extensão do tratamento também são outros exemplos de variáveis que podem influenciar nos achados.

A sumarização de dados qualitativos também pode influenciar na confiabilidade da metanálise. Número de pacientes incluídos por estudo, por braço de tratamento, perdas de seguimento e características metodológicas dos estudos incluídos são alguns exemplos. Estudos pequenos são mais susceptíveis a superestimar a medida de efeito, e as perdas de seguimento, quando significantes, podem mudar a estimativa de efeito da intervenção. Dados relacionados às características metodológicas dos estudos também devem ser coletados, pois estudos com qualidade metodológica insatisfatória comprometem a qualidade da evidência da metanálise.

### 3.3.1.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Os ECRs são considerados o mais confiável método de avaliar a eficácia de um tratamento ou intervenção<sup>21</sup>. Independente dos resultados de um ensaio clínico randomizado alcançarem ou não significância estatística, o desenho do estudo, a condução e o relato dos dados devem ser de alta qualidade<sup>22</sup>.

A qualidade do estudo primário relata a extensão em que o estudo minimiza vieses e maximiza a validade interna e externa. Todos os ECRs que preencham os critérios de elegibilidade para a RS devem ter sua qualidade metodológica avaliada de forma individual. Isto é importante porque existem evidências que concluem que vieses são introduzidos nos resultados das metanálises quando a qualidade metodológica dos ECRs é inadequada<sup>23-26</sup>.

Apesar de altamente recomendado, o método de acesso à qualidade metodológica dos estudos é um assunto não consensual devido à grande quantidade de diferentes escalas e lista de itens disponíveis. Tamanha quantidade torna esta classificação não padronizada, de difícil interpretação e com enorme variabilidade entre os resultados. Esta assertiva é evidenciada por alguns achados. Para a classificação da qualidade metodológica dos estudos, Dechartres e col.<sup>27</sup> identificaram 74 diferentes itens em lista e 26 diferentes escalas utilizadas em 177 revisões publicadas entre 1987 e 2007. Moher e col.<sup>28</sup> revisaram o uso da avaliação da qualidade em RS publicadas em revistas médicas e na base de dados da Cochrane e constataram que ela foi avaliada em 78 das 204 revistas revisadas, sendo que 67% utilizaram escalas e 26% utilizaram a avaliação dos componentes metodológicos. Por outro lado, 36 revisões da base de dados da Cochrane avaliaram a qualidade do estudo e 92% avaliaram as características metodológicas, sem a utilização de escalas. Em outro estudo<sup>29</sup>, os mesmos autores utilizaram 6 escalas para avaliar a qualidade de 12 estudos incluídos em metanálise, que investigavam o efeito dos anti-trombóticos em pacientes com AVC isquêmico, e encontraram diferenças entre os escores nas escalas que variaram de 23% a 74%.

Além disso, a quantidade de escalas varia em relação ao tipo de qualidade avaliada: qualidade metodológica do estudo ou qualidade em relatar os dados em forma de manuscrito. Assim, em outro estudo, Moher et al.<sup>22</sup> avaliaram as características de 25 diferentes escalas e observaram que apenas oito delas foram desenhadas para avaliar a qualidade metodológica dos estudos. Outras três foram elaboradas para avaliar a qualidade do relato dos dados e as 14 restantes para avaliar ambos os tipos de qualidade. Concluiu ainda que praticamente todas tinham severas deficiências metodológicas de elaboração. Portanto, apesar dessas escalas serem úteis em algumas circunstâncias, deve-se ter cautela em avaliar a qualidade metodológica dos estudos utilizando ferramentas que foram inadequadamente desenvolvidas.

Levando em conta o contexto apresentado, uma abordagem mais simples e não menos útil é identificar os aspectos metodológicos relevantes e extrair as informações individualmente nos estudos, em uma sessão específica da ficha clínica de extração de dados. Essa abordagem de avaliação dos componentes leva em consideração a importância do domínio individual de qualidade dentro do contexto do estudo, sem atribuir pesos específicos para cada domínio. Os principais domínios que caracterizam um ensaio clínico randomizado de qualidade são, basicamente, a randomização adequada (geração da sequência de alocação), a garantia do sigilo de alocação, o esquema de cegamento (participantes, equipe envolvida na condução do estudo, avaliadores de desfechos), a análise por intenção de tratar, as perdas de seguimentos, bem como outras fontes de viés, como interrupção precoce do estudo por benefício. Em posse destes dados, gera-se uma tabela descritiva que permite a comparação entre os estudos e uma visão geral que conclui se os estudos incluídos na RS têm sua qualidade metodológica comprometida. Esse julgamento qualitativo pode ser utilizado para qualificar a evidência da metanálise, utilizando o GRADE (ver seção 5.1.1).

Abaixo, seguem as definições e como classificar as principais características metodológicas de um ensaio clínico randomizado.

## **RANDOMIZAÇÃO**

Randomizar é aleatorizar. É garantir com a mesma probabilidade que um paciente possa ser alocado para o grupo intervenção ou alocado para o grupo controle. O grande mérito da randomização é balancear os grupos e torná-los verdadeiramente comparáveis para características de base dos pacientes, fatores prognósticos ou de risco, conhecidos e desconhecidos, que possam afetar os desfechos investigados (fatores de confundimento). Com a geração da sequência de alocação e formação de dois ou mais grupos similares em relação a estas características, a ideia é atribuir exclusivamente à intervenção qualquer diferença observada em relação aos desfechos. Várias são as técnicas de randomização consideradas adequadas. Randomização central via web ou por sistema de interação de voz por ligação telefônica são as mais recomendadas. Entretanto, se não for possível, pode-se gerar uma lista de números aleatórios, anotá-los sequencialmente em papel, inseri-los em envelopes e selá-los. Neste caso, deve-se garantir que os envelopes sejam opacos, de modo a impedir a visualização do tratamento por contraste da luz<sup>30</sup>. Assim, pode-se classificar a randomização como “adequada”, “inadequada” ou “não reportada” pelo estudo. Adequada seria quando o método de randomização está descrito claramente e não permite gerar dúvidas quanto ao procedimento. Exemplos de randomizações inadequadas seriam a utilização de números alternados par-ímpar, dias da semana, envelopes abertos ou qualquer informação que indique a quebra do sigilo de alocação. Não reportada seria quando o artigo afirma que o estudo é um ensaio clínico randomizado, porém não descreve o método.

## SIGILO DE ALOCAÇÃO

A alocação sigilosa é a incapacidade dos investigadores ou qualquer outro envolvido no estudo prever para qual grupo o paciente será alocado. Esta é a principal característica de um ensaio clínico randomizado<sup>31</sup>. Subverter a lista de randomização acarreta na perda do benefício da randomização e desbalança os grupos gerados pela aleatorização por permitir que a inclusão de pacientes seja baseada em prognóstico<sup>32</sup>. Deve-se notar que nem sempre esta característica está descrita corretamente. No estudo HOME DES IVUS<sup>33</sup>, por exemplo, que avaliou a angioplastia com implementação de stent guiada por ultrassonografia em comparação à guiada por angiografia quantitativa na incidência de desfechos cardiovasculares, Jakabcsin e col. descreveram o processo de randomização e sigilo de alocação como utilizando envelopes selados, porém não utilizou o adjetivo “opacos”, necessário para confirmar a impossibilidade de acessar o tratamento designado por contraste de luz, por exemplo. Nesse caso, não se pode classificar o sigilo da alocação como adequado, pois não há certeza da informação.

Assim, é essencial que a lista aleatória gerada e a codificação dos tratamentos sejam realizadas por um terceiro revisor não envolvido diretamente com os procedimentos do estudo.

Frequentemente o processo de randomização pode não estar descrito, mas o sigilo da alocação é reportado. Embora não sejam sinônimos, o método de randomização adequado garante o sigilo da alocação.

## ESQUEMA DE CEGAMENTO

Sempre que possível, o cegamento de todos os envolvidos no estudo deve ser garantido. Investigadores que souberem para quais pacientes o novo medicamento testado for administrado podem ser mais minuciosos e detalhistas na anamnese desses pacientes e obter dados de melhor qualidade em relação aos pacientes que estejam recebendo placebo, por exemplo. É o chamado viés de performance<sup>34</sup>. O mesmo pode acontecer em relação aos pacientes que recebam o tratamento. Por conta do efeito *Hawthorne*<sup>35</sup>, eles podem alterar sua conduta e relatos de eventos, por saberem que estão sendo mais bem observados por conta do tratamento ativo<sup>34</sup> ou podem ser displicentes em relação à adesão ao protocolo de estudo se souberem que não estão recebendo o tratamento experimental, por exemplo. É o chamado viés de detecção, que também é prevenido pelo esquema de cegamento.

Entretanto, algumas vezes o cegamento não é possível de ser realizado. Não se pode ser cego em relação à investigação da eficiência da terapia cognitivo-comportamental para cessação do tabagismo, por exemplo. Assim, uma maneira de reparar esta limitação inerente à intervenção é garantir que o acesso ao desfecho seja realizado de forma cega, isto pode ser feito por uma comissão independente do estudo (os

chamados comitês de adjudicação) ou por pessoas não envolvidas diretamente com os procedimentos, que não terão conhecimento em relação a qual braço, intervenção ou controle, o paciente foi alocado.

A metanálise de Juni et al.<sup>36</sup> ilustra a importância do cegamento para obtenção de resultados sem viés. Eles avaliaram as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) comparadas às heparinas convencionais na prevenção de trombose venosa profunda pós-operatória e foi realizada uma análise de subgrupo, onde foram incluídos apenas os estudos que reportaram cegamento em nível de desfecho. O benefício significativo encontrado em relação às HBPM foi anulado nesta situação.

Assim, na extração dos dados referentes ao esquema de cegamento, devemos subdividir esta característica em: investigadores, participantes e desfecho. Em seguida, classificá-los como “Sim”, “Não” ou “Não reportado”.

### ANÁLISE POR INTENÇÃO DE TRATAR

A análise por intenção de tratar considera os dados do paciente para o grupo no qual ele foi originalmente alocado, independente do paciente ter sido aderente aos procedimentos do estudo e aos tratamentos<sup>37</sup>. Esta análise é considerada mais conservadora e tem como objetivo garantir a manutenção da randomização, já que pacientes que não aderem ao tratamento geralmente diferem em aspectos que estão relacionados ao prognóstico, por exemplo, por conta de uma maior incidência de eventos adversos ou exacerbação da doença de base<sup>38</sup>. Qualquer outra análise que não seja por intenção de tratar (ou seja, as que excluem os participantes não aderentes – análise por protocolo – ou que analisa os pacientes pelo tratamento que foi realmente utilizado, em caso de *cross-over*) introduz viés e tende a superestimar o efeito do tratamento<sup>39</sup>.

Esta característica é classificada como: “Sim”, “Não” ou “Não reportado”. Entretanto, afirmar que um estudo foi analisado pelo princípio de intenção de tratar vai além de identificar esta expressão pela leitura do manuscrito: ela deve ser confirmada pela definição do que o autor considerou perda de seguimento e pelos números utilizados nos denominadores dos grupos para relatar a incidência do desfecho, preferencialmente pela apresentação de uma tabela.

O relato incompleto dos dados nos estudos, muito comum na literatura científica, pode dificultar a geração da metanálise. Um exemplo que ilustra esta situação é o estudo Steno-2<sup>40</sup>, publicado no periódico “New England Journal of Medicine”. Este estudo avaliou o efeito do tratamento intensivo da glicemia em relação ao tratamento convencional, na incidência de eventos micro e macrovasculares. Gaede et al.<sup>40</sup> randomizaram 80 pacientes em cada braço e afirmaram que as análises seguiram o princípio de intenção de tratar. Entretanto, não apresentaram os resultados em forma

de tabela e sim em forma de texto descritivo, sem apresentarem o valor do denominador em cada braço para nenhum dos desfechos. A incidência de cada desfecho foi relatada conforme o exemplo: “...o desenvolvimento ou progressão da retinopatia ocorreu em 51 pacientes no grupo convencional e em 38 no grupo intensivo.”, o que não permite classificar com certeza que a análise foi realizada pelo princípio de intenção de tratar. Neste caso, o autor deve ser contatado para confirmar o número de pacientes utilizado no denominador, para análise do desfecho.

## **PERDAS DE SEGUIMENTO**

O conhecimento do percentual de perdas em cada um dos braços do estudo se faz importante uma vez que, se esta perda diferir significativamente entre os grupos, pode-se perder o efeito da randomização e desbalancear os grupos.

A perda de seguimento pode ser importante mesmo se os dados dos estudos forem analisados seguindo o princípio de análise por intenção de tratar. Quando não se tem conhecimento de nenhum desfecho do paciente, por conta da perda de seguimento, não podemos incluir os dados na análise a não ser se utilizarmos algum método estatístico de imputação de dados<sup>41</sup>.

Não existe um limiar considerado significativo para perda de seguimento baseado em evidências científicas. Como convenção, estima-se que uma perda de seguimento da ordem de 10% seria o limite máximo aceitável. Existem diferentes abordagens formais para imputação de dados em estudos clínicos que fogem do escopo deste documento<sup>42</sup>. Uma alternativa viável para avaliar o impacto das perdas de seguimento nos estudos é realizar uma análise de sensibilidade conhecida como análise do “melhor e pior cenário”: no melhor cenário, considera-se que todas as perdas de seguimento do grupo intervenção não tiveram o desfecho de interesse e que todas as perdas de seguimento do grupo controle o tiveram. Na análise de pior cenário, considera-se que todas as perdas de seguimento do grupo intervenção tiveram o evento e que todas as perdas de seguimento do grupo controle não tiveram o evento. Para os dois cenários, calcula-se a estimativa de efeito das intervenções. Se esta estimativa de efeito se alterar de forma significativa nos dois cenários, pode-se considerar que a perda de seguimento foi significativa.

## **INTERRUPÇÃO PRECOCE DO ESTUDO POR BENEFÍCIO**

Algumas simulações estatísticas sugerem que ECRs que são interrompidos precocemente devido à detecção de benefício estatisticamente significativo em uma análise interina, ou seja, uma análise de dados que foi realizada antes do período final de seguimento estipulado no estudo, superestimam a magnitude do benefício do tratamento que está sendo avaliado.

O estudo publicado no JAMA<sup>43</sup>, da McMaster University, corrobora estes achados: os autores compararam o risco relativo de ensaios clínicos interrompidos precocemente por benefício com ensaios clínicos de mesma questão de pesquisa que foram concluídos com obtenção do tamanho amostral e seguimentos inicialmente planejados. O risco relativo da intervenção nos estudos interrompidos precocemente por benefício foi superestimado em 29% em relação ao risco relativo dos estudos que foram finalizados.

Essa superestimação ocorre porque, a cada paciente que entra em um estudo, ocorre uma variabilidade em torno do verdadeiro efeito da terapia. Portanto, se avaliarmos o efeito do tratamento em vários momentos durante a inclusão dos pacientes, em algum momento pode ocorrer uma diferença entre os grupos decorrente do acaso. Neste momento, o estudo é interrompido rapidamente, não permitindo que este acaso seja diluído com a inclusão dos futuros pacientes. O anexo D ilustra um exemplo de ficha clínica para extração de dados referente à qualidade metodológica dos estudos.

#### **3.3.1.4 Extração dos dados quantitativos**

Na maioria dos casos, os dados para estimativa do tamanho do efeito da intervenção vão definir um conjunto de variáveis numéricas que deverão ser extraídos de cada estudo para o posterior cálculo da metanálise, se aplicável.

A RS pode investigar inúmeros desfechos e nem sempre todos os estudos incluídos vão reportar dados para todos os desfechos de interesse da revisão. Assim, tendo no mínimo dois estudos, desde que não tenham tendências opostas de medida de efeito, a metanálise pode ser calculada.

Com os dados numéricos registrados nas fichas clínicas de extração, pode-se proceder ao cálculo da metanálise.

##### **DIRETRIZ: EXTRAÇÃO DE DADOS**

- 1. Elaborar ficha clínica padrão com campos para coleta de dados descritivos e dados quantitativos**
  - 1.1. Características de base dos pacientes**
  - 1.2. Outras informações relevantes para revisão**
  - 1.3. Risco de viés nos estudos primários**
  - 1.4. Dados numéricos e definição(ões) do(s) desfecho(s)**
- 2. Extrair os dados contidos na ficha clínica, para cada estudo incluído na RS**
- 3. Extrair os dados por dupla de revisores, de forma independente**
- 4. Confrontar as informações dos revisores e resolver as discordâncias por consenso ou por um terceiro revisor**

### 3.4 Resultados

Nesta etapa, todos os dados de interesse contidos em ficha clínica devem estar extraídos para cada estudo, independente do número de artigos elegíveis para a RS.

