

INTERPRETAÇÃO CRÍTICA DOS RESULTADOS ESTATÍSTICOS DE UMA META-ANÁLISE: ESTRATÉGIAS METODOLÓGICAS

CRITICAL INTERPRETATION OF STATISTICAL RESULTS OF A META-ANALYSIS: METHODOLOGICAL STRATEGIES

EDUARDO JOSÉ FERREIRA DOS SANTOS¹

MADALENA CUNHA²

¹ Enfermeiro na Fundação Aurélio Amaro Diniz, Serviço de Medicina – Portugal. (e-mail: ejf.santos87@gmail.com)

² Docente da Escola Superior de Saúde e investigadora do Centro de Estudos em Educação, Tecnologias e Saúde (CI&DETS) do Instituto Politécnico de Viseu – Portugal. (e-mail: madac@iol.pt)

Resumo

A meta-análise é uma investigação secundária que envolve um método sistemático e rigoroso, passível de replicação por outros investigadores, e que permite combinar resultados provenientes de diferentes estudos.

Na área da saúde, um exemplo clássico consiste na combinação do risco relativo estimado entre dois tratamentos em diferentes estudos.

Ao longo deste artigo é apresentada a lógica do processo, alguns conceitos básicos, a definição de modelo de efeito fixo e modelo de efeitos aleatórios, testes de heterogeneidade, técnicas de escolha do modelo e possibilidades de apresentação dos resultados de uma meta-análise.

Não serão alvo de escrutínio a descrição de metodologias adequadas para revisão sistemática.

Neste sentido este artigo tem como objetivo a descrição e análise do processo de meta-análise (interpretativo e conclusivo) em estatística.

Palavras-chave: meta-análise, revisão sistemática, medidas de efeito.

Abstract

Meta-analysis is a secondary research that involves a systematic and rigorous method capable of replication by other researchers and allows combining results from different studies.

In health, a classic example is the combination of the relative risk between treatments estimated in different studies.

Throughout this article we present the logic of the process, some basic concepts, the definition of fixed effect model and random effects model, tests of heterogeneity, model selection techniques and possibilities to presenting the results of a meta-analysis.

The appropriate description of methodologies for systematic review wouldn't be subject of scrutiny.

Thus this article aims to describe and analyze the process of meta-analysis (interpretative and conclusive) in statistics.

Keywords: meta-analysis, systematic review, effect sizes.

Introdução

A meta-análise é uma técnica de investigação que seleciona estudos e extrai resultados por meio de procedimentos rigorosos. Os resultados são, então, resumidos através de análise estatística com o objetivo de diminuir a subjetividade dos métodos tradicionais de revisão narrativa. Assim, pode-se afirmar que a meta-análise é um estudo observacional da evidência e que se baseia na aplicação do método estatístico a um estudo de revisão sistemática, que integra dois ou mais estudos primários (Ramalho, 2005).

Muitas vezes o termo "meta-análise" e "revisão sistemática" são utilizados indevidamente, isto porque a meta-análise é simplesmente um dos passos finais do que deve ser um processo rigoroso. A agregação estatística dos dados numa meta-análise não significa que os estudos individuais nela incluídos tenham sido revistos sistematicamente ou apropriadamente. Neste sentido podem ser desenvolvidas revisões sistemáticas com e sem meta-análise (Craig & Smyth, 2004; Ramalho, 2005).

Assim, é por esse motivo que este tipo de revisão fornece a melhor evidência disponível para a prática clínica, ao mesmo tempo que é central no desenvolvimento da prática baseada na evidência, porque permite aos enfermeiros, que não dispõem de tempo para analisar e estudar toda a evidência que é produzida e publicada, o

acompanhamento atualizado, em tempo real, das novas descobertas da ciência e dos resultados da investigação, o verdadeiro “estado da arte”. Por isso os estudos de revisão sistemática, com e sem meta-análise, representam uma mais-valia para a investigação em Enfermagem porque corporizam o maior nível de evidência e grau de recomendação, sobretudo a revisão sistemática com meta-análise (Parahoo, 1997, *apud* Ramalho, 2005; Pocinho, 2008).

