

Avaliação Crítica de uma Revisão Sistemática e Meta-Análise: Da Definição da Questão de Investigação à Pesquisa de Estudos Primários

Critical Evaluation of a Systematic Review and Meta-Analysis: From the Definition of the Research Question to the Primary Studies Search

Bernardo Sousa-Pinto^{1,2}, Luís Azevedo^{1,2,3*}

Afilições

¹ MEDCIDS - Departamento de Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

² CINTESIS - Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde, Porto, Portugal.

³ Centro Nacional de Observação em Dor, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Palavras-chave

Meta-Análise como Assunto; Projecto de Investigação

Keywords

Meta-Analysis as Topic; Research Design

RESUMO

As revisões sistemáticas são estudos originais que têm por unidade de análise estudos primários, e têm por objectivo proceder à análise e síntese – qualitativa e eventualmente quantitativa – de toda a evidência científica disponível relativamente a uma determinada questão de investigação, tendo em conta os critérios de selecção definidos. A primeira etapa na avaliação crítica de uma revisão sistemática passa pela identificação e análise da sua questão de investigação, a qual tipicamente deve definir a população, intervenção/exposição, comparador, *outcome(s)* e tipo(s) de estudos primários que serão analisados. A questão de investigação corresponde, assim, à base para a estruturação da expressão de pesquisa dos estudos primários, e para a definição dos critérios de inclusão dos mesmos. A capacidade de uma revisão sistemática cumprir os objectivos aos quais se propõe depende amplamente das estratégias utilizadas para pesquisa dos estudos primários – tais estratégias deverão ser suficientemente abrangentes para permitir obter todos os estudos primários que respondem à questão de investigação em causa e que vão ao encontro dos critérios de selecção, o que implica a conjugação de vários métodos de pesquisa (e, relativamente às bases electrónicas de pesquisa bibliográfica, a procura em várias dessas bases) bem como a construção cuidada de expressões de pesquisa.

ABSTRACT

Systematic reviews are original studies whose unit of analysis consists of primary studies. Their aims are to analyse and synthesise – using qualitative and, eventually, quantitative approaches – all available scientific evidence regarding a specific research question, taking into account an adequate set of selection criteria. In the critical appraisal of a systematic review, the first step consists of identifying and analysing the research question, which typically should have defined the assessed population, intervention/exposure, comparison, outcome(s) and type(s) of included primary studies. Therefore, the research question is essential in the processes of search query development and definition of the inclusion criteria for primary studies. The success of a systematic review in gathering all available evidence regarding a particular question largely depends on the adopted strategies for searching for primary studies. In order to ensure a comprehensive search, several search methods must be combined (which includes searching on several electronic databases) and search queries must be carefully constructed.

INTRODUÇÃO

Desde os finais do século passado, temos assistido a um aumento avassalador da quantidade e velocidade com que é produzida nova evidência científica, para o qual contribuem o desenvolvimento (e democratização de acesso) das tecnologias de informação e a emergência de novas potências científicas mundiais. Nesse sentido, actualmente é praticamente impossível que um clínico consiga ler e analisar criticamente todas as publicações científicas da sua área de

Autor Correspondente/Corresponding Author*:

Luís Filipe Azevedo

Morada: MEDCIDS – Departamento de Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Rua Dr. Plácido da Costa, 4200-450, Porto, Portugal.