De posse destes dados, pode-se compilar as informações em forma de tabelas e figuras e utilizar os dados numéricos para calcular a metanálise, se aplicável.

#### 3.4.1 Apresentação dos dados descritivos

As características de base dos pacientes do estudo que foram definidas em ficha clínica devem ser apresentadas em forma de tabela para cada estudo. A apresentação permitirá embasar a discussão da RS, podendo identificar algum tipo de heterogeneidade clínica entre os estudos. Ainda, pode-se atribuir alguma validade externa à intervenção, caso as características de base difiram muito entre os estudos, mas os testes estatísticos para heterogeneidade sejam não significantes.

O fluxo de seleção dos artigos é outro resultado descritivo. Permite ao leitor uma ideia da abrangência da estratégia de busca e aumenta a validade interna da revisão. Um exemplo de como apresentar este fluxo encontra-se no anexo E.

#### 3.4.2 Sumário dos efeitos do tratamento nos estudos, cálculo e apresentação da metanálise

Se a RS for incluir metanálise, deverá ser calculada uma metanálise para cada desfecho definido. Conforme definido anteriormente, metanálise é o uso de métodos estatísticos para combinar resultados dos estudos individuais. Entretanto, a combinação dos resultados não é simplesmente a soma das populações dos estudos, como se todos fizessem parte de um mesmo grande estudo. Primeiro, calcula-se um sumário estatístico para cada estudo e depois considera-se a média ponderada das estimativas de efeito dos estudos incluídos para calcular a metanálise. O tamanho da amostra e o número de eventos são os determinantes dos pesos dos estudos na metanálise. A relação entre peso e tamanho de amostra é complexa e vai depender do método estatístico escolhido para realizar a metanálise.

O sumário estatístico do efeito do tratamento para cada estudo é calculado a partir da identificação da natureza do dado e definição da estimativa de efeito. Paralelamente, define-se o modelo de análise da metanálise e o método estatístico aplicável ao tipo do modelo.

##### 3.4.2.1 Tipos de variáveis e medidas de efeito

Inicialmente, os desfechos de cada estudo devem ser sumarizados em forma de uma medida de efeito. Para cada tipo de variável, atribui-se uma medida estatística que sumariza o efeito da intervenção.

As variáveis são divididas em: (a) variáveis categóricas, que se subdividem em dicotômicas, nominais e ordinais; e (b) variáveis numéricas, subdivididas em contínuas e discretas.

As possíveis medidas de efeito atribuíveis ao tipo de variável estão resumidas na quadro 5 abaixo.

Quadro 5 – Tipo de variáveis e medidas de efeitos

| Tipos de Variáveis           | Definição                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Medida de efeito correspondente                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Variáveis Categóricas</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Dicotômicos (ou binário)     | Onde cada desfecho individual é um de apenas duas possíveis respostas categóricas (sim/não). Ex: mortalidade, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral.                                                                                                                                                                                                                                                                        | Razão de risco ou risco relativo (RR)<br>Razão de Chance ou <i>odds ratio</i> (OR)<br>Diferença de risco ou redução de risco relativo (RRR)<br>Diferença de risco absoluto ou redução de risco absoluto (RRA)<br><i>Hazard ratio</i> (HR)<br>Número necessário para tratar (NNT)<br>Número necessário para dano (NNH) |
| Ordinais/ Nominais           | Onde o desfecho é classificado por categorias, que segue uma determinada ordem ou hierarquia. Ex: Classificação de severidade de doenças, como leve, moderada ou severa; escalas para avaliar qualidade de vida, depressão, etc, que geram pontuações. Quando as categorias não apresentam uma hierarquia entre elas, as variáveis são nominais. Ex: grupo sanguíneo (A, B, AB e O) e estado conjugal (casado, solteiro divorciado e viúvo). | Se as escalas forem sumarizadas usando métodos de dados contínuos, utilizam-se as mesmas medidas de efeito para este tipo de variável.                                                                                                                                                                                |

Continua

## Continuação

| Tipos de Variáveis      | Definição                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Medida de efeito correspondente                                         |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Variáveis Numéricas     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                         |
| Contínuas/<br>Discretas | <p>Onde cada desfecho individual é uma medida de uma quantidade numérica, com qualquer valor situado entre um intervalo. Ex: peso, área, volume, exames laboratoriais.</p> <p>Quando as observações em questão só podem ser números inteiros, as variáveis são classificadas como discretas. Ex: número batimentos cardíacos, número de consultas, etc</p> | <p>Diferenças das médias</p> <p>Diferenças das médias padronizadas.</p> |

Fonte: elaboração própria.

Uma explicação mais detalhada sobre cada estimativa de efeito encontra-se no apêndice C.

### 3.4.2.2 Modelo de análise

Uma vez identificado a natureza do dado e estabelecido qual será a medida de efeito a ser calculada, devemos definir o modelo de análise da metanálise. As opções são modelo de efeito fixo e modelo de efeito randômico, descritos a seguir.

#### 3.4.2.2.1 Modelo de efeito fixo

O modelo de efeito fixo de metanálise baseia-se na suposição matemática de que existe um único verdadeiro efeito de tratamento comum entre os estudos e que as diferenças entre as estimativas de efeitos dos estudos são atribuídas meramente ao acaso. Neste caso, se todos os estudos fossem infinitamente grandes, obteriam as mesmas estimativas de efeito. É um modelo muitas vezes simplista quando existem significantes fontes de heterogeneidade entre os estudos. Nestes casos, deve-se optar pelo modelo de efeito randômico.

#### 3.4.2.2.2 Modelo de Efeito Randômico

Uma abordagem alternativa ao modelo de efeito fixo é o modelo de efeito randômico de metanálise.

Este modelo assume que o verdadeiro efeito do tratamento no estudo pode ser diferente entre os estudos, ou seja, não existe um único valor que estima a metanálise e sim uma distribuição de números. No modelo de efeito randômico de DerSimonian

and Laird, disponível no Review Manager (ver seção 3.4.2), assume-se que esta distribuição de valores é uma distribuição Normal.

O método de efeitos randômicos e efeitos fixos proverão resultados idênticos quando não há heterogeneidade entre os estudos. Caso exista heterogeneidade entre os estudos, o método de efeitos randômicos proverá uma estimativa de efeito com menor precisão (isto é, com intervalo de confiança mais largo), sendo uma abordagem mais conservadora e indicada nestes casos.

### **3.4.2.3 Métodos estatísticos**

Inúmeros métodos estatísticos são utilizados para ponderar as estimativas de efeito entre os estudos incluídos na revisão. Abaixo, descreveremos os mais utilizados em RS.

#### **3.4.2.3.1 Método do inverso da variância**

O método do inverso da variância pode ser usado para combinar dados dicotômicos ou contínuos e para modelos de efeito fixo e randômico. Tem alta aplicabilidade, pois combina qualquer estimativa de efeito que tenha erro padrão reportado. Assim, pode ser utilizado para diversos tipos de estudo randomizados, tipo *cross-over* ou *cluster*.

O conceito matemático de variância é o quadrado do erro padrão. Por sua vez, erro padrão descreve a extensão em que a estimativa pode estar errada devido ao erro aleatório. Estes dois conceitos são intercambiáveis em termos de informação, mas com valores numéricos diferentes.

Pelo método do inverso da variância, se assume que a variância é inversamente proporcional a importância do estudo, ou seja, quanto menor a variância, mais peso será atribuído a este estudo.

#### **3.4.2.3.2 Método de Mantel-Haenszel**

O método de Mantel-Haenszel é utilizado somente para dados dicotômicos e para modelos de efeito fixo e randômico.

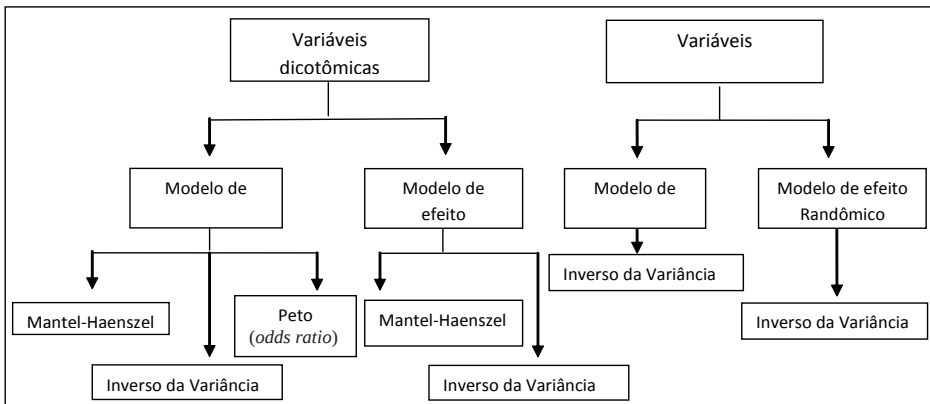
Este método é preferível ao método do inverso da variância quando os dados dos estudos são escassos em termos de eventos e pequenos tamanhos de amostra, pois utiliza um modelo diferente de atribuição de pesos que o inverso da variância. Nas demais situações resulta em estimativas similares ao método do inverso da variância.

### 3.4.2.3.3 Método de Peto

O método de Peto é utilizado somente para dados dicotômicos que utilizaram *odds ratio* como medida de efeito e somente para modelo de efeito fixo.

É um método alternativo ao método de Mantel-Haenszel, preferível quando os dois braços de tratamento têm grosseiramente o mesmo número de participantes e o efeito do tratamento é pequeno, mas significativo (como em casos de câncer, por exemplo). Ainda, ele é uma melhor abordagem na estimativa de *odds ratios* quando a ocorrência de eventos é igual a zero em algum dos braços.

Quadro 6 – Variáveis e modelos de efeito



Fonte: elaboração própria.

### 3.4.2.4 Programas para cálculo de metanálise

Uma série de programas estatísticos, gratuitos e comerciais, calculam metanálise, porém uma ferramenta que permite gerar uma variedade de metanálises, muito útil, fácil de usar e gratuita é o programa de RS da Cochrane, chamado Review Manager (RevMan <<http://ims.cochrane.org/revman/download>>). Este programa permite calcular os principais modelos de metanálise, de dados dicotômicos e contínuos, e apresenta seus dados em gráficos de floresta, a maneira mais usual de interpretar uma metanálise.

Outras opções gratuitas são o programa estatístico “R” (disponível em <[www.R-project.org](http://www.R-project.org)>), que possui alguns pacotes básicos instalados e outros que devem ser instalados separadamente, como o *metafor*, *metacor* e *metaMA*; o Meta-Analysis Version 5.3. (<[www.statistics.com/content/freesoft/mno/meta-ana53.html](http://www.statistics.com/content/freesoft/mno/meta-ana53.html)>) e o Metaanalysis with Interactive Explanations (MIX 2.0 (<<http://www.meta-analysis-made-easy.com>>)).

Algumas opções de programas comerciais são o Comprehensive Meta-Analysis (*download Trial*) (CMA, <[www.metaanalysis.com](http://www.metaanalysis.com)>) <<http://www.meta-analysis.com>>, MetaWin (<[www.metawinsoft.com](http://www.metawinsoft.com)>), WEasyMa (<[www.weasyrna.com](http://www.weasyrna.com)>) que também possuem opções demo gratuitas e o SAS (<[www.sas.com](http://www.sas.com)>), STATA (<[www.stata.com](http://www.stata.com)>) ou WinBUGS (<[www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs](http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs)>).

### 3.4.3 Apresentação dos resultados das metanálises

As estimativas de efeito da(s) metanálise(s) pode(m) ser apresentada(s) em forma de tabelas ou gráficos. Entretanto, a maneira mais usual e informativa de apresentar os resultados é na forma de gráfico, denominado de floresta ou “*forest plot*” em inglês. Esta apresentação exibe a estimativa de efeito e intervalo de confiança para os estudos individuais e para metanálise, além de permitir uma inspeção rápida qualitativa, a cerca das tendências do estudo e conclusão da metanálise.

A interpretação de um gráfico de floresta encontra-se no apêndice D.

### 3.4.4 Avaliação do risco de viés na Revisão Sistemática

Assim como os ensaios clínicos, as RS de ECRs não estão isentas de vieses que podem comprometer a qualidade da evidência gerada. Eles são introduzidos de várias maneiras no processo de localização e seleção dos estudos. É importante que estes vieses sejam identificados a fim de analisar criticamente o processo de condução da revisão, uma vez que podem comprometer os resultados das metanálises.

Os principais tipos de vieses de RS estão resumidos no quadro 7 abaixo.

Quadro 7 – Principais vieses encontrados em RS

| Tipo de viés                | Definição                                                                                                                                                   |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Viés de publicação          | Publicação ou não publicação dos resultados da pesquisa, dependendo da natureza e direção dos resultados                                                    |
| Viés de tempo               | Rápida ou demorada publicação dos resultados da pesquisa, dependendo da natureza e direção dos resultados                                                   |
| Viés de múltipla publicação | Resultados da pesquisa publicados em várias fontes, dependendo da natureza e direção dos resultados, que podem ser computados mais de uma vez na metanálise |
| Viés de localização         | A publicação dos resultados em revistas de fácil acesso ou níveis de indexação em base de dados padrão, dependendo da natureza e direção dos resultados     |

Continua

## Continuação

| Tipo de viés      | Definição                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Viés de citação   | A citação ou não citação dos resultados da pesquisa, dependendo da natureza e direção dos resultados, com tendência a menor citação de estudos com resultados negativos.                                 |
| Viés de linguagem | A publicação dos resultados da pesquisa em uma língua específica, dependendo da natureza e direção dos resultados ou exclusão de estudos publicados em outro idioma, no processo de seleção dos artigos. |
| Viés de desfecho  | O relato de resultados para alguns desfechos e não de outros, dependendo da natureza e direção dos achados.                                                                                              |

Fonte: (HIGGINS, 2009).

### 3.4.4.1 Avaliando o viés de publicação

Estudos que suportam um efeito benéfico tendem a ser mais publicados que estudos com resultados negativos<sup>44</sup>. Há muitos fatores que predispõem a este problema. Os autores podem desistir de escrever o artigo por acharem que não há interesse nos resultados ou os editores das revistas podem não demonstrar interesse em publicar o artigo devido ao menor interesse por parte dos leitores<sup>45</sup>. Por isso a importância de pesquisar fontes de dados não publicados e reunir a totalidade da evidência.

Inúmeros testes estatísticos permitem avaliar o viés de publicação. Todas possuem vantagens e limitações que devem ser consideradas na hora da escolha. Ainda, as evidências que comparam as diversas técnicas são limitadas e necessitam ser melhores investigadas. Abaixo, uma breve descrição do método mais conhecido de acesso ao viés de publicação e as alternativas mais reconhecidas em literatura para avaliar a assimetria do gráfico de funil.

#### 3.4.4.1.1 Funnel plot

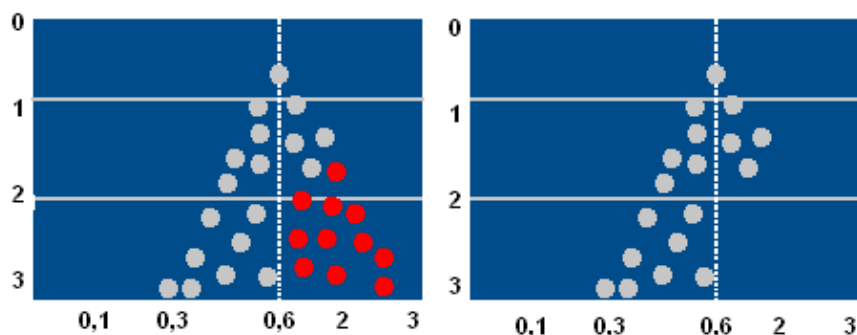
O gráfico de funil<sup>46</sup> é o método mais conhecido para avaliar o viés de publicação. Apresenta na escala horizontal a medida de efeito e na escala vertical alguma medida que reflete o tamanho de amostra ou precisão dos estudos individuais.

