

Avaliação Crítica de um Estudo de Revisão Sistemática: Da Selecção à Avaliação da Qualidade dos Estudos Primários

Critical Appraisal of a Systematic Review: From Selection to Quality Assessment of Primary Studies

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

Estudos Clínicos como Assunto; Investigação Biomédica; Literatura de Revisão como Assunto; Medicina Baseada em Evidência; Precisão de Dados

Keywords

Biomedical Research; Clinical Studies as Topic; Data Accuracy; Evidence-Based Medicine; Review Literature as Topic

RESUMO

Os processos iniciais para execução de uma revisão sistemática passam pela definição da questão de investigação e pesquisa de estudos primários. Esta última etapa tipicamente resulta na obtenção de uma grande quantidade de estudos, a maioria dos quais não cumprem os critérios de elegibilidade. Assim, deverá ser levado a cabo um processo de selecção dos estudos primários, de modo a identificar os estudos a incluir na revisão sistemática. O processo de selecção deverá ser sempre efectuado por dois investigadores de modo independente, e compreende duas fases – a fase de rastreio (com selecção dos registos por leitura do título e sumário) e a fase de inclusão (implicando a leitura dos textos completos dos estudos). Uma vez seleccionados os estudos primários a incluir na revisão sistemática, deve-se proceder à extracção dos dados e informação relevantes e à avaliação da qualidade dos mesmos. A avaliação da qualidade deverá ter por base ferramentas pré-definidas e revela-se um processo fundamental não só para aferir a qualidade da evidência existente relativamente a uma determinada questão de investigação, mas também para identificar cuidados metodológicos a ter em futuros estudos ou para auxiliar à própria síntese qualitativa e quantitativa de evidência.

ABSTRACT

The first steps required for performing a systematic review include the definition of the research question and the search for primary studies. The latter typically results in a large quantity of potentially relevant studies, but only a minority of them end up being included in the

systematic review. This prompts the need for a selection process that aims to identify the primary studies complying with the eligibility criteria. The selection of primary studies must be independently performed by at least two researchers. This process comprises two phases – the screening phase (where studies are selected based on title and abstract reading) and the inclusion phase (requiring full text reading). After completing the selection process, researchers should extract relevant data and information and assess the quality of primary studies included. Quality assessment should be performed based on predefined tools and criteria. Such assessment is important not only to evaluate the quality of the existing evidence regarding a particular research question, but also to identify methodological practices that future studies should take into account, or to help in the process of qualitative and quantitative evidence synthesis.

INTRODUÇÃO

Este é o segundo artigo de uma série que tem por objectivo discutir a avaliação crítica de uma revisão sistemática. No artigo anterior, abordámos os processos iniciais necessários para execução de uma revisão sistemática – a formulação da questão de investigação e a pesquisa de estudos primários. Neste artigo, debruçar-nos-emos sobre os três processos seguintes – selecção, extracção de informação, e avaliação da qualidade dos estudos primários. Adicionalmente, discutiremos o fenómeno dos vieses de publicação e como lidar com os mesmos.

À semelhança da publicação anterior, este artigo está estruturado tendo por base os diferentes itens da secção de Métodos das *guidelines* PRISMA.¹ Como motivação, a abordagem conceptual será acompanhada pela análise 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

uma revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados comparando o uso de anestesia geral *versus* raqui-anestesia no que respeita a um conjunto de parâmetros hemodinâmicos e clínico-administrativos (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;72:391-401³).

SELECÇÃO DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS E EXTRACÇÃO DA INFORMAÇÃO

A pesquisa nas diferentes fontes resulta não só na obtenção dos estudos capazes de dar resposta à questão de investigação definida, mas também em muitos estudos que não cumprem os critérios de elegibilidade estabelecidos. Nesse sentido, depois da pesquisa, segue-se um processo de selecção dos estudos relevantes. Após eliminação dos estudos duplicados (que surgem dada a pesquisa em diferentes fontes), o processo de selecção decorre em duas fases – a fase de rastreio e a fase de inclusão. Na fase de rastreio a selecção é feita unicamente pela leitura do título e *abstract*, sendo que os autores excluem desde logo os estudos que identificam como não cumprindo com os critérios de elegibilidade. Por sua vez, na fase de inclusão, os autores passam à leitura integral de todas as publicações que não haviam sido excluídas na fase de rastreio, procedendo a uma decisão final acerca das mesmas (inclusão ou exclusão). De notar que os critérios para selecção das publicações deverão ser definidos antes de o processo de selecção começar.