Atualmente, este método de investigação é largamente aceite pela comunidade científica, por reunir inúmeras vantagens das quais se destacam: utilizar metodologia científica; ser reproduzível; evitar a duplicação de esforços, porque quando está completa não necessita de ser repetida; poder ser rapidamente atualizada através da inclusão de novos estudos publicados sobre o tema; evitar controvérsias literárias uma vez que inclui não apenas os estudos favoráveis mas o somatório de todos os dados corretamente estudados; antecipar o resultado de estudos de boa qualidade que levam anos a realizar e que envolvem elevados gastos financeiros; detetar intervenções inadequadas; aumentar a precisão dos resultados e estreitar os intervalos de confiança; definir em que áreas são necessários mais estudos; economizar recursos e especialmente tempo; e são fundamentais para a elaboração de normas e guias de orientação de intervenções clínicas (Ramalho, 2005; Pocinho, 2008; Higgins & Green, 2011).

Por outro lado, e apesar da sua relevância científica, não devemos desprezar o inegável contributo dos estudos primários quantitativos e qualitativos, pois sem investigação primária é irrealizável investigação secundária, como é o caso das meta-análises (Fortin, 1999). Além disso, não é possível realizar meta-análise quando não há dados disponíveis ou quando os dados são muito dispersos e/ou os estudos são muito heterogéneos (diferenças estatísticas dos efeitos das intervenções, participantes diferentes ou diferentes tipos de estudos) (Craig & Smyth, 2004; Ramalho, 2005).

É também um facto que as meta-análises apresentam desvantagens, pelo que a justificação da sua realização não se deve cingir ao mero reconhecimento de serem o expoente máximo da hierarquia da evidência. Assim, a revisão sistemática com meta-análise consome tempo, como em qualquer investigação leva no mínimo 3 meses a 1 ano; envolve trabalho intelectual de elevado nível, desde a formulação da pergunta de investigação, desenvolvimento de estratégias, comparação de trabalhos, interpretação de resultados, cópia de artigos e escrita de resumos estruturados; não consegue modificar a qualidade dos estudos primários, pode apenas fornecer recomendações para evitar erros a desenvolver no futuro; e é impossível a um investigador isolado proceder à realização de uma revisão sistemática, pois necessita sempre da colaboração de outros profissionais experientes, para avaliar os estudos primários (Ramalho, 2005; Pocinho, 2008; Higgins & Green, 2011).

No âmbito da análise estatística, atualmente, existem vários programas de computador disponíveis para executar a meta-análise. Estes podem ser do tipo comercial (com copyright), de que é o caso o FAST PRO, o STATA, o True Epistat, o DSTAT e o DESCARTES; ou de domínio público, de que é exemplo o RevMan, o Easy MA e o Meta-Analyst (Pocinho, 2008).

No presente artigo são apresentados alguns conceitos básicos inerentes à realização de uma meta-análise e à lógica do processo. Iremos abordar especificamente o modelo de efeito fixo e modelo de efeitos aleatórios, testes de heterogeneidade, técnicas de escolha do modelo e as possibilidades de apresentação dos resultados de uma meta-análise.

Assim, os objetivos deste artigo passam, não só por entender o processo decisório em estatística, mas, sobretudo, descrever e analisar o processo de meta-análise (interpretativo e conclusivo) em estatística.

1 – Os dados de uma meta-análise e as medidas de associação

Quando nos referimos aos dados de uma meta-análise, é fulcral definir quais os resultados que serão combinados para que então possamos selecionar os estudos.

Sobre este aspeto, na área da saúde, comumente são realizadas meta-análises para combinar resultados de estudos que comparam diferentes tecnologias (medicamentos, tratamentos, procedimentos, etc...). Estes estudos apresentam, em geral, estimativas para medidas do tamanho do efeito, tais como, o *odds ratio* (OR), o risco relativo (RR), a redução absoluta de risco (RAR), a redução do risco relativo (RRR) e o número necessário para tratar (NNT) (Rodrigues, 2010; Rodrigues & Ziegelmann, 2010).

Como estes eventos são habitualmente dicotómicos, isto é, caracterizam-se por estarem ou não estarem presentes, a sua definição consegue-se através da construção das chamadas tabelas de contingência 2 x 2 (Carneiro, 2008), conforme o exemplo esquemático do Quadro I.