E-mail: lazevedo@med.up.pt

interesse. Tal torna-se particularmente evidente quando se tem em conta que a evidência científica produzida - mesmo que aparentemente no sentido de dar resposta a uma mesma questão - não é toda igual, tanto em termos da metodologia subjacente como da sua própria qualidade. Assim sendo, os estudos de síntese de evidência - mais particularmente nos seus formatos mais modernos, como são as revisões sistemáticas e os estudos de meta-análise - afiguram-se como particularmente relevantes, na medida em que envolvem um conjunto de métodos formais que procuram analisar e sintetizar toda a evidência científica produzida relativamente a uma determinada questão de investigação de uma forma objectiva, completa, não-enviesada e sistemática. Utilizando uma definição formal, é possível referir que as revisões sistemáticas são estudos originais cuja unidade de análise são estudos primários que dão resposta a uma dada questão de investigação, e que “envolvem a pesquisa sistemática de toda a evidência científica disponível, com avaliação da qualidade dos estudos incluídos e síntese da respectiva evidência de forma a torná-la aplicável na prática”.¹ Esta definição sugere logo alguns dos aspectos que explicam a importância das revisões sistemáticas, não só num sentido de indicarem - com base em toda a evidência científica existente - qual a eventual melhor resposta a uma dada questão de investigação, mas também na medida em que permitem identificar lacunas científicas existentes, indicando questões que necessitam de mais estudos ou de estudos de maior qualidade. Não admira, portanto, que as revisões sistemáticas - particularmente as revisões de ensaios clínicos aleatorizados - sejam frequentemente consideradas “o topo da pirâmide de evidência” (de forma redutora, quase se pode referir que “melhor que um ensaio clínico aleatorizado, só mesmo vários ensaios clínicos aleatorizados!”).

Sendo estudos originais, as revisões sistemáticas dispõem de uma metodologia própria que abrange os processos de pesquisa, selecção e extracção de dados, e análise e síntese da evidência. Esta metodologia está ainda em evolução, tendo a Cochrane Collaboration vindo a desempenhar um papel fundamental na mesma, bem como na disseminação deste tipo de estudos.² De qualquer forma, o cumprimento rigoroso desta metodologia é fundamental para melhor assegurar que toda a evidência científica relativa a uma dada questão é encontrada, bem como que a sua análise decorre de um modo sistemático (caso contrário, as revisões sistemáticas tornam-se indiferenciáveis das revisões narrativas clássicas, nas quais o cunho subjectivo dos autores acaba por estar sempre presente). Nesse sentido, foram desenvolvidas guidelines com o objectivo de orientar a execução e análise crítica de revisões sistemáticas - destas *guidelines*, destaque para a PRISMA Statement (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*),³ para a MOOSE (*Meta-Analyses of Observational Studies in Epidemiology*)⁴ e para as recomendações da Cochrane constantes nos seus

manuais (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions).⁵ Assim, este artigo constitui o primeiro de uma série de três, nos quais procederemos a uma discussão da avaliação crítica de revisões sistemáticas e estudos de meta-análise, tendo por base os diferentes itens da secção de Métodos das *guidelines* PRISMA. Uma discussão mais aprofundada da metodologia subjacente à condução de uma revisão sistemática pode ser encontrada no, já referido, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.⁵ Como motivação, a abordagem conceptual será acompanhada pela análise de uma revisão sistemática da área da Anestesiologia (Meng T *et al.* *Impact of spinal anaesthesia vs. general anaesthesia on peri-operative outcome in lumbar spine surgery: a systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials*. *Anaesthesia*. 2017;72:391-4016) - neste estudo, os autores procuraram fazer uma revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados comparando o uso de anestesia geral *versus* raqui-anestesia no que respeita aos efeitos num conjunto de parâmetros hemodinâmicos e clinico-administrativos.

QUESTÃO DE INVESTIGAÇÃO E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS

Tal como para qualquer outro de estudo original, o primeiro aspecto a ser tido em conta aquando da análise crítica de uma revisão sistemática e meta-análise prende-se com a questão de investigação definida. De facto, como se irá compreender ao longo deste artigo, a questão de investigação constitui a base para (1) a definição dos critérios de elegibilidade dos estudos primários, (2) a elaboração das expressões de pesquisa, e (3) a estruturação dos processos de extracção de informação e avaliação da qualidade dos estudos. Contrariamente ao que se verifica nas revisões narrativas, as questões de investigação nas revisões sistemáticas deverão ser suficientemente específicas para possibilitar que toda a evidência científica subjacente à questão definida possa ser obtida, analisada e adequadamente comparada. As *guidelines* PRISMA aconselham a que a estruturação da questão de investigação esteja explicitada de acordo com o acrónimo PICOS, ou seja, que defina a População, Intervenção/Exposição, Comparação, *Outcome* e tipo de estudos primários (“*Study type*”) a incluir.³ Relativamente a este último aspecto, é de salientar que é possível proceder a revisões sistemáticas tendo por base qualquer tipo de estudos primários. Nesse sentido, note-se que nem todos os itens do acrónimo PICOS têm de estar obrigatoriamente definidos - a título de exemplo, numa revisão sistemática de estudos de prevalência, pode não ser possível definir o Comparador. Como é compreensível, a questão de investigação é fulcral para definir os critérios de inclusão dos estudos primários - ou seja, apenas são incluídos estudos cuja população, intervenção/exposição, comparador, *outcomes* avaliados e tipo vão de encontro aos