O nome “gráfico de funil” vem do fato que a precisão da estimativa do efeito aumenta à medida que o tamanho da amostra aumenta. Assim, na ausência de viés de publicação, os estudos estarão dispersos em formato de funil invertido no gráfico. Na base, estariam os estudos com menores tamanhos de amostras, que podem apresentar variações nas tendências da estimativa do efeito por mero acaso, já que não têm poder nem precisão suficientes para demonstrar uma estimativa pontual confiável. À medida que estudos maiores são publicados, a estimativa de efeito tende a permanecer a mesma, cada vez mais precisa, configurando o vértice do funil. Se na base do funil

tivermos ausências de pontos (que representam os estudos), principalmente do lado direito da figura, sugere-se que os estudos de resultados negativos (sem diferença entre os tratamentos ou a favor do controle) não foram publicados.

A figura 1 abaixo ilustra a dispersão do gráfico de funil, em diferentes situações. À esquerda observa-se a ausência de viés de publicação. Os círculos vermelhos representam os estudos que não demonstraram benefício da intervenção. À direita, um gráfico com dispersão que representa viés de publicação onde os estudos que não demonstraram benefício não foram publicados.

Gráfico 1 – Gráfico de funil hipotético



Fonte: (STERNE et al., 2001, adaptado)

O poder deste método para detectar viés é baixo quando existem poucos estudos incluídos na metanálise. Por este motivo, o *Handbook* da Cochrane<sup>1</sup> recomenda que não seja realizado nenhum teste em revisões com menos de 10 estudos.

Atualmente, é recomendado que o erro padrão da estimativa do efeito da intervenção seja plotado no eixo vertical (em escala reversa) ao invés do tamanho de amostra<sup>46</sup>. Isto porque o poder estatístico de um estudo é determinado por outros fatores além do tamanho de amostra, como taxa de evento em desfechos dicotômicos e desvio padrão para desfechos contínuos. Assim, o erro padrão sumariza esses outros fatores.

Alguns autores têm argumentado que a interpretação visual dos gráficos de funil é muito subjetiva para ser utilizada<sup>47</sup>. Uma limitação adicional destes gráficos seria que algumas estimativas de efeito, como *odds ratio* e diferenças de médias padronizadas, estão naturalmente correlacionadas com seus erros padrão e podem produzir assimetria no funil de maneira que não necessariamente represente um viés de publicação. Heterogeneidade também é outra causa de assimetria do funil em ausência de viés de publicação.

Neste sentido, testes estatísticos para avaliarem a assimetria do gráfico de funil foram desenvolvidos.

#### **3.4.4.1.2 Teste para assimetria do gráfico de funil**

O teste de regressão de Egger's<sup>48</sup> é uma abordagem que realiza uma regressão linear da estimativa do efeito da intervenção pelo seu erro padrão, ponderada pelo inverso da variância da estimativa do efeito da intervenção. Essa ponderação é importante, pois assegura que a estimativa de regressão não seja dominada por estudos pequenos.

Tem sido amplamente utilizado e já está implementado em diversos programas estatísticos para metanálises, tornando-se, atualmente, o método mais usual para avaliar viés de publicação<sup>49</sup>.

Para desfechos contínuos com diferenças de média como medida de efeito, o teste de regressão de Egger deve ser preferido aos outros testes. Entretanto, quando o desfecho é dicotômico e a estimativa de efeito da metanálise é o *odds ratio*, a taxa de erro tipo I (proporção de resultados falso-positivos) é alta. Alguns outros testes<sup>49,50</sup> evitam a associação matemática entre o *log* do *odds* e seu erro padrão, diminuindo estas altas taxas de falso-positivos. Entretanto, estes testes aumentam resultados falso-positivos na presença de heterogeneidade significativa.

#### **3.4.4.1.3 Método trim e fill**

Este método não paramétrico objetiva identificar e corrigir a assimetria do gráfico de funil que é proveniente somente do viés de publicação<sup>51</sup>.

É uma abordagem baseada no princípio da simetria, que estima o número de estudos que estão faltando.

A base do método é cortar ("*trim*") os estudos pequenos causadores da assimetria e usar o funil "recortado" para estimar o verdadeiro centro do funil, então, substituir os estudos omitidos e seus equivalentes, do outro lado, ao redor do centro, preenchendo (*fill*). Desta forma, estima o número de estudos faltantes e uma estimativa de efeito ajustada, derivada do cálculo de uma nova metanálise que inclui as estimativas de efeito destes estudos ausentes.

As limitações inerentes a esta abordagem estão pautadas na suposição do modelo, que assume que a assimetria do funil representa o viés de publicação. Se a assimetria for decorrente de um erro matemático do modelo adotado ou devido à heterogeneidade significativa, esta estimativa de efeito ajustada não estará correta, pois não haveria pequenos estudos com mesma magnitude, mas tendências opostas de efeito para contribuir com a estimativa global da metanálise.

### **3.4.5 Heterogeneidade**

#### **3.4.5.1 Conceito**

Um importante componente da RS é investigar a consistência do efeito do tratamento entre os estudos primários. Como os diferentes estudos não são conduzidos pelo mesmo protocolo, eles irão variar nas características da população incluída, nas intervenções concomitantes, nos métodos diagnósticos para acessar os desfechos, etc (heterogeneidade clínica).

Os estudos também podem variar em relação às suas características metodológicas. Em se tratando de ECRs, podemos ter incluído estudos com maiores ou menores riscos de vieses, como estudos que não utilizaram análise por intenção de tratar, por exemplo, ou que não tiveram sigilo da lista de alocação. Este tipo de variabilidade é chamado de heterogeneidade metodológica.

A heterogeneidade estatística é a variabilidade na estimativa de efeito entre os estudos incluídos na revisão. Tanto a heterogeneidade clínica quanto a heterogeneidade metodológica são fontes de heterogeneidade estatística. Entretanto, uma metanálise que tenha uma heterogeneidade clínica significativa não necessariamente terá uma heterogeneidade estatística considerável e, nestes casos, a metanálise sugere uma maior capacidade de generalização dos achados, aumentando a validade externa do efeito da intervenção.

Quando a heterogeneidade é significativa e não pode ser explicada por nenhuma análise de sensibilidade, não se recomenda a realização da metanálise, e as estimativas dos efeitos das intervenções dos estudos devem apenas ser apresentadas de forma individual.

#### **3.4.5.2 Quantificação de heterogeneidade**

Alguns testes estatísticos conseguem mensurar o grau de heterogeneidade entre os estudos. O chi-quadrado é um teste disponível no programa Review Manager que mensura o quanto a diferença entre as medidas de efeito são atribuídas somente à chance. Porém, esse teste possui algumas limitações expressivas, como não fazer distinção entre estudos com tamanho de amostra insuficiente.

Um teste estatístico de maior abrangência é o teste de inconsistência de Higgins ou  $I^2$ . Ele descreve a porcentagem de variabilidade na estimativa de efeito que é atribuída a heterogeneidade ao invés da chance ou acaso. Como regra simples, pode-se interpretar o  $I^2$  da seguinte forma:

- 0% a 25% – heterogeneidade leve, aceitável
- 25% – 50% – heterogeneidade moderada
- >50% – heterogeneidade alta

### 3.4.5.3 Explorando a heterogeneidade entre os estudos

Qualquer fonte de heterogeneidade clínica deve ser definida, *a priori*, em protocolo para realizar análises de sensibilidade e explorar sua possível influência na estimativa do efeito. Isto porque o conhecimento dos resultados pode influenciar na seleção dos subgrupos, a fim de justificar os achados. Influência de sexo, idade, histórico de doenças podem ser alguns destes fatores que influenciam na intervenção. Ainda, a heterogeneidade pode ser devido à presença de um ou dois estudos que estão fora das demais estimativas (os chamados *outliers*), muitas vezes superestimando o efeito da intervenção.

Um método comum para investigar quais fatores causam heterogeneidade é a análise de subgrupos. Pode-se explorar o efeito de características clínicas (diferentes populações, intervenções e definições de desfecho) e características metodológicas (sigilo da alocação, cegamento, dados incompletos, tamanho dos estudos) nos resultados. Este tipo de análise pode ser realizado utilizando-se o Review Manager. Para se demonstrar que o efeito é de fato distinto entre os subgrupos, testes para heterogeneidade devem ser estatisticamente significativos.

As análises de subgrupos apresentam algumas limitações. Primeiramente, são análises observacionais por natureza, não baseadas em comparações randomizadas. Isso significa que diversas outras variáveis podem ser diferentes entre os subgrupos em questão, além da variável que define os subgrupos. Quanto maior o número de subgrupos analisados, maior a probabilidade de resultados falso-positivos. Ainda, análises de subgrupos de participantes dentro de cada estudo são incomuns em RS porque geralmente não há detalhes suficientes para os sub-grupos nos manuscritos dos estudos originais. Idealmente, estas análises são mais válidas nas metanálises com os bancos de dados dos estudos originais (metanálises de dados individuais dos pacientes).

Outra estratégia para explorar as causas de heterogeneidade é a realização de meta-regressão. Trata-se de técnica estatística mais sofisticada que visa examinar o efeito de diversas características clínicas e/ou metodológicas dos estudos originais simultaneamente. São similares às regressões múltiplas, comuns na literatura médica. As diferenças são: 1) observações provenientes de estudos maiores têm maior peso, e 2) podem considerar a variação de efeito entre estudos não modelada pelas variáveis explanatórias (meta-regressão de efeitos aleatórios). O Review Manager não realiza meta-regressão, as quais podem ser feitas em pacotes estatísticos como o STATA.

A vantagem da meta-regressão sobre a análise de subgrupos é que se pode ajustar o efeito de múltiplos potenciais causadores de modificação de efeito. A principal limitação é que o número de variáveis que podem ser consideradas para explicar as mudanças de efeito é dependente do número de estudos disponíveis. Assim, para cada variável incluída na meta-regressão deve haver pelo menos 10 estudos. Na prática, isso limita o alcance desta técnica na maioria das RS. Outra limitação é que, como na análise de subgrupo o efeito das variáveis explanatórias é “observacional”, ou seja, não é uma comparação randomizada, é sempre possível que as associações encontradas sejam frutos de viés (confundimento).

Análises de subgrupo e meta-regressão devem ser interpretadas com bastante cautela, conforme exposto acima. Portanto, não devem ser consideradas nas conclusões e recomendações para a prática clínica das revisões, embora possam implicar em questões não investigadas, sugerindo a necessidade de novas pesquisas na área.

#### **DIRETRIZ: RESULTADOS**

- 1. Apresentar tabela com características de base relevantes dos estudos incluídos**
- 2. Apresentar fluxo seleção dos artigos**
- 3. Determinar os parâmetros estatísticos adequados à revisão**
- 4. Explorar as fontes de heterogeneidade das metanálises, se aplicável**
- 5. Avaliar o viés de publicação da RS, se aplicável**

## 4 RELATO E APLICABILIDADE DOS RESULTADOS

### 4.1 Estruturando a discussão e conclusão

Uma discussão estruturada ajuda no relato das considerações e implicações da revisão para a prática clínica. Alguns tópicos, baseados no Handbook da Cochrane<sup>1</sup> e literatura<sup>52</sup> auxiliam nesta estruturação.

#### 4.1.1 Estruturando a discussão

Na discussão, resumem-se os principais achados e as incertezas pendentes, procurando não repetir os valores dos efeitos das intervenções. Devem-se balancear os benefícios contra os danos atribuídos à intervenção. Ainda, é importante resumir os achados relacionando-os com a aplicabilidade da intervenção para a população estudada ou em um contexto mais geral, atribuindo uma validade externa à evidência. Assim, deve-se avaliar a intervenção levando em conta se os estudos identificados são suficientes para gerarem uma metanálise conclusiva ou se há necessidade de novos ECRs maiores ou de melhor qualidade metodológica para definir a questão de pesquisa.

Quando não há significância estatística (o intervalo de 95% de confiança cruza a linha vertical “1” do efeito nulo) deve-se deixar claro se a metanálise é inconclusiva (por apresentar largos intervalos de confiança, por exemplo) ou se ela realmente demonstra não haver diferenças entre os tratamentos. Por exemplo, na RS realizada por Buehler et al.<sup>53</sup>, que avaliou o efeito do controle intensivo de glicemia, comparado com o controle convencional em pacientes diabéticos tipo 2, a metanálise encontrou para o desfecho mortalidade total um RR de 1,02 IC95% (0,90-1,15).

Para o desfecho Acidente Vascular Cerebral (AVC), a estimativa de efeito foi RR 0,92 IC95% (0,69-1,23). Em ambos os casos não se encontrou significância estatística nos achados. Entretanto, foi discutido que o tratamento intensivo parece não apresentar benefícios em relação ao convencional para o desfecho mortalidade total (já que os intervalos de confiança foram considerados estreitos, ou seja, um resultado preciso e um grande ensaio clínico poderia, no máximo, diminuir ainda mais este intervalo, para um valor mais próximo do valor “1”). Já para o desfecho AVC, a metanálise foi considerada inconclusiva, sugerindo a necessidade de investigar melhor os tratamentos para este desfecho (como os intervalos são mais largos, não podemos descartar um aumento expressivo no risco de desenvolver AVC com o tratamento intensivo, nem descartar uma redução expressiva com o mesmo tratamento).

Outro componente da discussão é apresentar os pontos fortes e as limitações da revisão. Como exemplos de alguns pontos fortes a se destacar, pode-se citar a elaboração de uma estratégia de busca sensível (se aplicável), a busca abrangente na literatura (se aplicável), a equipe qualificada e treinada para realizar a revisão, elaboração das fichas clínicas, etc. Como limitações, além de alguma deficiência metodológica (se aplicável), pode-se citar que os estudos incluídos foram de baixa qualidade, por exemplo, além de

discutir alguma inconsistência que não pôde ser explorada por análise de subgrupos, etc. Notar que não se deve inferir conclusões utilizando as análises de sensibilidade. Elas apenas servem para gerar hipóteses e são apresentadas na seção de resultados.

Em outro parágrafo, deve-se incluir concordâncias e discordâncias dos achados da revisão com os achados de outros estudos ou revisões prévias, apontando pontos fortes e limitações entre eles.

No quadro 8 abaixo segue as sugestões de estrutura para discussão resumidamente.

#### Quadro 8 – Estruturação da discussão da revisão sistemática

- a. Resumir os principais resultados
- b. Abrangência geral e aplicabilidade da evidência
- c. Qualidade da evidência
- d. Potenciais vieses no processo da revisão
- e. Concordâncias e discordâncias com outros estudos e revisões

Fonte: elaboração própria.

#### **4.1.2 Estruturando a conclusão**

A conclusão sumariza as idéias principais desenvolvidas na discussão, podendo ser divididas em duas seções:

##### **4.1.2.1 Implicações para prática clínica e gestores de saúde**

Significado dos achados: as implicações para a prática clínica devem ser tão práticas e inequívocas quanto possível. Não devem ir além da evidência que foi revisada e ser justificada pelos dados apresentados na revisão.

##### **4.1.2.2 Implicações para pesquisas futuras**

Se a metanálise foi julgada como conclusiva, quer porque se calculou o tamanho ótimo da informação ou porque a estimativa de efeito foi considerada precisa, isto deve ser relatado na conclusão. Caso contrário, se a metanálise foi considerada inconclusiva, também se deve enfatizar a necessidade de novos ECRs para responder à questão de pesquisa com poder e tamanho de amostra adequados.

#### **4.2 Utilização da diretriz de redação do manuscrito – PRISMA**

Assim como em qualquer pesquisa, o valor de uma RS depende do que foi feito, do que foi encontrado e da transparência do relato do processo da revisão. Também como em outras publicações, o relato de qualidade de uma RS varia, limitando a capacidade dos leitores em identificar os pontos fortes e pontos fracos inerentes da revisão.

O PRISMA<sup>54</sup> (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) é uma diretriz que tem como objetivo ajudar autores a melhorarem a qualidade do relato dos dados da RS e Metanálise. Seu foco são os ECRs. Ajuda também a orientar na avaliação crítica de uma revisão e de uma metanálise já publicada.

Surgiu de uma revisão e atualização do QUOROM – (Quality Of Reporting Of Meta-analyses), e a principal razão da mudança de nome foi devido à necessidade de se diferenciar RS de metanálise. O PRISMA é composto de um *checklist* de 27 itens e um diagrama de fluxo de seleção de artigos de quatro fases. No anexo E encontra-se o modelo de um fluxo de seleção de artigos, sugeridos pelo PRISMA. No anexo F, encontra-se a tabela da lista de itens sugeridos para reportar a condução e resultados da metanálise.

## 5 ETAPAS OPCIONAIS

### 5.1 Avaliação da qualidade da evidência

#### 5.1.1 Sistema GRADE

##### 5.1.1.1 A qualidade das evidências e força das recomendações

O sistema GRADE foi proposto pelo grupo Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Tem sido adotado por diversas organizações envolvidas na elaboração de diretrizes e RS, por exemplo, a Organização Mundial da Saúde, American College of Physicians, American Thoracic Society, UpToDate e a Cochrane Collaboration.