Quadro I – Uma tabela 2x2 e os seus resultados derivados

		Resultado (<i>outcome</i>)	
		SIM	NÃO
Exposição	SIM	A	b
	NÃO	C	d

Risco Relativo. RR = $[a / (a + b)] / [c / (c + d)]$

Redução do Risco Relativo. RRR = $[c / (c + d)] - [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$

Redução do Risco Absoluto. RRA = $[c / (c + d)] - [a / (a + b)]$

Número Necessário Tratar. NNT = $1 / RRA$

Odds Ratio. OR = $[(a / b) / (c / d)] = ad / cb$

FONTE: Carneiro (2008)

Assim, por exemplo, se for realizada uma meta-análise que procure combinar estudos que estimaram os *odds ratio*, os dados necessários para a sua realização serão as estimativas dos *odds ratio* e uma medida de variabilidade de cada estudo (no caso, o erro padrão estimado).

2 – Modelos de efeitos fixos e modelos de efeitos aleatórios

Em meta-análise existem basicamente dois tipos de modelos que podem ser adotados, o modelo de efeitos fixos e o modelo de efeitos aleatórios (Sousa & Ribeiro, 2009).

Referindo-nos ao modelo de efeito fixo é essencial compreender que este pressupõe que o efeito de interesse é o mesmo em todos os estudos e que as diferenças observadas entre eles são devidas apenas a erros amostrais (este erro também é referido na literatura como variabilidade dentro dos estudos). De forma simplificada, é como se os métodos com efeitos fixos considerassem que a variabilidade entre os estudos ocorreu apenas pelo acaso e ignorassem a heterogeneidade entre eles (Moayyedi, 2004, *apud* Sousa & Ribeiro, 2009; Rodrigues & Ziegelmann, 2010).

Assim e se considerarmos J o número de estudos da meta-análise e Y_j o efeito observado no estudo j (com $j = 1, 2, \dots, J$). O modelo de efeito fixo é dado por:

$$Y_j = \theta_M + \varepsilon_j$$

onde, ε_j é o erro aleatório do estudo j e θ_M é o efeito comum a todos os estudos, denominado de medida meta-analítica. De acordo com este modelo pressupõe-se que os erros aleatórios têm distribuição normal com média 0 e variância σ_j^2 conhecida (esta variância é o quadrado do erro padrão estimado no estudo j) e é por este facto que as medidas de efeito dos OR e RR são calculadas em escala logarítmica. Neste modelo a estimativa pontual de máxima verossimilhança para θ_M é uma média ponderada entre as medidas de efeito de cada estudo. A ponderação de cada estudo é inversamente proporcional à medida de variabilidade estimada no estudo (daí ser conhecido na literatura pelo método do inverso das variâncias). Esta medida de variabilidade tem relação direta com o tamanho da amostra. Ou seja, quanto maior o tamanho da amostra, menor é a variabilidade estimada e, conseqüentemente, maior o peso do estudo na estimação da medida meta-analítica θ_M (Moayyedi, 2004, *apud* Sousa & Ribeiro, 2009; Rodrigues, 2010; Rodrigues & Ziegelmann, 2010).

Quando a medida de efeito é proveniente de dados binários (OR ou RR) a estimação de θ_M também pode ser calculada com recurso ao método de Mantel-Haenszel, sendo que a diferença deste método reside no cálculo da ponderação de cada estudo. No caso onde

os estudos envolvidos apresentam tamanhos de amostras pequenos e/ou as taxas de evento estimadas nos grupos são muito baixas, as estimativas das variâncias utilizadas na ponderação são muito pobres, o método da máxima verossimilhança (que, como descrito acima, utiliza como ponderação o inverso destas estimativas) não se torna muito adequado e é preferível a utilização do método de Mantel-Haenszel que consensualmente é mais utilizado nestas situações pela comunidade científica (*Idem*).

Para além do método de Mantel-Haenszel, podemos recorrer, como alternativa, ao método de Peto que se destaca quando um ou mais estudos apresentam zero eventos em pelo menos um dos grupos comparados, o que causaria uma indeterminação no cálculo dos efeitos, já que um zero ficaria no denominador da fórmula. Contudo, neste caso, podemos somar 0,5 no número de eventos e não eventos de cada grupo e utilizar o método de Mantel-Haenszel, ficando preservada a igualdade dos efeitos entre estudos (*Ibidem*).