definidos na questão de investigação. Adicionalmente, não raras vezes os autores definem critérios de exclusão; ou seja, critérios que têm por objectivo aumentar a viabilidade da revisão sistemática, excluindo estudos primários que de outra forma seriam incluídos (i.e., que cumprem os critérios de inclusão). A título de exemplo, destaque para os critérios de exclusão com base na língua (e.g., exclusão de todos os estudos que não se encontram escritos em inglês), na data de publicação (e.g., exclusão de todos os estudos publicados antes de determinado ano) ou no *status* de publicação (e.g., exclusão de todos os estudos que não tenham sido publicados sob a forma de artigo científico) - embora frequentemente encontrados, estes critérios deverão ser evitados, e apenas muito raramente são justificáveis (as *guidelines* PRISMA obrigam a que, sempre que este tipo de critérios de exclusão for definido, seja apresentada uma justificação para tal³). De facto, os estudos publicados em línguas que não o inglês e os estudos não-publicados tendem a ser sistematicamente diferentes dos restantes - é mais frequente que estudos com resultados negativos (ou potencialmente considerados “menos interessantes” pelos editores) sejam rejeitados pelos editores das revistas científicas internacionais, acabando publicados em revistas locais ou mesmo não-publicados; nesse sentido, rejeitar estudos com base na sua língua ou *status* de publicação poderia não só levar a que fosse ignorada uma fracção substancial da evidência científica, mas também a um enviesamento dos resultados da própria revisão sistemática⁷. Por outro lado, a adopção de critérios de exclusão com base no ano de publicação tipicamente resulta na imposição de *cut-offs* temporais arbitrários para a exclusão de publicações (a não ser que, por exemplo, num determinado ano tenha decorrido uma alteração substancial ao modo como a intervenção em estudo passou a decorrer, ou como o *outcome* passou a ser definido/avaliado) - nesse sentido, tipicamente aconselha-se uma inclusão de todos os estudos independentemente da sua data de publicação, podendo subsequentemente explorar-se as diferenças entre estudos mais recentes e estudos mais antigos.

No estudo de Meng *et al.*⁶ a questão de investigação encontra-se relativamente bem definida: A População consiste em pacientes adultos (18-60 anos) submetidos a cirurgia da coluna lombar, a Intervenção e a Comparação consistem respectivamente em raqui-anestesia e anestesia geral, os Outcomes são vários e incluem parâmetros clínicos e de serviços de saúde (e.g., necessidade de analgésicos, ocorrência de náusea/vómito e tempo de internamento), e os tipos de estudo primários são unicamente ensaios clínicos aleatorizados. Os autores não aplicaram critérios de exclusão baseados na língua ou na data de publicação.

FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Uma vez definida a questão de investigação, torna-se

necessário encontrar toda a evidência científica que lhe dê resposta. Por muito que o objectivo possa parecer difícil de alcançar, o propósito que deve ser perseguido é mesmo o de encontrar toda a evidência existente. Para isso, não basta fazer uma simples pesquisa na MEDLINE - de facto, tal acarretaria um elevado risco de excluir evidência científica relevante e potencialmente até sistematicamente diferente. Esta questão é de tal importância que revisões que pesquisam apenas numa única fonte devem ser chamadas de “revisões abrangentes”, ao invés de “revisões sistemáticas”.⁸