Em qualquer uma das fases, o processo de selecção deve ser feito por pelo menos dois investigadores de forma independente. Dito por outras palavras, cada estudo deve ser avaliado separadamente por pelo menos dois investigadores – tal ocorre de forma a diminuir a ocorrência de erros durante o processo de selecção (e.g., exclusão inadvertida de um estudo relevante). Caso se verifiquem discordâncias entre os dois investigadores responsáveis pelo processo de selecção, é frequente os investigadores procurarem a opinião de um terceiro elemento ou tentarem chegar a consenso.

À medida que os estudos são excluídos, deve ser registado o motivo de exclusão, particularmente, e de forma mais detalhada, no que respeita à fase de inclusão. No final, o processo de selecção deve ser sumariamente descrito na secção de Resultados, acompanhando-se por um fluxograma ilustrativo (dos quais é exemplo o fluxograma PRISMA¹). Adicionalmente, deverá ser apresentada uma medida de concordância (entre os dois investigadores) relativa ao processo de selecção, da qual é exemplo o coeficiente *kappa* – um valor bastante baixo do coeficiente *kappa* pode indicar problemas na selecção, inclusive com investigadores a interpretar de forma diferente os critérios de inclusão e exclusão dos estudos primários.

Como referido, a segunda fase de selecção das publicações – fase de inclusão – implica a leitura integral das publicações. Perante estudos primários cuja versão integral não esteja imediatamente acessível, os investigadores devem contactar os autores desses mesmos estudos, solicitando-lhes as respectivas publicações. As raras situações em que se revela completamente impossível obter a versão integral de um determinado estudo devem ser reportadas pelos investigadores, juntamente com todos os esforços encetados no sentido de tentar obter essa mesma publicação. Do mesmo modo, perante publicações cujo texto integral não se encontre em inglês (ou numa outra língua que os investigadores dominem), deve se procurar contactar os autores no sentido de tentar obter a informação desejada acerca das mesmas. Outras possíveis alternativas passam pela contratação de serviços de tradução.

Ao processo de selecção, segue-se a extracção da informação dos estudos primários incluídos na revisão sistemática. Tal como a selecção, também a extracção de informação deve ser feita por dois investigadores de modo independente, com eventuais divergências resolvidas por consenso ou por intermédio de um terceiro elemento. Para evitar erros no processo de extracção de informação, deverá ser preparado previamente um formulário – inicialmente, deverá ser concebido um formulário piloto, o qual poderá ser adaptado (dando origem ao formulário final) conforme a avaliação da sua aplicação a um conjunto reduzido de estudos. Note-se que a preparação prévia do formulário implica uma identificação das variáveis cuja informação importa obter – importa pensar no maior número possível de variáveis potencialmente relevantes, uma vez que tal poderá auxiliar em aspectos como a discussão dos resultados ou a exploração de heterogeneidade. Caso se verifiquem omissões (nos estudos primários) em relação a informações relevantes a extrair, dever-se-á proceder ao contacto dos autores, solicitando a informação em falta.

Um cuidado particular a ter na fase de extracção prende-se com a não-inclusão do mesmo estudo mais que uma vez. Ou seja, pode acontecer de o mesmo estudo ser apresentado em publicações distintas (e.g, um *abstract* de conferência/congresso e um artigo científico) ou até de existirem diferentes publicações avaliando os mesmos participantes (na sua totalidade ou parcialmente). Nesse sentido, é fundamental os investigadores não cometerem o erro de incluir estudos que avaliem os mesmos participantes mais que uma vez – perante dúvidas, os investigadores deverão contactar os autores das respectivas publicações.

No estudo de Meng *et al.*,² a fase de rastreio está claramente indicada como tendo sido levada a cabo por dois investigadores de modo independente, embora tal não se encontrem explícito relativamente à fase de inclusão. Perante divergências, os investigadores procuraram inicialmente chegar a consenso,