Para além dos modelos de efeitos fixos, como já foi referido anteriormente, existem ainda os modelos de efeitos aleatórios que pressupõem que o efeito de interesse não é o mesmo em todos os estudos. Neste sentido, consideram que os estudos que fazem parte da meta-análise formam uma amostra aleatória de uma população hipotética de estudos. Contudo, apesar dos efeitos dos estudos não serem considerados iguais eles são conectados através de uma distribuição de probabilidade, geralmente suposta normal (Rodrigues, 2010; Rodrigues & Ziegelmann, 2010).

Por este fundamento criam resultados combinados com maior intervalo de confiança daí serem os mais recomendados. Todavia e apesar de terem essa vantagem, os métodos com efeitos aleatórios são criticados por atribuírem maior peso a estudos menores (Moayyedi, 2004, *apud* Sousa & Ribeiro, 2009).

O modelo de efeitos aleatórios é dado por:

$$Y_j = \theta_M + \zeta_j + \varepsilon_j$$

onde, ε_j é o erro aleatório do estudo j , ζ_j é o efeito aleatório de cada estudo j e θ_M é a medida meta-analítica. No modelo de efeitos aleatórios pressupõe-se que os erros aleatórios têm distribuição normal com média 0 e variância conhecida σ_j^2 (mesma suposição do modelo de efeito fixo) e os efeitos aleatórios têm distribuição normal com média 0 e variância desconhecida τ^2 . Neste modelo, a estimativa pontual para θ_M , semelhante consiste na média ponderada entre as medidas de efeito de cada estudo com a diferença da estimativa de τ^2 influenciar na ponderação (Rodrigues, 2010; Rodrigues & Ziegelmann, 2010).

A estimação da variabilidade entre os estudos (τ^2) é vulgarmente calculada através da utilização do método descrito por DerSimonian e Laird e o cálculo da ponderação de cada estudo é feito utilizando os métodos do inverso da variância, Mantel-Haenszel ou Peto (com recomendação análoga ao caso do modelo de efeito fixo) (*Idem*).

Se procurarmos indagar sobre a comparação das estimativas que são criadas através da utilização do modelo de efeito fixo com as encontradas através do modelo de efeitos aleatórios é possível verificar que os intervalos de confiança produzidos pelo último são, em geral, maiores, contudo menos precisos (Rodrigues, 2010; Rodrigues & Ziegelmann, 2010).

O momento da escolha do modelo reveste-se, portanto, de prima importância e constitui uma etapa na qual o investigador deve ponderar os prós e contras de cada modelo, sendo alvo de escrutínio o porquê da escolha na discussão dos resultados encontrados.

Apesar de não existir uma regra de escolha os critérios já referidos devem ser considerados, porque se concebermos que uma revisão sistemática envolve estudos de tamanhos amostrais diferentes, a “força” da evidência (a favor ou não do tratamento) de cada estudo não é igual.

Assim, quando não há diversidade e nem heterogeneidade importantes, os estudos com maior poder estatístico (leia-se, estudos com maior população e maior efeito da intervenção) possuem mais “peso”. Nesse caso, utiliza-se o método de efeitos fixos, que pressupõe que todos os estudos apontaram o mesmo efeito. Quando há diversidade e heterogeneidade, é utilizado o modelo de efeitos aleatórios, que distribui o peso de uma maneira mais uniforme, valorizando a contribuição dos estudos pequenos (Lau, Ioannidis & Schmid, 1997).

3 – A heterogeneidade

A heterogeneidade em revisões sistemáticas com meta-análise consiste na variabilidade ou diferença entre estudos em relação à estimativa de efeitos e por isso o seu cálculo é fundamental para avaliar o grau de confiança dos resultados em situações de decisões incertas ou suposições sobre os dados e resultados usados (Clarke, 2001, *apud* Ramalho, 2005).