Ao longo deste artigo, temos usado a expressão “estudos primários” e referido que a unidade de análise das revisões sistemáticas são outros estudos. O uso do termo “estudos” ao invés de “artigos científicos” é deliberado, na medida em que, por um lado, um estudo pode ser divulgado em mais do que um artigo (mas não deve ser contado múltiplas vezes); e por outro lado, a procura de evidência não se cinge a artigos científicos, mas passa também por *abstracts* de conferências e congressos, livros e registos de estudos não publicados. Sublinha-se que a pesquisa deve, portanto, incluir outros formatos de divulgação e mesmo os estudos (ainda) não divulgados, além dos artigos publicados em revistas indexadas. Na verdade, como discutido na secção anterior, os estudos publicados em artigos tendem a ser sistematicamente diferentes nos seus resultados face àqueles que não o são, estando esta constatação no âmago daquilo que é habitualmente designado de vieses de publicação.

Nesse sentido, revela-se fundamental assegurar a maior diversidade possível no que respeita aos métodos e fontes de informação pesquisadas. Actualmente, o uso de bases electrónicas de pesquisa bibliográfica constitui o principal método de pesquisa. Contudo, as diferentes bases não são totalmente sobreponíveis (i.e., não indexam todas as mesmas revistas) - nesse sentido, aconselha-se que a pesquisa decorra em várias bases de pesquisa diferentes. Uma boa prática será a de pesquisar em, pelo menos, três bases de pesquisa bibliográfica - duas generalistas e uma específica da área (caso exista). Para além das bases de pesquisa generalistas mais conhecidas e utilizadas, como é o caso da MEDLINE, da SCOPUS ou da EMBASE, algumas bases adicionais merecem ser destacadas - a *Web of Science* indexa sistematicamente *abstracts* de congressos e conferências (desde que publicados como suplemento de revistas indexadas nesta base); por sua vez, a CENTRAL constitui a maior base de pesquisa bibliográfica para ensaios clínicos aleatorizados, devendo constituir uma fonte de pesquisa em todas as revisões sistemáticas de ensaios clínicos aleatorizados.

Para além da pesquisa em bases de dados bibliográficas electrónicas, outros métodos têm que ser também tidos em conta, nomeadamente (1) a pesquisa da chamada literatura cinzenta (*grey literature*), através da pesquisa manual em revistas científicas e livros de *abstracts* de congressos e conferências, (2) a pesquisa nas referências dos estudos

primários incluídos, (3) o contacto com outros autores ou grupos especializados, (4) a identificação de estudos que estejam ainda a decorrer, e (5) a pesquisa em bases de dados onde sejam registados os protocolos ou as informações básicas de estudos, por exemplo, de ensaios clínicos aleatorizados - e.g. *clinicaltrials.gov* e *EU Clinical Trials Register*.⁹ Note-se que não é obrigatório que os autores recorram a todos os métodos de pesquisa listados, até porque alguns nem sempre se adequam (a título de exemplo, a pesquisa de bases de ensaios clínicos aleatorizados não se adequa a uma revisão sistemática de estudos observacionais). De qualquer forma, é desejável a conjugação do maior número de métodos de pesquisa possível. O objectivo que deverá estar sempre presente é o de convencer os leitores que foram feitos todos os esforços possíveis para encontrar toda a base de evidência relevante para a questão em causa.

Para além das fontes de pesquisa (“onde se pesquisou”), importa fazer uma avaliação crítica das expressões usadas para pesquisa (“como se pesquisou”), também designadas por *queries*. As *queries* devem ser estruturadas de modo a reflectir a questão de investigação, embora nem sempre faça sentido que todos os elementos do acrónimo PICOS cursem com uma expressão da *query*. A construção de *queries* é um processo laborioso, na medida em que estas devem ser capazes de “apanhar” toda a evidência publicada relativamente à questão de interesse, mas sem que isso redunde na obtenção de um número excessivo de resultados; ou seja, as *queries* devem ter uma elevada sensibilidade sem que isso implique uma especificidade demasiado baixa. Nesse sentido, os autores devem recorrer ao uso de sinónimos/expressões alternativas, de caracteres de truncagem de palavras e *wild-card*, e de termos de classificação (e.g., termos MeSH ou Emtree). Adicionalmente, sempre que possível, os autores deverão utilizar filtros de pesquisa validados - no *InterTASC Information Specialists' Subgroup*, é possível encontrar um conjunto de filtros de pesquisa que permitem pesquisar por diferentes tipos de estudo ou populações específicas (e.g., ensaios clínicos aleatorizados, estudos pediátricos).¹⁰