O sistema GRADE oferece diversas vantagens em comparação a outros sistemas de graduação de evidências. Uma vantagem importante do GRADE é separar a avaliação da qualidade da evidência da avaliação da força da recomendação.

##### 5.1.1.2 Qualidade da evidência versus força da recomendação

Qualidade da evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito.

A força da recomendação reflete o grau de confiança no balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis de um tratamento (ou outra ação em saúde). Por exemplo, se os efeitos benéficos claramente superam os efeitos indesejáveis a recomendação será forte a favor do tratamento. Se, por outro lado, os efeitos deletérios claramente superam os efeitos benéficos a recomendação será forte contra a intervenção. Quando há menos clareza sobre a relação entre efeitos desejáveis e indesejáveis, a recomendação será forte a favor do tratamento se os efeitos desejáveis parecem maiores do que os indesejáveis, ou fraca contra o tratamento se os efeitos indesejáveis parecem superar os desejáveis.

A qualidade da evidência é um dos elementos que determina a força da recomendação. No entanto, não basta haver grande confiança na estimativa de efeito de um tratamento para definir o sentido e a força da recomendação. Há outros aspectos a considerar, como o tamanho do benefício em comparação aos efeitos indesejáveis (por exemplo, pode-se ter uma estimativa de alta qualidade indicando um efeito clinicamente pequeno para um tratamento que envolve desconforto ao paciente ou alto custo) e quais desfechos são afetados pelo tratamento (por exemplo, redução no risco de óbito versus melhora de tosse).

### 5.1.1.3 Como graduar a qualidade das evidências

O GRADE classifica as evidências em de alta, moderada, baixa ou de muito baixa qualidade.

O delineamento dos estudos é o primeiro aspecto a ser considerado para qualificar as evidências. Inicialmente, evidências provenientes de estudos randomizados são consideradas como de alta qualidade, e aquelas provenientes de estudos observacionais são consideradas de baixa qualidade (quadro 9).

Embora a qualidade da evidência inicialmente dependa do delineamento do estudo, critérios adicionais são levados em conta para rebaixá-la ou elevá-la.

Quadro 9 – Qualidade inicial da evidência

| Tipo de estudo       | Qualidade da evidência inicialmente |
|----------------------|-------------------------------------|
| Estudos randomizados | Alta qualidade                      |
| Estudo observacional | Baixa                               |

Fonte: elaboração própria.

A seguir, os aspectos considerados que podem rebaixar a qualidade da evidência proveniente de estudos randomizados ou elevar a qualidade da evidência proveniente de estudos observacionais (quadro 10).

Quadro 10 – Fatores que diminuem a qualidade da evidência

| Tópico                 | Definição                                                                                                                                                          | Pontuação                                                                                                 |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Limitação metodológica | Randomização inadequada<br>Ausência de cegamento<br>Análise por intenção de tratar<br>Perdas de seguimento<br>Interrupção precoce por benefícios                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não</li> <li>• Sério (-1)</li> <li>• Muito sério (-2)</li> </ul> |
| Inconsistência         | Heterogeneidade entre os estudos, evidenciada preferencialmente pelo teste da porcentagem de inconsistência de Higgs.                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não</li> <li>• Sério (-1)</li> <li>• Muito sério (-2)</li> </ul> |
| Evidência indireta     | A questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparadores ou nos desfechos. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não</li> <li>• Sério (-1)</li> <li>• Muito sério (-2)</li> </ul> |

Continua

## Continuação

| Tópico             | Definição                                                                                                                                                                                                                             | Pontuação                                                                                                                    |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Imprecisão         | Intervalos de confiança largos, ou seja, há imprecisão quanto ao verdadeiro efeito da intervenção.                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não</li> <li>• Sério (-1)</li> <li>• Muito sério (-2)</li> </ul>                    |
| Viés de publicação | Tendência de serem publicados estudos com resultados positivos, principalmente no idioma inglês, em revistas indexadas no MEDLINE. Disponibilidade exclusivamente de estudos pequenos é indício de maior risco de viés de publicação. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Improvável</li> <li>• Pouco provável (-1)</li> <li>• Muito provável (-2)</li> </ul> |

Fonte: (GUYATT, 2008).

Apesar de o programa permitir elevar o nível da evidência pelos critérios abaixo (quadro 11), ele apresenta um alerta de não recomendação se o estudo apresentar qualquer limitação, salvo raras situações.

Quadro 11 – Fatores que elevam a qualidade da evidência

| Tópico                                                             | Definição                                                                                                                                  | Pontuação                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grande magnitude do efeito                                         | Quando a magnitude da estimativa de efeito é muito grande fica mais difícil atribuir aos potenciais confundidores todo o efeito observado. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não</li> <li>• larga (+1)</li> <li>• Muito larga (+2)</li> </ul>                                                                              |
| As potenciais variáveis de confusão levam a subestimação do efeito | Há situações em que as variáveis de confusão e outros vieses operam no sentido de reduzir a estimativa de efeito                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não</li> <li>• Reduziu para <math>RR \gg 1</math> ou <math>\ll 1</math> (...)</li> <li>• Aumentou para <math>RR \sim 1</math> (+1)</li> </ul> |
| Gradiente dose-resposta                                            | A presença de gradiente dose-resposta aumenta nossa confiança nas estimativas de estudos observacionais.                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não</li> <li>• Sim (+1)</li> </ul>                                                                                                            |

Fonte: (GUYATT, 2008).

#### 5.1.1.4 Força da recomendação

Uma das virtudes do GRADE é a simplicidade e clareza no modo de apresentar a recomendação.

Há quatro possibilidades:

- Recomendação forte a favor de uma ação
- Recomendação fraca a favor de uma ação
- Recomendação fraca contra uma ação
- Recomendação forte contra uma ação

Recomendação contra ou a favor depende do balanço de benefícios versus malefícios/inconvenientes. Recomendação forte ou fraca depende do grau de confiança de que os efeitos benéficos superam os maléficos, ou vice-versa.

#### 5.1.1.5 Fatores que influenciam a força das recomendações

- Os fatores que influenciam a força da recomendação são:
- Qualidade da evidência
- Balanço entre benefícios e malefícios/inconvenientes
- Importância relativa dos desfechos (benefícios, malefícios e inconvenientes)
- Risco basal dos desfechos
- Magnitude do risco relativo
- Custos

#### 5.1.1.6 Como apresentar as evidências e recomendações utilizando o sistema GRADE

O sistema Grade apresenta a qualidade da evidência para cada desfecho avaliado. Ele ainda apresenta o número total de pacientes e de estudos que reportaram dados para o desfecho e a estimativa total de efeito da intervenção. Esta apresentação se dá em forma de tabelas comparativas, que podem ser exportadas para arquivo de texto *Word*, permitindo sua edição (eventualmente para tradução das informações, exclusão ou inclusão de alguma coluna, etc). Para qualquer evidência não graduada como alta (*high*), existe uma nota de rodapé justificando a razão do rebaixamento da evidência.

O anexo G apresenta um exemplo de apresentação da qualidade da evidência pelo GRADE.

## 5.2 Cálculo do tamanho ótimo da informação (TOI)

### 5.2.1 Fundamentos

Um dos objetivos principais de uma metanálise é obter estimativas confiáveis dos efeitos de tratamento quando os resultados de ECRs não são suficientes.

Entretanto, o resultado global da metanálise, fornecido pela totalidade da informação, pode não ter obtido poder estatístico e tamanho de amostra suficiente para responder à questão de pesquisa. Uma suposição razoável é a de que o tamanho de amostra necessário para metanálise deve ser pelo menos tão grande quanto um ECR bem desenhado com alto poder.

O tamanho ótimo da informação (TOI) pode ser definido como a quantidade mínima de informação necessária, em uma meta-análise, para a obtenção de conclusões confiáveis sobre uma intervenção<sup>57</sup>. Esse número deve ser estimado de forma análoga ao cálculo do tamanho de amostra de um ensaio clínico randomizado individual. Para realizar o cálculo, é necessário estabelecer o valor de alfa a ser utilizado, o poder estatístico desejado, o efeito da intervenção e a taxa de eventos no grupo controle obtida através da metanálise. Uma vez que a maioria das intervenções possui efeitos moderados sobre desfechos clinicamente relevantes, é prudente estimar o TOI utilizando um tamanho de efeito relativo entre 15% e 30%.

Na realidade, como uma metanálise esta sujeita a vieses adicionais e maior heterogeneidade, alguns autores sugerem que uma amostra maior deve ser necessária<sup>56</sup>. Nesse sentido, muitos autores sugerem utilizar um alfa de 1% em vez de 5% e poder de 90%, devido à maior possibilidade (teórica) de vieses em metanálise do que em ECRs individuais.

O cálculo de tamanho ótimo da informação sugere um limite na conduta de ensaios clínicos na área, indicando se a informação existente é suficientemente convincente a ponto de não serem mais necessários novos ECRs sobre aquele tema.

### 5.2.2 TOI corrigido para heterogeneidade

O TOI parte do pressuposto de que todos os ECRs estudados fazem parte de um único grande ECR. Entretanto, quando observamos heterogeneidade dos dados, não é adequado fazer esse tipo de suposição. Consequentemente, a heterogeneidade deve ser considerada quando o tamanho da informação é calculado, pois o seu aumento requer um maior tamanho da informação.

Jorn Wetterslev et al.<sup>58</sup> propuseram uma nova forma de calcular o tamanho ótimo da informação ajustado para heterogeneidade, utilizando como critério o teste de inconsistência, através da fórmula:

$$TOIH = TOI/(1-I^2)$$

Propõem-se adaptar os métodos de avaliação interina de estudos randomizados (também conhecidos por análise sequencial) para metanálise cumulativa<sup>57</sup>, a qual agrega os resultados dos estudos à medida que eles vão sendo gerados (publicados). Assim como em um ensaio clínico individual os pacientes vão sendo recrutados ao longo do tempo, em uma metanálise os estudos vão sendo gerados/publicados também ao longo do tempo. Nesse sentido, a aplicação desses métodos pode ser utilizada a fim de verificar se as evidências disponíveis até um determinado momento são definitivas e conclusivas, o que significa identificar quando o risco ou benefício de uma intervenção torna-se estatisticamente significativo e com relevância clínica para ser incorporado em recomendações de diretrizes. Por exemplo, o método de Pogue-Yusuf<sup>57</sup> adapta o método de monitorização de estudos clínicos por comitê de segurança de Lan-DeMets<sup>59</sup> de forma objetiva para ser utilizado em uma metanálise cumulativa. Dessa forma, podemos verificar, através do tamanho ótimo da informação, se as evidências são definitivas e conclusivas.

Para calcularmos os limiares de Lan-DeMets, é necessário estimarmos a chamada fração de informação, que é proporcional ao tamanho de informação gerada por cada estudo individual. Assim, o TOI é necessário para calcular a fração da informação  $Fli=(\Sigma ni)/TOI$ , em que  $\Sigma ni$  representa o total de participantes incluídos nos primeiros  $i$ -ésimos ensaios.

Na ausência da possibilidade de determinar se a metanálise é conclusiva utilizando a ferramenta do cálculo do tamanho ótimo da informação (TOI), pode-se realizar uma avaliação qualitativa do intervalo de confiança gerado pela metanálise, justificando sua interpretação na sessão de discussão do estudo.

## 6 CONCLUSÕES

Neste documento, procurou-se abordar de forma simples e prática as principais etapas necessárias para a elaboração e condução de uma RS de qualidade.

Deve-se ressaltar que esta diretriz não esgota de forma alguma o assunto, de modo que o pesquisador que pretende realizar uma revisão deverá se aprofundar nos tópicos abordados através de leitura específica.

Ninguém realiza uma RS de forma individual. A definição da equipe, das etapas que cada um irá participar, além de cumprir um cronograma exequível, é fundamental para o sucesso de uma RS de qualidade, que contribuirá com o conhecimento para a prática clínica de uma questão de pesquisa, considerando a hierarquia das evidências.

## REFERÊNCIAS

1. HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. Version 5.0.2. The Cochrane Collaboration, 2009. Disponível em: <<http://www.cochrane.org/resources/handbook/>> . Acesso em: 24 out. 2010.
2. NATIONAL HEALTH AND MEDICAL RESEARCH COUNCIL (NHMRC). **How to review the evidence**: systematic identification and review of the scientific literature. Handbook series on preparing clinical practice guidelines. Canberra: National Health and Medical Research Council, 1999. 122 p. Disponível em: <[http://www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/publications/attachments/cp65.pdf?q=publications/synopses/\\_files/cp65.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp65.pdf?q=publications/synopses/_files/cp65.pdf)>. Acesso em: 1 jan. 2011.
3. COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Annals Internal Medicine**, Philadelphia, v. 126, n. 5, p. 376-380, 1997.
4. O'ROURKE, K.; DETSKY, A. S. Meta-analysis in medical research: strong encouragement for higher quality in individual research efforts. **Journal of Clinical Epidemiology**, Maryland Heights, v. 42, n. 10, p. 1021-1024, 1989.
5. DEEKS, J. J.; ALTMAN, D. G.; BRADBURN, M. J. **Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis, systematic reviews in healthcare**: metaanalysis in context. London: BMJ Publishing Group, 2001.
6. EGGER, M.; SMITH, G. D. Meta-Analysis: potentials and promise. **British Medical Journal**, London, v. 315, n. 7119, p. 1371-1374, 1997.
7. GELBER, R. D.; GOLDBIRCH, A. Interpretation of results from subset analyses within overviews of randomized clinical trials. **Statistic in Medicine**, Malden, v. 6, n. 3, p. 371-388, 1987.
8. CHALMERS, I.; DICKERSIN, K.; CHALMERS, T. C. Getting to grips with archie Cochrane's agenda. **British Medical Journal**, London, v. 305, n. 6857, p. 786-788, 1992.
9. MULROW, C. D.; COOK, D. J.; DAVIDOFF, F. Systematic reviews: critical links in the great chain of evidence. **Annals Internal Medicine**, Philadelphia, v. 126, n. 5, p. 389-391, 1997.
10. MEDICAL journal editors take hard line on drug research. **The Washington Post**, Set. 2004. Disponível em: <<http://www.smh.com.au/articles/2004/09/09/1094530773888.html>>. Acesso em: 25 Mar. 2011.

11. GREENHALGH, T. Advertisements for donepezil: more convincing evidence of efficacy needs to be cited. **British Medical Journal**, London, v. 315, n. 7122, p. 1623, 1997.
12. DICKERSIN, K.; SCHERER, R.; LEFEBVRE, C. Identifying relevant studies for systematic reviews. **British Medical Journal**, London, v. 309, n. 6964, p. 1286-1291, 1994.
13. ELSEVIER EMBASE TEAM. **Access 24 million records with Embase** [mensagem pessoal]. Mensagem recebida por <mfigueiro@hcor.com.br>. Em 24 nov. 2010.
14. JADAD, A. R.; COOK, D. J.; BROWMAN, G. P. A guide to interpreting discordant systematic reviews. **Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v. 156, n. 10, p. 1411-1416, 1997.
15. PROQUEST Dissertations & Theses Database. Disponível em:<<http://www.proquest.com/en-US/catalogs/databases/detail/pqdt.shtml>>. Acesso em: 3 abr. 2012.
16. GOOGLE acadêmico. Disponível em:<<http://scholar.google.com.br/schhp?hl=pt-BR>>. Acesso em: 31 jan. 2011.
17. TRIP Database. Disponível em:<<http://www.tripdatabase.com/>>. Acesso em: 31 jan. 2011.
18. MALLET, S.; HOPEWELL, S.; CLARKE, M. **The use of grey literature in the first 1000 Cochrane reviews**. Paper presented at the Fourth Symposium on Systematic Reviews: Pushing the Boundaries, Oxford, 2002.
19. CENTRO COCHRANE DO BRASIL. **Busca por informações nas principais bases de dados da literatura médica mundial: filtros para ensaios no pubmed**. São Paulo: Centro Cochrane do Brasil, 2008.
20. COHEN, J. Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. **Psychological Bulletin**, Washington, v. 70, n. 4, p. 213-220, 1968.
21. COOK, D. J. et al. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. **Chest**, Northbrook, v. 102, n. 4, p. 305S-311S, 1992.
22. MOHER, D. et al. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. **Controlled Clinical Trials**, Maryland Heights, v. 16, n. 1, p. 62-73, 1995.
23. BODEN, W. E. Meta-analysis in clinical trials reporting: has a tool become a weapon? **The American Journal of Cardiology**, Dallas, v. 69, n. 6, p. 681-686, 1992.