recorrendo à opinião de um terceiro elemento quando tal não se revelou possível. Na secção dos resultados, verifica-se uma breve descrição do processo de selecção (verificando-se que, de um conjunto inicial de 111 estudos, oito acabaram sendo incluídos na revisão sistemática), o qual está ilustrado na Fig. 1.² Não são, contudo, explicitados os motivos de exclusão dos estudos, com excepção de uma publicação, que foi excluída por falta de acesso ao texto integral. O modo de extracção de informação encontra-se insuficientemente descrito.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Um aspecto fundamental no decurso de uma revisão sistemática prende-se com a avaliação da qualidade dos estudos primários incluídos. Desde logo, tal avaliação permite compreender qual a qualidade da evidência subjacente a uma dada questão de investigação, bem como os aspectos particulares em relação aos quais os estudos falham mais frequentemente – tal revela-se importante num sentido de perceber de que modo deverão ser conduzidos novos estudos relativos a essa mesma questão (e.g., quais os cuidados metodológicos aos quais deverá ser dada particular atenção). A avaliação da qualidade pode também auxiliar na fase de processamento dos dados – a título de exemplo, poderá ser relevante proceder a análise de subgrupos ou meta-regressão em função da qualidade dos estudos, sobretudo na presença de heterogeneidade significativa/grave. Numa primeira instância, a qualidade pode constituir um critério adicional para determinar quais os estudos primários que são incluídos ou excluídos – de facto, embora não seja muito frequente, é possível incluir apenas estudos classificados como sendo de “elevada qualidade”; contudo, para que tal possa ser feito, toda a evidência científica capaz de responder a uma mesma questão deve ser obtida e submetida a um processo formal de avaliação da qualidade.

Tal como se verifica com os processos de selecção e de extracção de informação, também a avaliação da qualidade dos estudos deve ser levada a cabo por, pelo menos, dois investigadores de forma independente. Tal como para a extracção de dados, também a avaliação da qualidade deverá ter por base um formulário previamente criado, podendo ser necessária a utilização de um formulário-piloto numa fase inicial. Esta avaliação tem tipicamente por base *checklists* com um conjunto de critérios (ao passo que índices de qualidade e *scores* são frequentemente desaconselhados), dos quais são exemplo os critérios da Cochrane Collaboration para avaliação do risco de vieses de ensaios clínicos aleatorizados.³ Esta ferramenta permite a avaliar cada estudo em função de sete critérios – para cada critério, o estudo é classificado como tendo um risco de vieses baixo, indeterminado ou elevado. Tal permite classificar o estudo globalmente (ou seja, já no cômputo geral, e não para cada critério individual) como

apresentando um risco baixo, indeterminado ou elevado de vieses, bem como possibilitar julgamentos gerais acerca da qualidade da evidência de todos os estudos primários incluídos. Note-se que, perante tipos de estudo para os quais não tenham sido desenvolvidas *checklists* específicas, uma solução passa pela avaliação da qualidade com base nos itens da respectiva *guideline* de redacção ou pela definição de critérios específicos relevantes para o tipo de estudo avaliado.³

Os resultados da avaliação da qualidade são tipicamente apresentados sob a forma gráfica – duas das mais populares formas de apresentação são o *risk of bias graph* e o *risk of bias summary*. O *risk of bias graph* representa graficamente, para cada critério, a proporção de estudos em cada categoria de risco de vieses (baixo risco/risco indeterminado/risco elevado). Por sua vez, o *risk of bias summary* representa a avaliação de cada critério de qualidade para cada estudo primário individual.

Na sua revisão sistemática, Meng *et al* procederam a avaliação da qualidade dos estudos primários tendo por base os critérios da Cochrane Collaboration para avaliação de risco de vieses de ensaios clínicos aleatorizados. Os investigadores consideraram que um determinado estudo evidenciava elevado risco de vieses se pelo menos um dos seus domínios fosse classificado como sendo de elevado risco. Os investigadores apresentaram os seus resultados sob a forma de um *risk of bias summary* (Fig. 2),² mas não de um *risk of bias graph*.

LIMITAÇÕES DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS. VIESES DE PUBLICAÇÃO E SUA AVALIAÇÃO

Como previamente referido, as revisões sistemáticas (sobretudo as de ensaios clínicos aleatorizados) são tipicamente entendidas como ocupando o topo da pirâmide de evidência. Todavia, tal não implica que sejam desprovidas de limitações – na verdade, o facto da sua unidade de análise consistir em outros estudos, implica que as revisões sistemáticas avaliem dados secundários agregados e de qualidade variável. Alguns esforços têm sido levados a cabo no sentido de tentar superar estas limitações – *as individual participant data meta-analyses* (em que são extraídos os dados de investigação originais de cada estudo primário) são cada vez mais populares,⁴ enquanto a análise em função da qualidade permite ter em conta as diferenças de qualidade dos estudos primários.