De acordo com as *guidelines* PRISMA, a estratégia de pesquisa electrónica deve ser disponibilizada de forma completa num artigo de revisão sistemática, de tal modo que seja possível replicá-la.³ Assim, os autores devem apresentar as *queries* utilizadas (frequentemente não no artigo propriamente dito, mas na forma de material suplementar que o acompanha), e não apenas - como não raras vezes se observa - o conjunto das palavras-chave mais relevantes. Adicionalmente, os leitores deverão ser informados da data em que decorreu a pesquisa. Da leitura do estudo de Meng *et al.*,⁶ é possível constatar que os autores pesquisaram em três bases de dados bibliográficas, duas das quais generalistas (MEDLINE e EMBASE), e uma específica do tipo de estudos primários a incluir (CENTRAL). Adicionalmente, os autores pesquisaram nas referências dos estudos incluídos. Não se verificou, contudo, pesquisa

em bases de registos de ensaios clínicos aleatorizados nem em livros de *abstracts* de conferências e congressos. Embora no corpo principal do artigo os autores apenas listem as palavras-chave utilizadas (juntamente com a data de pesquisa), é possível consultar as *queries* completas em material suplementar.

CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS

Ao longo deste artigo, discutimos os principais aspectos a ter em conta aquando de uma avaliação crítica dos processos de formulação da questão de investigação e pesquisa dos estudos primários - estes processos assumem uma importância crucial, definindo o âmbito da revisão sistemática e permitindo chegar aos estudos que serão analisados. Uma vez efectuada a pesquisa, os registos obtidos serão ainda alvo de selecção, de modo a identificar os estudos primários relevantes e a serem, finalmente, incluídos na avaliação da qualidade, extracção de dados, análise e síntese de resultados. Todos estes processos serão discutidos nos próximos artigos desta série, uma vez que estes carecem também de análise e avaliação críticas apropriadas.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Submissão: 26 de fevereiro, 2019 | Aceitação: 27 de fevereiro, 2019

Received: 26th of February, 2019 | Accepted: 27th of February, 2019

REFERÊNCIAS

1. Mahtani KR, Jefferson T, Heneghan C, Numan D, Aronson JK. What is a 'complex systematic review'? Criteria, definition, and examples. *BMJ Evid Based Med*. 2018;23:127-30. doi: 10.1136/bmjebm-2018-110965.
2. Chandler J, Hopewell S. Cochrane methods--twenty years experience in developing systematic review methods. *Syst Rev*. 2013;2:76. doi: 10.1186/2046-4053-2-76.
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535.
4. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283:2008-12.
5. Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. [accessed January 2019] Available from: <http://handbook.cochrane.org>.
6. Meng T, Zhong Z, Meng L. Impact of spinal anaesthesia vs. general anaesthesia on peri-operative outcome in lumbar spine surgery: a systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials. *Anaesthesia*. 2017;72:391-401. doi: 10.1111/anae.13702.
7. Moher D, Fortin P, Jadad AR, Jüni P, Klassen T, Le Lorier J, et al. Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet*. 1996;347:363-6.
8. Stratton SJ. Comprehensive reviews. *Prehosp Disaster Med*. 2016;31:347-8.
9. Baudard M, Yavchitz A, Ravaud P, Perrodeau E, Boutron I. Impact of searching clinical trial registries in systematic reviews of pharmaceutical treatments: methodological systematic review and reanalysis of meta-analyses. *BMJ*. 2017;356:j448. doi: 10.1136/bmj.j448.
10. ISSG Search Filter Resource [Internet]. Glanville J, Lefebvre C, Wright K, editors. York (UK): The InterTASC Information Specialists' Sub-Group; 2008 [accessed January 2019]. Available from: <https://sites.google.com/a/york.ac.uk/issg-search-filters-resource/home>