24. MANN, C. Meta-analysis in the breech. **Science**, Washington, v. 249, n. 4968, p. 476-480, 1990.
25. MOHER, D. et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? **The Lancet**, Philadelphia, v. 352, n. 9128, p. 609-613, 1998.
26. SCHULZ, K. F. et al. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 273, n. 5, p. 408-412, 1995.
27. DECHARTRES, A. et al. Reviews assessing the quality or the reporting of randomized controlled trials are increasing over time but raised questions about how quality is assessed. **Journal of Clinical Epidemiology**, Maryland Heights, v. 64, n. 2, p. 136-144, 2011.
28. MOHER, D. et al. Assessing the quality of reports of randomised trials: implications for the conduct of meta-analyses. **Healthy Technology Assessment**, Winchester, v. 3, n. 12, p. i-98, 1999.
29. MOHER, D.; JADAD, A. R.; TUGWELL, P. Assessing the quality of randomized controlled trials: current issues and future directions. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, Cambridge, v. 12, n. 2, p. 195-208, 1996.
30. SCHULZ, K. F. Subverting randomization in controlled trials. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 274, n. 18, p. 1456-1458, 1995.
31. SCHULZ, K. F.; GRIMES, D. A. Generation of allocation sequences in randomized trials: chance, not choice. **The Lancet**, Philadelphia, v. 359, n. 9305, p. 515-519, 2002.
32. COOK, D. J.; SACKETT, D. L.; SPITZER, W. O. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on meta-analysis. **Journal of Clinical Epidemiology**, Maryland Heights, v. 48, n. 1, p. 167-171, 1995.
33. JAKABCIN, J. et al. Long-term health outcome and mortality evaluation after invasive coronary treatment using drug eluting stents with or without the IVUS guidance: randomized control trial. **Catheterization Cardiovascular Intervention**, Malden, v. 75, n. 4, p. 578-583, 2010.
34. NOSEWORTHY, J. H. et al. The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. **Neurology**, Minneapolis, v. 44, n. 1, p. 16-20, 1994.

35. MAYO, E. **The human problems of an industrial civilization**. New York: The Macmillan Company, 1933.
36. JUNI, P. et al. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 282, n. 11, p. 1054-1060, 1999.
37. FISHER, L.D. et al. Intention to treat in clinical trials. In: PEARCE, K.E. (Ed.). **Statistical issues in drug research and development**. New York: Marcel Dekker, 1990. p. 331–350.
38. THE CORONARY DRUG PROJECT RESEARCH GRUP. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 303, n. 18, p. 1038-1041, 1980.
39. HERITIER, S. R.; GEBSKI, V. J.; KEECH, A. C. Inclusion of patients in clinical trial analysis: the intention-to-treat principle. **Medical Journal of Australia**, Sydney, v. 179, n. 8, p. 438-440, 2003.
40. GAEDE, P. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 348, n. 5, p. 383-393, 2003.
41. MONTORI, V. M.; GUYATT, G. H. Intention-to-treat principle. **Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v. 165, n. 10, p. 1339-1341, 2001.
42. ALTMAN, D. G. Missing outcomes in randomized trials: addressing the dilemma. **Open Medicine**, Bethesda, v. 3, n. 2, p. e51-e53, 2009.
43. BASSLER, D. et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 303, n. 12, p. 1180-1187, 2010.
44. DICKERSIN, K. et al. Publication bias and clinical trials. **Controlled Clinical Trials**, Maryland Heights, v. 8, n. 4, p. 343-353, 1987.
45. EASTERBROOK, P. J. et al. Publication bias in clinical research. **The Lancet**, Philadelphia, v. 337, n. 8746, p. 867-872, 1991.
46. STERNE, J. A.; EGGER, M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. **Journal of Clinical Epidemiology**, Maryland Heights, v. 54, n. 10, p. 1046-1055, 2001.

47. TERRIN, N.; SCHMID, C. H.; LAU, J. In an empirical evaluation of the funnel plot, researchers could not visually identify publication bias. **Journal of Clinical Epidemiology**, Maryland Heights, v. 58, n. 9, p. 894-901, 2005.
48. EGGER, M. et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **British Medical Journal**, London, v. 315, n. 7109, p. 629-634, 1997.
49. PETERS, J. L. et al. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 295, n. 6, p. 676-680, 2006.
50. HARBORD, R. M.; EGGER, M.; STERNE, J. A. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. **Statistic in Medicine**, Malden, v. 25, n. 20, p. 3443-3457, 2006.
51. DUVAL, S.; TWEEDIE, R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. **Biometrics**, Arlington, v. 56, n. 2, p. 455-463, 2000.
52. DOCHERTY, M.; SMITH, R. The case for structuring the discussion of scientific papers. **British Medical Journal**, London, v. 318, n. 7193, p. 1224-1225, 1999.
53. BUEHLER, A. M. et al. Effect of tight blood glucose control versus conventional control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. **Cardiovascular Therapeutics**, Malden, v. 29, n.6, 2011. Dec 29. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00308.x. [Epub ahead of print]
54. MOHER, D. et al. Reprint-preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Physical Therapy**, Alexandria, v. 89, n. 9, p. 873-880, 2009.
55. ATKINS, D. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. **British Medical Journal**, London, v. 328, n. 7454, p. 1490, 2004.
56. GUYATT, G. et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **British Medical Journal**, London, v. 336, p. 924-926, 2008.
57. POGUE, J. M.; YUSUF, S. Cumulating evidence from randomized trials: utilizing sequential monitoring boundaries for cumulative meta-analysis. **Controlled Clinical Trials**, Maryland Heights, v. 18, n. 6, p. 580-593, 1997.

58. WETTERSLEV, J. et al. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. **Journal of Clinical Epidemiology**, Maryland Heights, v. 61, n. 1, p. 64-75, 2008.

59. LAN, K. D. D. Discrete sequential boundaries for clinical trials. **Biometrika**, Oxford, v.70, n.3, p.659-663, 1983.

60. PARMAR, M. K.; TORRI, V.; STEWART, L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. **Statistic in Medicine**, Malden, v. 17, n. 24, p. 2815-2834, 1998.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A - Construção da estratégia de busca: símbolos e operadores booleanos

O uso de símbolos como \* (asterisco), \$ (cifrão), ? (ponto de interrogação), vai depender de cada base utilizada. O símbolo de truncamento no Medline/Pubmed e Embase é o \* (asterisco), conforme exemplificado por: random\*. Ao utilizar essa construção, estamos buscando artigos que contenham as seguintes palavras: “random”, “randomised”, “randomized” e “randomly”.

No Embase, o uso do ? (ponto de interrogação) representa a recuperação de mais de um termo, como mostra o exemplo: wom?n, busca artigos que utilizem as palavras “woman” e “women”.

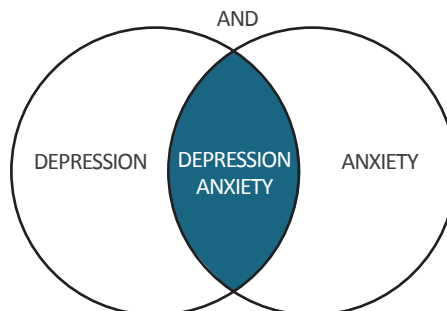
Os operadores booleanos são importantes na construção da estratégia. São eles o “AND”, “OR” e “NOT”. Eles irão fazer a ligação dos termos de busca e representam as seguintes ações:

**AND:** representa a intersecção dos termos. Quando utilizado, informamos à base que queremos um artigo que contenha, necessariamente, as duas palavras. Por exemplo, se queremos encontrar artigos que tenham avaliado o tratamento medicamentoso na melhora de depressão e ansiedade em pessoas com transtorno bipolar, devemos utilizar o seguinte arranjo: depression AND anxiety. Assim, os artigos recuperados por esta busca não conterão estudos que só tenham avaliado a depressão ou que só tenham avaliado a ansiedade. Recuperam somente artigos onde aparecem o assunto depressão e ansiedade relacionados.

A ordem dos termos não altera os resultados, ou seja, recupera-se a mesma quantidade de artigos ao se utilizar: “depression AND anxiety” ou “anxiety AND depression”.

A figura 1 abaixo ilustra o conceito de busca utilizando o operador booleano AND:

Figura 1 – Operador booleano AND



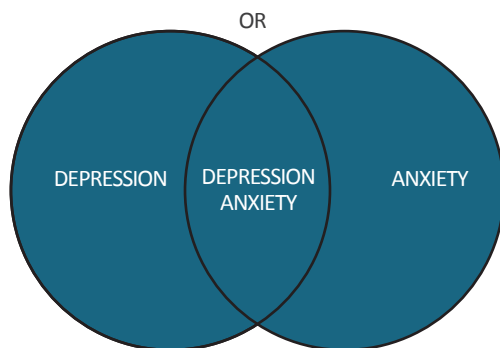
Fonte: elaboração própria.

OR: representa a soma, a união dos termos. Ele permite recuperar artigos que contenham tanto uma como a outra expressão, inclusive artigos que contenham ambos os assuntos. No exemplo ilustrado anteriormente, ao utilizarmos o operador OR (depression OR anxiety), recuperaríamos todos os artigos com depressão, artigos com ansiedade e artigos com a intersecção de ambos os termos que contenham depressão e ansiedade.

A ordem dos termos não altera os resultados, ou seja, recupera-se a mesma quantidade de artigos ao se utilizar: “depression OR anxiety” ou “anxiety OR depression”.

A figura 2 abaixo ilustra o conceito de busca utilizando o operador booleano OR:

Figura 2 – Operador booleano OR

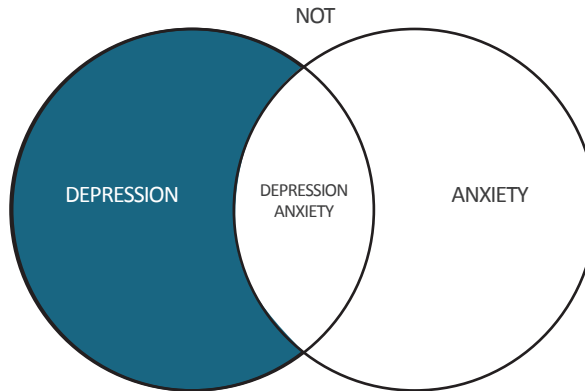


Fonte: elaboração própria.

NOT: O NOT é o operador booleano que exclui o termo subsequente. Pelo exemplo anterior, o arranjo depression NOT anxiety recupera somente artigos com o assunto depressão, ou seja, exclui todos os que incluem ansiedade, inclusive os artigos que contenham ambos os termos depressão e ansiedade.

Neste caso, a ordem dos termos altera os resultados. Assim, utilizando-se o arranjo anxiety NOT depression, recupera-se apenas artigos que contenham assuntos relacionados a ansiedade, excluindo os que contenham depressão.

A figura 3 abaixo ilustra o conceito de busca utilizando o operador booleano NOT:  
 Figura 3 – Operador booleano NOT



Fonte: elaboração própria.

Elaborar uma única versão de uma estratégia de busca geralmente não é possível. O revisor pode se deparar com uma quantidade bastante grande de artigos, o que pode inviabilizar a seleção de tamanho quantitativo. Neste caso, terá que lançar mão de algum termo que deixe a busca mais específica.

Assim, para otimizar tempo, sugere-se que a pesquisa seja realizada “linha por linha”, ou seja, que para cada termo explorado se realize uma pesquisa individual. Com isto, torna-se possível realizar diversas combinações utilizando os operadores booleanos. Os termos podem ser copiados em arquivo Word para que, sempre que necessário rodar uma nova estratégia, possam ser “colados” na caixa de pesquisa da respectiva base.

Aplicando estas definições para a questão de pesquisa abaixo, segue o exemplo da elaboração da estratégia de busca no MEDLINE:

Questão de pesquisa: Eficácia do uso da rosiglitazona comparada com a terapia de insulina em pacientes diabéticos tipo 2.

Exemplo de construção de estratégia de busca no MEDLINE

Quadro 1 – Exemplo de construção de estratégia de busca no Medline/Pubmed

| MEDLINE/PubMed                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Utilização do descritor de assunto (termo Mesh) mais a sensibilização do termo com a utilização dos “entry terms”</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>População/condição: pacientes com diabetes mellitus type 2</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (“Diabetes Mellitus, Type 2”[Mesh] OR (Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant) OR (Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant) OR (Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Maturity-Onset) OR (Diabetes Mellitus, Maturity Onset) OR (Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent) OR (Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent) OR (Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus)OR( Type 2 Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Slow-Onset) OR (Diabetes Mellitus, Slow Onset) OR (Slow-Onset Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Stable) OR (Stable Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Type II) OR (Maturity-Onset Diabetes Mellitus) OR (Maturity Onset Diabetes Mellitus) OR (MODY) OR (NIDDM) OR (Diabetes Mellitus, Adult-Onset) OR (Adult-Onset Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Adult Onset) OR (Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent) |
| <b>AND</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Intervenção:</b> “rosiglitazone “[Substance Name] OR (5-((4-(2-methyl-2-(pyridinylamino)ethoxy)phenyl)methyl)-2,4-thiazolidinedione-2-butenedioate) OR (rosiglitazone maleate) OR (Avandia) OR (GlaxoSmithKline brand of rosiglitazone maleate) OR (SmithKline Beecham brand of rosiglitazone maleate) OR (Glaxo Wellcome brand of rosiglitazone maleate) OR (BRL 49653) OR (BRL49653) OR (BRL-49653)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>AND</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Controle:</b> “Insulin”[Mesh] OR (Insulin, Regular) OR (Regular Insulin) OR (Humulin S) OR (Iletin) OR (Insulin A Chain) OR (Insulin, Globin Zinc) OR (Globin Zinc Insulin) OR (Velosulin) OR (Insulin, Regular, Human) OR (Insulin, Regular, Pork) OR (Novolin) OR (Sodium Insulin)OR(Insulin, Sodium) OR (Type I Insulin) OR (Insulin, Type I) OR (Type II Insulin) OR (Insulin, Type II) OR (Humulin)OR(Insulin, Regular, Beef-Pork)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>AND</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Filtro para ECRs:</b> (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials[mh] OR (“clinical trial”[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [pt] OR evaluation studies as topic [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospective* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])                                                                                                                                                                                           |

Fonte: elaboração própria.

Figura 4 – Estratégia de busca no MEDLINE

Search Builder

All Fields

AND

Add to Search Box

[Show Index](#)

[Save / Build new history item](#)

---

Search History

Search

Most Recent Queries

Time

Result

Search (44) AND #5

14.04.57

507

Search randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double blind method [mh] OR single blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials[mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trial [pt] OR trial [tw] OR trial [tw] OR trial [tw] OR trial [tw] AND (mask [tw] OR blind [tw]) OR placebo [mh] OR placebo [tw] OR random [tw] OR research design [tw] OR comparative study [pt] OR evaluation studies as topic [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control [tw] OR prospective [tw] OR volunteer [tw] NOT animals [mh] NOT humans [mh]

14.04.05

425,4776

Search (41) AND #2 AND #3

14.01.55

747

Search Insulin [Mesh] OR Insulin, Regular OR Regular Insulin OR Humulin S OR Detemir OR Insulin A Chain OR Folinulin, Globin Zinc OR Globin Zinc Insulin OR Velosulin OR Folinulin, Regular, Human OR Insulin, Regular, Pork OR Folinulin OR Sodium Insulin OR Insulin, Sodium OR Type I Insulin OR Insulin, Type II OR Type II Insulin OR Folinulin, Type II OR Folinulin OR Insulin, Regular, Beef Pork

19.59.41

230,004

Search "rosiglitazone" [Substance Name] OR 5-(4-{2-methyl-4-(2-phenylbutanoate)phenyl}methoxy)-2,4-thiazolidinedione-2-benzenesulfonate OR rosiglitazone maleate OR Avandia OR GlaxoSmithKline brand of rosiglitazone maleate OR SmithKline Beecham brand of rosiglitazone maleate OR Glaxo Wellcome brand of rosiglitazone maleate OR BRL 49653 OR BRL 49653 OR BRL 49653

13.07.45

706

Search "Diabetes Mellitus, Type 2" [Mesh] OR Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant OR Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant OR Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Maturity-Onset OR Diabetes Mellitus, Maturity Onset OR Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent OR Diabetes Mellitus, Non-Insulin Dependent OR Human Insulin-Dependent Diabetes Mellitus OR Type 2 Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Slow-Onset OR Diabetes Mellitus, Slow Onset OR Slow-Onset Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Slow-Onset OR Diabetes Mellitus, Slow Onset OR Diabetes Mellitus, Type II OR Maturity-Onset Diabetes Mellitus OR Maturity Onset Diabetes Mellitus OR MODY OR NIDDM OR Diabetes Mellitus, Adult-Onset OR Adult-Onset Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Adult Onset OR Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent

13.06.27

87,610

Local History

Clear History

Fonte: PubMed. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acesso em: 10 jan.2011

Notar que o resultado de pesquisa #6 é o resultado final da busca pela estratégia definida na base de dados Medline que recuperou 507 artigos potencialmente elegíveis para esta questão de pesquisa.