Um outro problema particularmente importante prende-se com a possível existência de vieses de publicação. De facto, as decisões editoriais das revistas científicas, e muitas vezes dos próprios autores, não se regem apenas pela qualidade metodológica dos estudos – estudos que apresentem resultados considerados “interessantes” ou “significativos”

para os editores são mais facilmente publicáveis. Tal pode levar a que os estudos com resultados “menos interessantes” ou “menos significativos” (sobretudo se avaliarem amostras pequenas) acabem sendo publicados em locais de mais difícil acesso – tais como revistas de âmbito regional/nacional, revistas não-indexadas nas principais bases de pesquisa bibliográfica ou *abstracts* de conferências e congressos –, ou então que não sejam publicados de todo. Este fenómeno leva a que os estudos primários encontrados (e, por conseguinte, incluídos) num contexto de uma revisão sistemática possam não só não corresponder à totalidade da evidência produzida relativa a uma determinada questão, como também apresentar um perfil sistematicamente diferente (e.g., uma sobre-estimação de resultados positivos) dos estudos não-encontrados/não-publicados.⁵

Infelizmente, é muito difícil avaliar a existência de vieses de publicação. Um dos métodos mais utilizados passa pela análise de *funnel plots* – nesta representação gráfica, o eixo das abcissas corresponde à magnitude das medidas de efeito, o eixo das ordenadas diz respeito à precisão das estimativas, e cada ponto representa um estudo diferente. Na ausência de vieses de publicação, seria expectável que os pontos se dispusessem num triângulo simétrico – na base estariam os estudos menos precisos (mais numerosos e obtendo um leque mais amplo de medidas de efeito), ao passo que, à medida que há uma aproximação ao topo, a precisão dos estudos aumenta, mas a amplitude de medidas de efeito obtidas diminui.⁵ Todavia, nesta análise gráfica, para além de implicar um componente subjectivo,⁶ a observação de assimetrias no *funnel plot* não traduz necessariamente a existência de vieses de publicação – existindo vários outros fenómenos que podem resultar em configurações assimétricas.⁷ Note-se ainda que, de modo a poderem ser interpretáveis, os *funnel plots* requerem um número suficientemente elevado de estudos primários (idealmente superior 10 – na ausência de mais de 10 estudos primários, Meng *et al* não procederam a elaboração de *funnel plot*²). Para além dos *funnel plots*, existem testes de hipótese com o objectivo de avaliar a existência de vieses de publicação, através da verificação de assimetrias no *funnel plot*, mas também estes têm limitações importantes (e.g., elevada frequência de erros tipo I ou difícil aplicabilidade⁶). Assim, no respeitante aos vieses de publicação, compete sobretudo aos investigadores procurarem preveni-los à partida, nomeadamente procedendo a uma pesquisa o mais adequada, completa e abrangente possível.

CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS

Este artigo e o anterior discutiram aspectos fundamentais para avaliar criticamente o processo de execução de uma revisão sistemática. Após os dados de cada um dos estudos primários incluídos serem extraídos, estes são tipicamente analisados sob o ponto de vista qualitativo, fazendo uma

análise e síntese adequadas da base de evidência identificada. Contudo, é comum tentar-se também analisar estes dados sob o ponto de vista quantitativo, nomeadamente através de métodos de meta-análise – contrariamente ao que é frequente pensar, a meta-análise não constitui um tipo específico de estudo, mas antes um conjunto de métodos estatísticos usado mais frequentemente no contexto de revisões sistemáticas (embora não seja obrigatório – e nem sempre desejável! – uma revisão sistemática acompanhar-se por meta-análise). Estes métodos meta-analíticos permitem, quando adequadamente utilizados, acrescentar uma análise e síntese quantitativas da base de evidência identificada. Nesse sentido, o terceiro artigo desta série abordará os principais aspectos necessários para interpretar criticamente os resultados de uma meta-análise.

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.

Proveniência e revisão por pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

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.

Provenance and peer review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Submissão: 28 de maio, 2019 | Aceitação: 28 de maio, 2019

Received: 28th of May, 2019 | Accepted: 28th of May, 2019

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. 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.
3. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (chapter 8) Version 5.1.0 [accessed March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: <http://handbook.cochrane.org>.
4. Copetti M, Fontana A, Graziano G, Veneziani F, Siena F, Scardapane M, Lucsiano G, Pellegrini F. *Advances in Meta-Analysis: Examples from Internal Medicine to Neurology*. *Neuroepidemiology*. 2014;42:59-67. doi: 10.1159/000355433.
5. Montori VM, Smieja M, Guyatt GH. Publication Bias: A Brief Review for Clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(12):1284-8.
6. Lin L, Chu H. Quantifying Publication Bias in Meta-Analysis. *Biometrics*. 2018; 74: 785–94. doi: 10.1111/biom.12817.
7. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4002. doi: 10.1136/bmj.d4002.