Para ilustrar uma estratégia de busca na base de dados LILACS, utilizou-se a seguinte questão de pesquisa:

## Eficácia da aspirina na prevenção do Acidente Vascular Cerebral.

### Quadro 1 – Exemplo de estratégia na LILACS

População/condição: pacientes com acidente vascular cerebral  
(Acidente vascular cerebral OR stroke OR acidente cerebrovascular OR Ictus Cerebral OR AVC OR Apoplexia OR Acidente Cerebrovascular OR Apoplexia Cerebral OR Apoplexia Cerebrovascular OR Icto Cerebral OR Acidente Vascular Encefálico OR AVE OR Acidente Vascular do Cérebro OR Acidente Cerebral Vascular OR Acidentes Cerebrais Vasculares OR Acidentes Cerebrovasculares OR Acidentes Vasculares Cerebrais OR mh:C10.228.140.300.775\$ OR mh:C14.907.253.855\$ )

AND

I = Intervenção: aspirina

(aspirina OR aspirin OR ácido Acetilsalicílico OR mh:D02.241.223.100.380.800.075\$ OR mh:D02.241.511.390.700.075\$ OR mh:D02.755.410.700.075\$)

AND

**C = Controlo: placebo**

(Efeito placebo OR efecto placebo OR placebo effect OR mh:HP3.073.433.101\$ OR mh:N05.715.350.350.625\$ OR mh:N06.850.490.734.875\$ OR mh:SP5.001.012.038.059.075\$)

Fonte: elaboração própria.

Figura 5 – Estratégia de busca na LILACS

The screenshot displays the BVS LILACS search interface. At the top, the BVS logo and 'Biblioteca virtual em saúde' are visible. Below, the search query is entered: 'Acidente vascular cerebral OR stroke OR acidente cerebrovascular'. The search results show two articles:

- Homocisteína e transtornos psiquiátricos/ Homocysteine and neuropsychiatric disorders**  
Sachdev, Perminder  
Rev Bras Psiquiatr; 26(1): 50-56, mar. 2004. tab  
Artigo [LILACS ID: 01-358116] Idioma: Português  
Resumo | Texto completo | Imprimir | Fotocópia
- Antitrombóticos na prevenção e no tratamento de acidentes vasculares encefálicos/ Antithrombotics drugs in the prevention and treatment of stroke**  
Rosito, Guido Aranha; Silva, Otávio Berwanger da; Fuchs, Flávio Dannil  
Rev. bras. hipertens; 7(4): 366-371, out.-dez. 2000. graf  
Artigo [LILACS ID: 01-343885] Idioma: Português  
Resumo em inglês | português | Imprimir | Fotocópia

Fonte: BVS. Disponível em: < <http://lilacs.bvsalud.org/> >. Acesso em: 10 jan. 2011.

Notar que o resultado da busca foram dois artigos e que o filtro para ECR não foi utilizado.

## APÊNDICE B – Gerenciadores de Referências: o que são e como utilizá-los

Um gerenciador de referências apresenta inúmeras funções, inclusive, gerenciar as referências na condução de uma RS.

Ele permite adicionar os resultados de todas as bases eletrônicas pesquisadas em um único arquivo, bem como adicionar referências manualmente gerando uma biblioteca pesquisável.

Ainda, permite organizar de forma prática todas as potenciais citações a serem incluídas na RS, classificando-as por ordem alfabética de título, nome do autor ou número de identificação muito útil na remoção de referências duplicadas.

Várias são as opções de gerenciadores de referências disponíveis no mercado. A tabela abaixo fornece as principais opções comerciais ou gratuitas, bem como a disponibilidade para os sistemas operacionais.

Quadro 2 - Gerenciadores de referências bibliográficas

| Programa      | Acesso                    | Windows  | Mac OS X | Linux |
|---------------|---------------------------|----------|----------|-------|
| Aigaion       | Gratuito                  | Sim      | Sim      | Sim   |
| Bebop         | Gratuito                  | Sim      | Sim      | Sim   |
| BibDesk       | Gratuito                  | Não      | Sim      | Não   |
| Biblioscope   | Comercial                 | Sim      | Não      | Não   |
| Bibus         | Gratuito                  | Sim      | Em teste | Sim   |
| Bookends      | Comercial                 | Não      | Sim      | Não   |
| Citavi        | Comercial                 | Sim      | Não      | Não   |
| Connotea      | Gratuito                  | Sim      | Sim      | Sim   |
| Docear        | Gratuito                  | Sim      | Sim      | Sim   |
| EndNote       | Comercial                 | Sim      | Sim      | Não   |
| JabRef        | Gratuito                  | Sim      | Sim      | Sim   |
| Jumper 2.0    | Gratuito                  | Sim      | Sim      | Sim   |
| KBibTeX       | Gratuito                  | Em teste | Em teste | Sim   |
| Mendeley      | Gratuito na versão básica | Sim      | Sim      | Sim   |
| Papers        | Comercial                 | Sim      | Sim      | Não   |
| Pybliographer | Gratuito                  | Parcial  | Parcial  | Sim   |

Continua

## Continuação

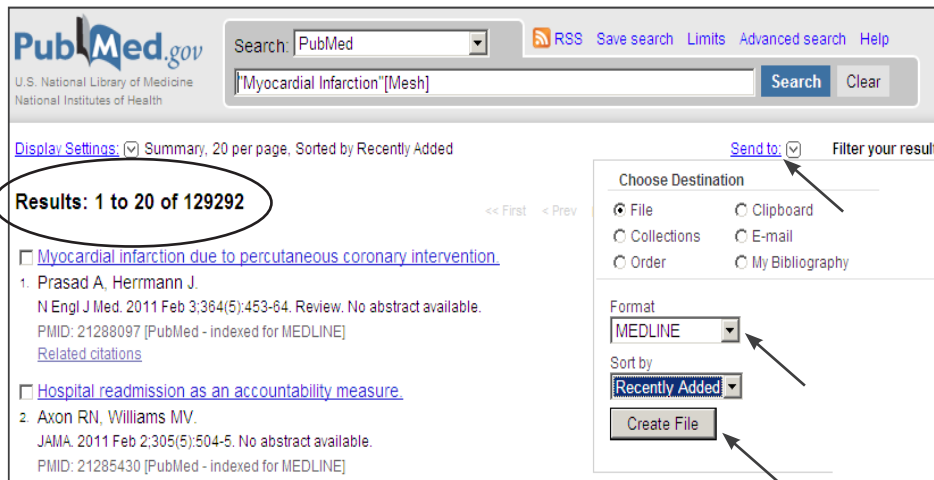
|                          |                           |     |     |     |
|--------------------------|---------------------------|-----|-----|-----|
| <b>Qiqqa</b>             | Gratuito                  | Sim | Não | Não |
| <b>refbase</b>           | Gratuito                  | Sim | Sim | Sim |
| <b>RefDB</b>             | Gratuito                  | Sim | Sim | Sim |
| <b>Reference Manager</b> | Comercial                 | Sim | Não | Não |
| <b>Referencer</b>        | Gratuito                  | Não | Não | Sim |
| <b>RefWorks</b>          | Comercial                 | Sim | Sim | N/A |
| <b>Scholar's Aid</b>     | Gratuito na versão básica | Sim | Não | Não |
| <b>Sente</b>             | Comercial                 | Não | Sim | Não |
| <b>Wikindx</b>           | Gratuito                  | Sim | Sim | Sim |
| <b>WizFolio</b>          | Versão básica grátis      | Sim | Sim | Sim |
| <b>Zotero</b>            | Gratuito na versão básica | Sim | Sim | Sim |

Fonte: elaboração própria.

Cada gerenciador de referências tem sua peculiaridade, que deve ser explorada na ocasião de sua utilização. Para os gerenciadores mais comuns, o EndNote® e o Reference Manager®, a maioria das etapas fundamentais são comuns e criar uma biblioteca única requer poucas etapas.

Independente do gerenciador de referências utilizado, deve-se obter o resultado da busca em arquivo texto(txt) para posterior inserção no gerenciador. Assim, utiliza-se o comando “exportar” das bases eletrônicas. Para o Medline, exporta-se os resultados da busca clicando em “send to” (localizado no canto superior direito da tela de resultados) e depois seleciona-se a opção “file” e formato “MEDLINE”. Então, clica-se no botão “Creat file” para criar o arquivo de texto. A figura 7 abaixo ilustra o procedimento:

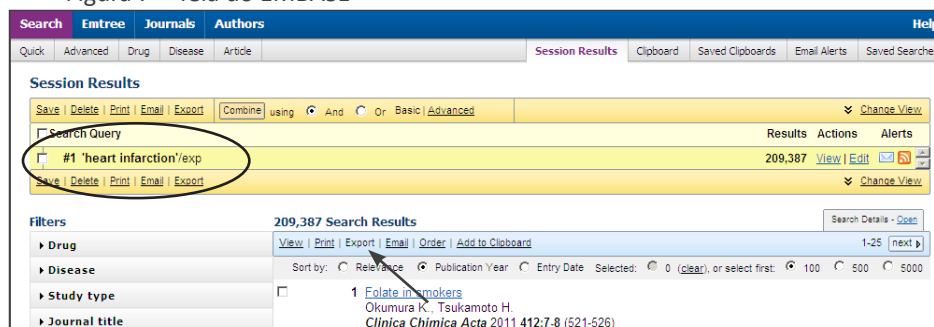
Figura 6 – Tela do PubMed



Fonte: PubMed. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acesso em: 16 jan.2011.

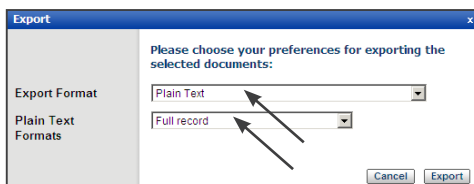
Para exportar os resultados da busca no Embase, clicar em “export” localizado na barra azul superior da tela de resultados. Então, escolhe-se o formato de exportação “Plain text” “Full record” e clica-se em “export”. Figuras 7 e 8.

Figura 7 – Tela do EMBASE



Fonte: EMBASE. Disponível em <<http://www.embase.com/home>>. Acesso em: 16 jan. 2011.

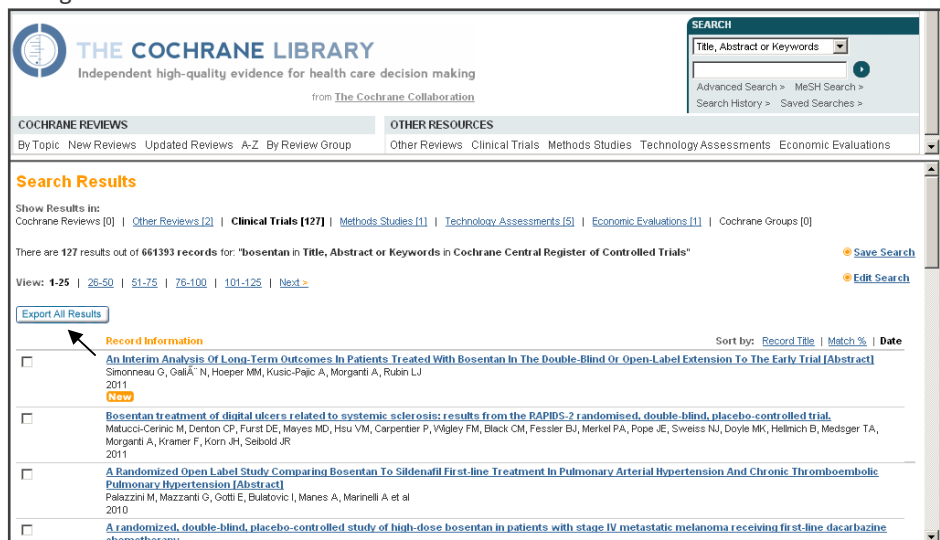
Figura 8 – Tela do EMBASE



Fonte: EMBASE. Disponível em: <<http://www.embase.com>> home. Acesso em: 16 jan. 2011.

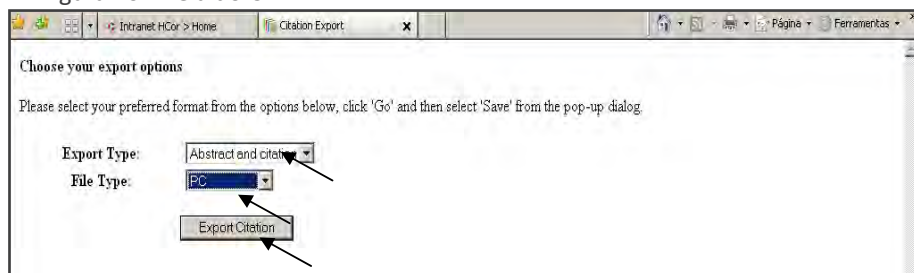
No CENTRAL, para exportar a busca, clicar em “*Export all results*” e depois selecionar “*Export type*”: abstract and citation e para “*File type*”: PC e clicar “*export citation*”.

Figura 9 – Tela do CENTRAL



Fonte: The Cochrane Library. Disponível em: <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html. Acesso em 16 jan. 2011.

Figura 10 – Tela do CENTRAL



Fonte: The Cochrane Library. Disponível em: <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html. Acesso em 16 jan. 2011.

O resultado da busca em cada base de dados deve ser exportado para um arquivo de texto, para permitir a avaliação da elegibilidade. Utilizando um programa de gerenciador de referências, estes arquivos de texto podem ser somados através do comando “importar” do programa. Para isto, seleciona-se o filtro de importação que é específico para cada base de dados. Os gerenciadores possuem inúmeros filtros e dificilmente alguma base pesquisada não encontrará seu filtro de importação correspondente.

## APÊNDICE C – Medidas de efeito

### A) Medidas de efeito para desfechos de dados dicotômicos

Para compreensão das definições das medidas de efeito de desfechos dicotômicos, estes dados podem ser apresentados segundo uma tabela 2 x 2:

Tabela 1 – Tabela 2 X 2

| INTERVENÇÃO | DESFECHO |       |       | TOTAL |
|-------------|----------|-------|-------|-------|
|             |          | Sim   | Não   |       |
|             | Sim      | a     | b     | a + b |
|             | Não      | c     | d     | c + d |
|             |          | a + c | b + d |       |

Fonte: elaboração própria.

- 1. Risco absoluto (RA):** É a probabilidade de desenvolver o desfecho em cada grupo. É matematicamente representado por  $a/(a+b)$  e  $c/(c+d)$ .
- 2. Redução absoluta de risco (RAR):** é a diferença de risco absoluto entre o grupo controle e entre o grupo tratado. É matematicamente representado por:  $RAR = c/(c+d) - a/(a+b)$ . Embora a redução de risco relativo (descrito abaixo) seja o parâmetro mais utilizado para a apresentação dos resultados, a RAR é a medida que tem maior importância clínica, pois é ela quem avalia a eficácia absoluta da intervenção.
- 3. Risco relativo (RR):** é o risco de eventos entre pacientes no grupo tratado, relativo ao risco nos pacientes do grupo controle, ou seja,  $RR = [a/(a+b)] / [c/(c+d)]$ . Essa medida informa a proporção do risco original que ainda está presente quando os pacientes recebem o tratamento experimental.
- 4. Redução de risco relativo (RRR):** É uma estimativa da proporção do risco basal que é removido pelo tratamento experimental. Pode ser calculado de duas maneiras:  $RRR = 1 - RR$  ou  $RRR = RRA/RA$  (no grupo controle). A RRR normalmente tem preferência ao RR na apresentação dos resultados.
- 5. Odds ratio (OR):**  $(a/b) / (c/d) = ad / bc$ . O odds ratio é uma razão de chances. Por sua vez, chance é a probabilidade de um evento ocorrer sobre a probabilidade do evento não ocorrer.
- 6. Número necessário para tratar (NNT):** é a medida utilizada para avaliar a significância clínica. É matematicamente representada pelo inverso da redução absoluta de risco.  $NNT = 1 / RAR$

Expressa o número de pacientes que deve ser tratado por um período de tempo para obter um evento favorável (em caso de tratamento) ou para prevenir um evento desfavorável (em caso de profilaxia). Por exemplo, se uma droga tem um NNT igual a

cinco, em relação ao evento morte, significa que cinco pacientes devem ser tratados para que uma morte adicional seja evitada.

Abaixo, um exemplo numérico hipotético de uma tabela 2 X 2, para o cálculo dos riscos e chances:

Tabela 2 – Exemplo hipotético de uma tabela 2 X 2 para cálculo das estimativas de efeito

|               | IAM | Não IAM | Total |
|---------------|-----|---------|-------|
| Tabagista     | 80  | 20      | 100   |
| Não Tabagista | 20  | 80      | 100   |
| Total         | 100 | 100     | 200   |

Fonte: elaboração própria.

### Risco e risco relativo:

Risco absoluto dos expostos:  $80/100 = 80\%$

Risco absoluto dos não expostos:  $20/100 = 20\%$

Razão de risco (risco relativo) =  $80/20 = 4$

Interpretação: O risco dos expostos ao tabagismo é 4x o risco dos não expostos

### Chance e razão de chances:

Chance dos expostos:  $80/20 = 4$

Chance dos não expostos:  $20/80 = 0,25$

Razão de chances (*odds ratio*) =  $4/0,25 = 16$

Interpretação: A chance de ser tabagista e ter um evento de infarto são 16x a de quem não é tabagista ter um infarto.

Em relação às medidas de efeito de desfechos dicotômicos, alguns pontos importantes merecem ser destacados. Risco relativo deve ser preferencialmente escolhido, pois é mais intuitivamente compreensível para a maioria das pessoas<sup>26</sup>.

Apesar do “risco” ser comumente utilizado como sinônimo de “odds”, em estatística eles têm significados distintos e são calculados de formas diferentes. Quando essas diferenças são ignoradas, os resultados das metanálises podem ser mal interpretados. Odds pode ser convertido em risco, e o risco em odds, utilizando as fórmulas:

$$\text{Risco} = \frac{\text{odds}}{1 + \text{odds}} \quad \text{odds} = \frac{\text{risco}}{1 - \text{risco}}$$

A interpretação de *odds* é mais complexa que a de risco e para assegurar sua correta interpretação deve-se, primeiro, transformar *odds* em risco. De forma prática, a diferença entre *odds* e risco é pequena quando o evento é raro. Por exemplo, se o *odds* é 0,1, significa que uma pessoa terá o evento para cada 10 que não o terão, e, utilizando a fórmula, o risco será  $0,1 / (1 + 0,1) = 0,091$ .

Quando os eventos são comuns, como no caso da maioria dos ECRs, as diferenças entre *odds* e risco passam a ser grandes. Por exemplo, o risco de 0,5 é equivalente a um *odds* de 1 e um risco de 0,95 é equivalente a um *odds* de 19.

Para os desfechos dicotômicos, as medidas de efeito nos estudos devem ser apresentadas como razões, já que se tratam de comparações entre dois grupos. Assim como a chance (*odds*) difere de risco quando os eventos são comuns, a razão de chances (*odds ratio* – *OR*) também difere da razão de risco (ou risco relativo). Para intervenções que aumentam a chance de evento, o *odds ratio* é maior que o risco relativo, portanto, se tratados como sinônimos, a interpretação do resultado tenderá a superestimar o efeito da intervenção. Para intervenções que reduzem a chance de evento, o *odds ratio* tende a ser menor que o risco relativo, mais uma vez superestimando o efeito da intervenção.

Para converter risco relativo em *odds ratio*, utiliza-se outra fórmula matemática mais complexa, onde se faz necessário incluir outra variável, subjetiva, denominada de risco assumido de controle (RAC), conforme:

$$RR = \frac{OR}{1 - RAC \times (1 - OR)}$$

Esta variável RAC pode ser estimada na seção de descrição do cálculo do tamanho de amostra, relatada no corpo do artigo.

7. *Hazard ratio*: é uma medida de efeito utilizada para análises de sobrevivência ou análises do tipo “tempo até o evento”. Este tipo de estimativa não leva em conta apenas se o desfecho ocorreu ou não, mas também o ponto no tempo em que o evento ocorreu, ao longo do seguimento do estudo.

O cálculo da metanálise para *hazard ratios* esta disponível na maioria dos programas que calculam metanálise. Alguns métodos incluem o teste “*log-rank*” e regressão de Cox.

Ainda, é possível calcular o *hazard ratio* indiretamente, por manipulação do valor de qui-quadrado, valor de p ou variância<sup>60</sup>. A escolha particular do método vai depender de quais informações estão disponíveis em um estudo particular.

Se o *hazard* for o único tipo de dado a ser obtido dos estudos, um profissional estatístico poderá ser necessário.

Mesmo se os dados necessários para estimar o *hazard ratio* ou eles próprios forem fornecidos, o *hazard ratio* como medida de efeito para o cálculo da metanálise é preferível em metanálise de dados individuais de pacientes. Neste tipo de revisão, obtém-se os dados da revisão diretamente dos bancos de dados dos estudos primários, o que permite uma informação mais acurada.

## B) Medidas de efeito de desfechos contínuos

Se o desfecho é uma medida contínua, utiliza-se a diferença das médias ou a diferença das médias padronizadas como estimativa do efeito da intervenção.

Quando a mensuração do mesmo desfecho utiliza a mesma unidade de medida ou parâmetro em todos os estudos, a diferença das médias entre os tratamentos deve ser calculada. Se os estudos investigam o mesmo desfecho, mas o acessam utilizando métodos diagnósticos diferentes, como, por exemplo, utilizando várias derivações de escalas ETDRS para acessar a piora de uma retinopatia, devem-se utilizar as diferenças de médias padronizadas.

Para o cálculo de ambas as medidas de efeito, serão requeridos o número de participantes, a média do resultado e seu respectivo desvio padrão, para o braço intervenção e controle, conforme exemplificado na tabela abaixo:

Quadro 3 – Para cálculo de medidas de efeito de variáveis contínuas

| Estudo <sub>i</sub> | Média resultado | Desvio padrão | Nº de participantes/ braço |
|---------------------|-----------------|---------------|----------------------------|
| Intervenção         | $m_{1i}$        | $SD_{1i}$     | $n_{1i}$                   |
| Controle            | $m_{2i}$        | $SD_{2i}$     | $n_{2i}$                   |

Fonte: elaboração própria.

A diferença das media (DM) de um estudo se dá pela fórmula:

$$DM = m_{1i} - m_{2i}$$

Para a geração de uma única estimativa de desvio padrão entre os tratamentos de um estudo, utiliza-se a seguinte fórmula:

$$s_i = \sqrt{\frac{(n_{1i} - 1) SD_{1i}^2 + (n_{2i} - 1) SD_{2i}^2}{(n_{1i} + n_{2i}) - 2}}$$

Quando o acesso aos desfechos utilizam diferentes escalas, devemos calcular a diferença das médias padronizadas. Utilizam-se as fórmulas do  $d$  de Cohen,  $g$  ajustado de Hedges e variação de Glass, que também utiliza a estimativa de desvio padrão  $si$  calculada entre os tratamentos.

Uma vantagem de utilizar o  $g$  ajustado de Hedges é que ele inclui um fator de correção na fórmula do  $d$  de Cohen, para viés proveniente de tamanhos pequenos de amostra, conforme a fórmula:

$$g_i = d \text{ Cohen} \times [1 - 3 / 4 (n_{1i} + n_{2i}) - 9]$$

$$g_i = (m_{1i} - m_{2i}) / si \times [1 - 3 / 4 (n_{1i} + n_{2i}) - 9]$$

Ambos os métodos, da diferença das médias e da diferença das médias padronizadas, assumem que a mensuração dos desfechos em cada estudo tem uma distribuição normal. Caso contrário, o resultado pode ser interpretado erroneamente.

### C) Medidas de efeito de desfechos ordinais

Se comportam, na maioria das vezes, como dados contínuos na medida em que se aumenta o número de categorias e, portanto, os dados ordinais são apresentados utilizando as mesmas medidas de efeito para os dados contínuos (diferença de médias e diferença de médias padronizadas).

Entretanto, dados ordinais também podem assumir padrão de dados dicotômicos, quando se combinam as categorias adjacentes e se estabelece um ponto de corte. Nestes casos, utiliza-se como medidas de desfechos as mesmas medidas utilizadas para os dados dicotômicos [risco relativo (RR), *odds ratio* (OR), diferenças dos riscos (RRR), *hazard ratio* (HR)].

## APÊNDICE D – Interpretando o gráfico de floresta

O Forest plot, como é conhecido em inglês, é um gráfico bastante útil que apresenta diversas informações importantes para interpretação dos resultados de uma metanálise.

O Forest plot apresenta as estimativas de efeito, com seus respectivos intervalos de confiança, para os estudos individuais e para a metanálise, tanto em texto, quanto em representação gráfica.

Cada estudo é apresentado em linhas horizontais, e pode ser identificado por nome do autor e data de publicação ou pelo acrônimo do estudo. Ao lado da identificação do estudo estão os dados de incidência do desfecho (número de caso sobre o total de pacientes no grupo intervenção e controle).

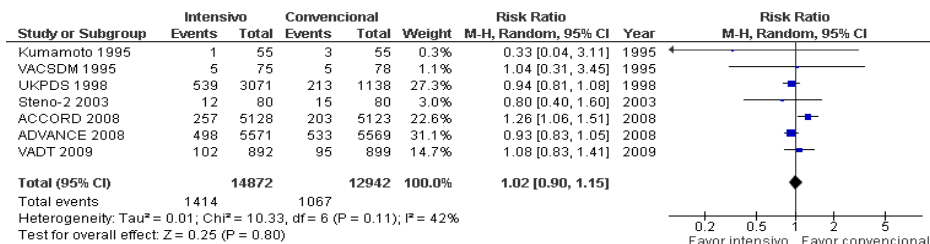
Uma vez definida a medida de efeito utilizada (que depende do tipo de desfecho, conforme seção 2.2.4.1), a estimativa de efeito pontual da intervenção no estudo é apresentada em forma de um quadrado negro, com linhas em ambos os lados horizontais do quadrado, que representam o intervalo de confiança da estimativa (geralmente com 95% de nível de confiança). A área do quadrado representa o peso do estudo na metanálise e quanto maior esta área, maior é o número de eventos.

A metanálise é o diamante negro que aparece em baixo das estimativas dos estudos incluídos.

Para interpretação dos resultados, estudos que concentram o quadrado preto a esquerda da linha vertical do gráfico indicam resultados a favor da intervenção e os estudos que concentram seus quadrados pretos a direita da linha vertical indicam resultados a favor do grupo controle. O mesmo se aplica para a interpretação da metanálise (diamante). A linha sólida vertical que divide os lados do gráfico é a linha da ausência de efeito. Se o diamante ou as linhas que representam os intervalos de confiança de cada estudo individual estiverem em cima da linha vertical da ausência de efeito, a interpretação é que não existem diferenças estatisticamente significantes entre os tratamentos ou que a metanálise é inconclusiva, dependendo de quão largo seja o intervalo de confiança.

O gráfico 1 ao lado apresenta um exemplo de um Forest plot, com todas as informações que o gráfico disponibiliza:

Gráfico 1 – Gráfico de floresta



Fonte: (BUEHLER et al., 2010)

## APÊNDICE E – FICHA DE AVALIAÇÃO DAS DIRETRIZES METODOLÓGICAS: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados.<sup>REF</sup>

Classificação de Nível de Evidência Científica da Oxford Centre for Evidence Based Medicine<sup>REF</sup>

| Identificação                                      |                  |                  |
|----------------------------------------------------|------------------|------------------|
| Nome:                                              |                  |                  |
| Área (Agência/ Instituição) a qual está vinculada: |                  |                  |
| Endereço:                                          |                  |                  |
| CEP:                                               | Cidade:          | UF:              |
| Email:                                             |                  |                  |
| Tel. Res: (    )                                   | Tel. Cel: (    ) | Tel. Com: (    ) |

Marque um X

| Critérios a serem avaliados                                                                                     | Inadequado*              | Parcialmente adequado    | Adequado                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Consegue orientar bem o leitor a fazer uma análise de impacto orçamentário?                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Apresenta os conceitos de maneira fácil e adequada?                                                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Os métodos descritos e propostos para fazer uma análise de impacto orçamentário são adequados?                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| O documento foi escrito com clareza?                                                                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * Se inadequado ou parcialmente adequado, por favor, justifique, indicando os pontos que necessitam de mudanças |                          |                          |                          |

| Questões abertas                                              |
|---------------------------------------------------------------|
| Comentários gerais:                                           |
| Pontos positivos:                                             |
| Pontos negativos:                                             |
| Qual o n.º de exemplares que a instituição precisa (tiragem)? |

Enviar para: Esplanada dos Ministérios, Ministério da Saúde, 8º andar, sala 852, Brasília-DF, CEP: 70.058-900  
email: ats.decit@saude.gov.br. Também disponível no endereço: <http://200.214.130.94/rebrats/diretriz.php>.

## ANEXOS

## ANEXO A – Principais bases de dados e respectivos acessos eletrônicos

| Bases Essenciais                                        | Endereço                                                                                                                                                | Acesso    |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Biblioteca Cochrane ou                                  | < <a href="http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt">http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt</a> >                     | LIVRE     |
| Cochrane Library/ Central                               | < <a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a> >                                                                          | RESTRITO  |
| PUBMED/Medline                                          | < <a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a> >                                                                                                  | LIVRE     |
| EMBASE                                                  | < <a href="http://www.embase.com">www.embase.com</a> >                                                                                                  | RESTRITO  |
| LILACS                                                  | < <a href="http://lilacs.bvsalud.org/">http://lilacs.bvsalud.org/</a> >                                                                                 | LIVRE     |
| Bases Opcionais                                         |                                                                                                                                                         |           |
| ISI of Knowledge                                        | < <a href="http://thomsonreuters.com">http://thomsonreuters.com</a> >                                                                                   | RESTRITO* |
| Scopus                                                  | < <a href="http://www.scopus.com/home.url">http://www.scopus.com/home.url</a> >                                                                         | RESTRITO* |
| SCIRUS                                                  | < <a href="http://www.scirus.com">http://www.scirus.com</a> >                                                                                           | LIVRE     |
| Banco de teses da USP                                   | < <a href="http://www.teses.usp.br">http://www.teses.usp.br</a> >                                                                                       | LIVRE     |
| Banco de teses Portal Capes                             | < <a href="http://www.capes.gov.br/servicos/banco-de-teses">http://www.capes.gov.br/servicos/banco-de-teses</a> >                                       | LIVRE     |
| Banco de teses IBICT                                    | < <a href="http://bdtd.ibict.br">http://bdtd.ibict.br</a> >                                                                                             | LIVRE     |
| ProQuest Dissertations & Theses Databases               | < <a href="http://www.proquest.com/en-US/catalogs/databases/detail/pqdt.shtml">http://www.proquest.com/en-US/catalogs/databases/detail/pqdt.shtml</a> > | RESTRITO  |
| Bases Especializadas                                    |                                                                                                                                                         |           |
| CINAHL Índice cumulativo em enfermagem e ciências afins | < <a href="http://www.cinahl.com">www.cinahl.com</a> >                                                                                                  | RESTRITO* |
| PsycINFO Behavioral & Social Sciences: Psychology       | < <a href="http://psycinfo.apa.org">psycinfo.apa.org</a> >                                                                                              | RESTRITO* |
| PEDro – Physiotherapy Evidence Database                 | < <a href="http://www.pedro.org.au">http://www.pedro.org.au</a> >                                                                                       | LIVRE     |
| BBO – Bibliografia Brasileira de Odontologia            | < <a href="http://odontologia.bvs.br">http://odontologia.bvs.br</a> >                                                                                   | LIVRE     |
| ADOLEC – Base de dados de adolescentes e jovens         | < <a href="http://www.adolesc.br">http://www.adolesc.br</a> >                                                                                           | LIVRE     |

Continua

## Continuação

| Bases Especializadas                                                                             |                                                                                                                                                                                                                      |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| BDEF – Base de dados de enfermagem                                                               | < <a href="http://enfermagem.bvs.br">http://enfermagem.bvs.br</a> >                                                                                                                                                  | LIVRE |
| BVS – PSICO<br>Base de dados em psicologia                                                       | < <a href="http://www.bvs-psi.org.br/php/index.php">http://www.bvs-psi.org.br/php/index.php</a> >                                                                                                                    | LIVRE |
| Bases Complementares                                                                             |                                                                                                                                                                                                                      |       |
| CRD (Centre for Reviews and Dissemination)<br>DARE – Database of Abstracts of Reviews of Effects | < <a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">www.york.ac.uk/inst/crd</a> >                                                                                                                                             | LIVRE |
| Bandolier<br>Sumário de evidências                                                               | < <a href="http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier">http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier</a> ><br>Universidade de Oxford                                                                                            | LIVRE |
| Portal do Ministério da Saúde                                                                    | RS promovidas pelo Departamento de Ciência e Tecnologia < <a href="http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=25514">portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=25514</a> > | LIVRE |
| FDA U.S. Food and Drug Administration                                                            | < <a href="http://www.fda.gov/">http://www.fda.gov/</a> >                                                                                                                                                            | LIVRE |
| Buscadores na Web                                                                                |                                                                                                                                                                                                                      |       |
| Google Acadêmico                                                                                 | < <a href="http://scholar.google.com.br/schhp?hl=pt-BR">http://scholar.google.com.br/schhp?hl=pt-BR</a> >                                                                                                            | LIVRE |
| TripDatabase<br>Turning Research into Practice                                                   | < <a href="http://www.tripdatabase.com/">http://www.tripdatabase.com/</a> >                                                                                                                                          | LIVRE |
| Busca otimizada nos sites dos membros da INAHTA                                                  | Desenvolvida no laboratório do Google:<br>< <a href="http://by.ly/ats">http://by.ly/ats</a> ou <a href="http://ats.by.ly">http://ats.by.ly</a> >                                                                     | LIVRE |
| Registro de Ensaios Clínicos                                                                     |                                                                                                                                                                                                                      |       |
| Clinical trials                                                                                  | < <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> >                                                                                                                                               | LIVRE |
| Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos                                                          | < <a href="http://www.ensaiosclinicos.gov.br">www.ensaiosclinicos.gov.br</a> >                                                                                                                                       | LIVRE |

Fonte: elaboração própria.

\*Bases com acesso via Portal Capes (<[www.periodicos.capes.gov.br](http://www.periodicos.capes.gov.br)>) Bases Essenciais: Na elaboração de uma RS é requisito mínimo; Bases Opcionais: Ampliar e buscar mais evidências; Bases Especializadas: Necessárias quando a pergunta envolve o assunto da base; Bases Complementares: Ampliar e buscar mais evidências e outras fontes de informação pertinente; Buscadores de busca: Otimizar a busca em várias fontes

## **ANEXO B - Exemplo de sensibilização de busca utilizando os “*entry terms*” do termo Mesh para Diabetes mellitus tipo 2**

Ex.: Termo MeSH + *entry terms*

(“Diabetes Mellitus, Type 2”[Mesh] OR (Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant) OR (Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant) OR (Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Maturity-Onset) OR (Diabetes Mellitus, Maturity Onset) OR (Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent ) OR (Diabetes Mellitus,Non-Insulin-Dependent) OR (Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) OR (Type 2 Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Slow-Onset) OR (Diabetes Mellitus, Slow Onset) OR (Slow-Onset Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Stable) OR (Stable Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Type II) OR (Maturity-Onset Diabetes Mellitus) OR (Maturity Onset Diabetes Mellitus) OR (MODY) OR (NIDDM) OR (Diabetes Mellitus, Adult-Onset) OR (Adult-Onset Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Adult Onset) OR (Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent)).

Ex.: de Sinônimos em Português: Diabete Melito, Diabetes Melito.

Ex.: de variações de grafia: diabetes type II

Ex.: sigla: DM II

## ANEXO C – Exemplo de ficha clínica de avaliação de elegibilidade

Valva mecânica versus valva biológica em pacientes com endocardite infecciosa: Revisão sistemáticaFORMULÁRIO DE ELEGIBILIDADE

## 1. REVISOR

- |                                                |                                                        |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Alberto Takeshi       | <input type="checkbox"/> José Amalth do Espírito Santo |
| <input type="checkbox"/> Ligia Nasi Laranjeira | <input type="checkbox"/> Erica Aranha Suzumura         |
| <input type="checkbox"/> Anna Maria Buehler    | <input type="checkbox"/> Eliana Vieira Santucci        |
| <input type="checkbox"/> Kátia Cristina Leite  |                                                        |

## 2. IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO

Sobrenome do autor (Se a autoria pertencer a um grupo de Pesquisa, entrar com o primeiro nome significativo do grupo) \_\_\_\_\_

Nome do jornal (abreviação comumente utilizada, nome no PubMed ou nome completo do jornal) \_\_\_\_\_

Ano de Publicação \_\_\_\_\_ Volume \_\_\_\_\_

Nº da 1ª página do artigo \_\_\_\_\_

Nº do artigo na base do "RefMan" \_\_\_\_\_

## 3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

- a) Trata-se de um Ensaio Clínico Randomizado? ☐ Sim ☐ Não
- b) O estudo compara troca de valva biológica versus troca de valva mecânica? ☐ Sim ☐ Não
- c) Trata-se de pacientes adultos (> 18 anos)? ☐ Sim ☐ Não
- d) Trata-se de pacientes com endocardite? ☐ Sim ☐ Não

## 4. CONFIRMAÇÃO DA ELEGIBILIDADE

CONSIDERANDO O DESENHO DO ESTUDO, A INTERVENÇÃO E A POPULAÇÃO ENVOLVIDA, O ESTUDO PODE SER INCLUÍDO?

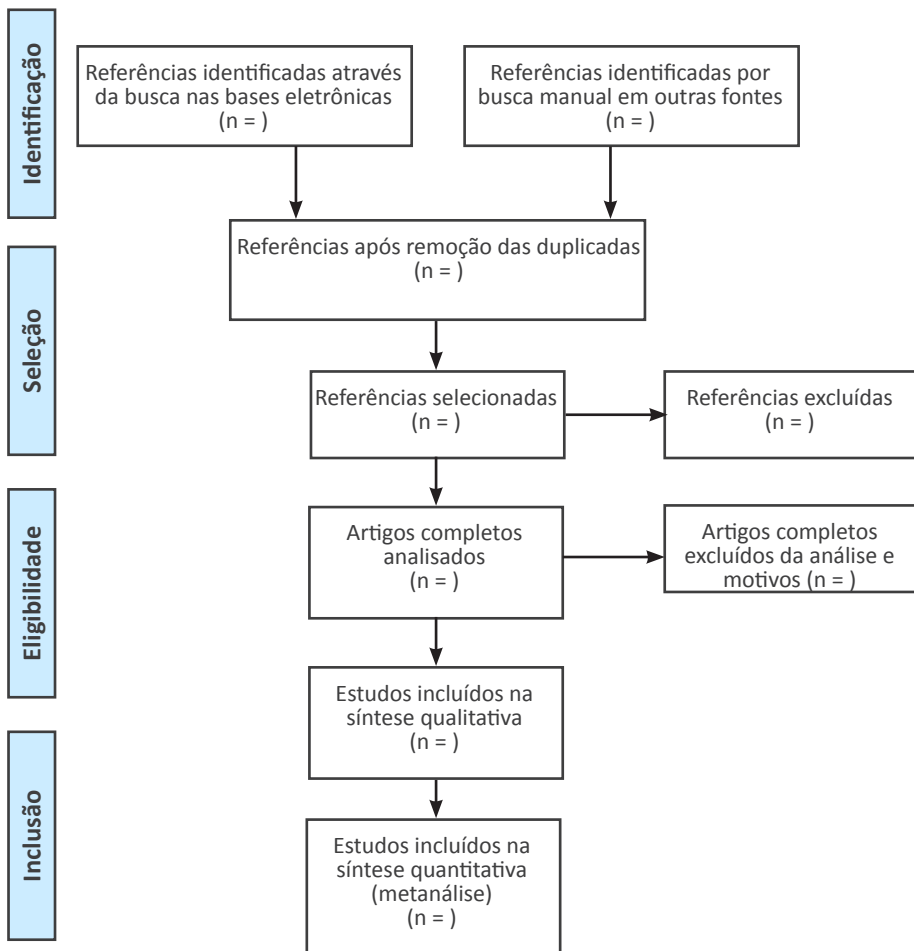
- ☐ Sim ☐ Não ☐ Não está claro

## ANEXO D - Exemplo de ficha clínica de extração da qualidade da evidência dos estudos primários

| AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA                          |                  |                   |
|--------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|
| 1. Randomização                                              |                  |                   |
| ( ) Adequada                                                 | ( ) Não adequada | ( ) Não reportado |
| 2. Alocação Sigilosa                                         |                  |                   |
| ( ) Sim                                                      | ( ) Não          | ( ) Não reportado |
| 3. Cegamento do Investigador                                 |                  |                   |
| ( ) Sim                                                      | ( ) Não          | ( ) Não reportado |
| 4. Cegamento dos participantes                               |                  |                   |
| ( ) Sim                                                      | ( ) Não          | ( ) Não reportado |
| 5. Cegamento do avaliador de desfechos/Comissão Adjudicadora |                  |                   |
| ( ) Sim                                                      | ( ) Não          | ( ) Não reportado |
| 6. Análise por intenção-de-tratar                            |                  |                   |
| ( ) Sim                                                      | ( ) Não          | ( ) Não reportado |

Fonte: Autoria própria.

Na elaboração da ficha clínica deve-se, ainda, inserir, por extenso, as definições dos critérios adotados para o julgamento dos componentes metodológicos, de modo a esclarecer e padronizar a coleta de dados entre os revisores.

**ANEXO E – Fluxo de seleção dos artigos da Revisão Sistemática**

Fonte: Autoria própria.

**ANEXO F – Check-list de itens para reportagem da Revisão Sistemática segundo o PRISMA****CHECK-LIST PRISMA 2009**

| Seção/tópico                | #  | Descrição do item                                                                                                                                                                                                                                      |  |
|-----------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>TÍTULO</b>               |    |                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| Título                      | 1  | Identificar o relato como RS, metanálise ou ambos.                                                                                                                                                                                                     |  |
| <b>RESUMO</b>               |    |                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| Resumo estruturado          | 2  | Elaborar resumo estruturado, incluindo: background, objetivos, fonte de dados, critérios de elegibilidade, participantes, intervenção, síntese dos métodos, resultados, limitações, conclusões, implicações dos resultados e número de registro da RS. |  |
| <b>INTRODUÇÃO</b>           |    |                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| Fundamentação               | 3  | Descrever o racional da revisão no contexto atual das evidências                                                                                                                                                                                       |  |
| Objetivos                   | 4  | Questão estruturada no formato PICO                                                                                                                                                                                                                    |  |
| <b>MÉTODOS</b>              |    |                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| Protocolo e registro        | 5  | Indicar se existe um protocolo da revisão, se pode ser acessado via Web, e se disponível, informações sobre o registro de número do protocolo.                                                                                                         |  |
| Crítérios de Elegibilidade  | 6  | Especificar as características dos estudos, (ex.: PICO, tempo de seguimento), características dos estudos (ex.: período considerado, língua, status da publicação) utilizados para definir os critérios, fornecendo o racional.                        |  |
| Fonte de Informação         | 7  | Descrever todas as fontes de informações pesquisadas, com período da busca, contato com autores                                                                                                                                                        |  |
| Busca                       | 8  | Apresentar pelo menos uma estratégia de busca na íntegra e garantir sua reprodutibilidade                                                                                                                                                              |  |
| Seleção dos estudos         | 9  | Processo da seleção dos estudos: triagem, elegibilidade, estudos incluídos, excluídos...                                                                                                                                                               |  |
| Processo de coleta de dados | 10 | Método de extração (dois revisores, independentes, ficha clínica, resolução de divergências...)                                                                                                                                                        |  |
| Dados coletados             | 11 | Lista e define todas as variáveis para cada dado pesquisado (ex.: PICO, fonte de recursos...) e qualquer pressuposições e simplificações feitas.                                                                                                       |  |

Continua

## Continuação

| MÉTODOS                               |    |                                                                                                                                                                                          |  |
|---------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Risco de viés nos estudos individuais | 12 | Descrever os métodos usados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais, insere o conceito de “viés em nível de desfecho” e define como esta informação será usada nas análises |  |
| Medidas de efeito                     | 13 | Definição das medidas utilizadas (ex.: risco relativo, razão de chance, diferenças em médias...)                                                                                         |  |
| Síntese dos resultados                | 14 | Descrever métodos de manipulação dos dados e combinação dos resultados dos estudos, se realizado, incluindo medidas de consistência para cada metanálise (ex.: I <sup>2</sup> )          |  |
| Risco de viés entre os estudos        | 15 | Especificar qualquer acesso ao risco de vieses que possa afetar a revisão (ex.: viés de publicação, de relato de desfecho...)                                                            |  |
| Análises adicionais                   | 16 | Descrever análises de sensibilidade, de subgrupos, meta-regressão, indicando quais foram pré-especificadas em protocolo.                                                                 |  |
| RESULTADOS                            |    |                                                                                                                                                                                          |  |
| Seleção dos estudos                   | 17 | Nº de estudos triados, nº de submetidos à avaliação da elegibilidade, nº de incluídos na revisão, razões das exclusões, em cada estágio, idealmente com o diagrama de fluxo.             |  |
| Características dos estudos           | 18 | Para cada estudo apresentar tamanho de amostra, PICO, período de seguimento, sempre com citações                                                                                         |  |
| Risco de viés entre os estudos        | 19 | Apresentar dados sobre o risco de viés de cada estudo e se disponível, qualquer acesso em nível de desfecho (ver item 12).                                                               |  |
| Resultados dos estudos individuais    | 20 | Para todos os desfechos considerados (benefícios e danos), apresentar as estimativas de efeito, intervalo de confiança, idealmente com gráfico de floresta (Forest plot).                |  |
| Síntese dos resultados                | 21 | Apresentar resultados para cada metanálise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.                                                                           |  |
| Risco de viés nos estudos             | 22 | Apresentar resultados de qualquer risco de viés (ver item 15)                                                                                                                            |  |
| Análises adicionais                   | 23 | Fornecer resultados de análises adicionais, se feitas. Ex.: sensibilidade, subgrupos, meta-regressão.(ver item 16).                                                                      |  |

Continua

## Continuação

| DISCUSSÃO               |    |                                                                                                                                                                                                 |  |
|-------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Sumário da evidência    | 24 | Sumarizar os principais achados, incluindo a força da evidência para cada desfecho principal; considerar sua relevância para grupos-chaves (ex.: profissionais de saúde, usuários, gestores...) |  |
| Limitações              | 25 | Discutir as limitações nos estudos, em nível de desfechos (risco de viés) e em nível de revisão (viés de seleção, publicação...)                                                                |  |
| Conclusões              | 26 | Fornecer uma interpretação geral dos resultados no contexto das demais evidências e implicações para pesquisas futuras.                                                                         |  |
| FONTES<br>FINANCIADORAS |    |                                                                                                                                                                                                 |  |
|                         | 27 | Descrever as fontes financiadoras para a revisão e outros suportes, função dos financiadores da revisão                                                                                         |  |

Fonte: (MOHER, D. et al., 2009)

**ANEXO G – Exemplo de apresentação da qualidade da evidência pelo GRADE**

| Outcomes             | Illustrative comparative risks* (95% CI)<br>Assumed Corresponding risk<br>Controle intensivo versus controle<br>convencional de glicemia | Relative effect<br>(95% CI) | No of<br>Participants<br>(studies) | Quality of<br>comments<br>the evidence<br>(GRADE) |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Mortalidade<br>total | Study population                                                                                                                         | RR 1.02 (0.9<br>to 1.15)    | 27814 (7<br>studies)               | ++++<br>high                                      |
|                      | 82 per 1000    84 per 1000 (74 to 94)                                                                                                    |                             |                                    |                                                   |
|                      | Medium risk population                                                                                                                   |                             |                                    |                                                   |
|                      | 96 per 1000    98 per 1000 (86 to 110)                                                                                                   |                             |                                    |                                                   |

Fonte: Disponível para download em <<http://ims.cochrane.org/revman/other-resources/gradepr/download/>>.



Esta obra foi impressa em papel couché fosco 240 g/m<sup>2</sup> (capa) e papel off set 90 g/m<sup>2</sup> (miolo) pela Athalaia Gráfica, em setembro de 2012. A Editora do Ministério da Saúde foi responsável pela normalização (OS 2012/0391).

ISBN 978-85-334-1951-3



9 788533 419513