Em termos globais alguns autores dividem as heterogeneidades em três tipos (Craig & Smyth, 2004; Pocinho, 2008; Higgins & Green, 2011):

- heterogeneidade estatística (diferenças nos resultados) – é a variação entre os resultados dos estudos, o que pode ser causado por: heterogeneidade clínica ou metodológica, escolha errada das medidas de efeito do tratamento ou pelo acaso;

- heterogeneidade metodológica (diferenças nos desenhos dos estudos incluídos) – consiste nas variações relacionadas com a aleatorização, sigilo da alocação, cegamento, perdas/exclusões;
- heterogeneidade clínica (diferenças entre as características dos estudos, por exemplo: os participantes, intervenções ou resultados) – é a diferença real entre os estudos devido às suas características: participantes (critérios de inclusão e exclusão, diagnóstico, etc.), intervenções (tipo, dose, duração, etc.), desfechos clínicos (tipo, escala, ponto de coorte, duração do *follow up*, etc.).

É neste sentido que os testes estatísticos de heterogeneidade se revestem de uma desmedida importância na realização da meta-análise pois permitem inferir se a variabilidade observada nos resultados de um estudo (tamanho de efeito) é maior que o esperado devido ao acaso.

A identificação da heterogeneidade estatística pode ser realizada de duas formas. A primeira é pela inspeção visual dos gráficos das meta-análises (os resultados são semelhantes? os intervalos de confiança sobrepõem-se?). A segunda é pela aplicação do teste estatístico (X^2 qui-quadrado). Contudo, este teste tem baixo poder estatístico quando os estudos incluídos na meta-análise são em pequeno número.

Com efeito, quando são identificadas heterogeneidades no efeito do tratamento pode-se optar por diversas abordagens:

- Ignorar a heterogeneidade – É o mesmo que usar o modelo de efeito fixo na estimativa do efeito do tratamento;
- Considerar a heterogeneidade – A primeira opção consiste em utilizar o modelo de efeitos aleatórios para a estimativa do efeito do tratamento. A segunda opção é não agrupar todos os estudos porque podem existir duas fontes de variação: variação nos estudos (entre os doentes) e variação entre os estudos;
- Explorar a heterogeneidade – Podemos optar pela análise de subgrupo (subgrupo de ensaios clínicos ou subgrupo de participantes) ou pela meta-regressão (análise estatística que relaciona o tamanho do efeito às características do estudo, por exemplo, média de idade, proporção de mulheres, dose do medicamento).

Para além das abordagens já mencionadas, quando o investigador se encontra na presença de heterogeneidade significativa pode adotar algumas ações (Egger *et al.*, 2001; Guidugli, 2000, *apud* Pocinho, 2008):

- Alterar os critérios de inclusão e/ou realizar a meta-análise através de duas comparações de ensaios clínicos: uma com todos os ensaios clínicos aleatórios e outra apenas com ensaios clínicos com sigilo da alocação adequado;
- Incluir ou excluir estudos que apresentaram alguma ambiguidade nos critérios de inclusão;
- Excluir estudos não publicados;
- Excluir estudos de baixa qualidade metodológica;
- Reanalisar os dados através de uma variação razoável dos resultados dos estudos onde havia alguma incerteza sobre os resultados;
- Reanalisar os dados através de uma variação razoável de valores para os dados perdidos: os revisores assumiram que os participantes que se perderam do grupo experimental apresentaram insucesso no tratamento e aqueles que se perderam do grupo de controlo apresentaram melhora (variáveis dicotómicas);
- Reanalisar os dados através de diferentes métodos estatísticos;
- Heterogeneidade estatística: a existência de heterogeneidade estatística nos estudos foi planeada para ser avaliada pela inspeção de apresentação gráfica (gráfico de dispersão: colocando o peso do estudo ou tamanho da amostra [no eixo y], pela razão de riscos [no eixo x]) e por um teste de heterogeneidade (teste do qui-quadrado com N graus de liberdade, onde N é igual ao número de estudos que contribuíram com os dados menos um).

Na realização da meta-análise podemos, então, recorrer a dois testes para determinar a existência de heterogeneidade, o teste Q de Cochran e a estatística I^2 de Higgins e Thompson.

3.1 – Teste Q de Cochran

O teste Q de Cochran traduz o método mais utilizado para avaliar a heterogeneidade e parte do pressuposto que os achados dos estudos primários são iguais (hipótese nula) e verifica se os dados encontrados refutam esta hipótese (Lau, Ioannidis & Schmid, 1998). Se a hipótese nula for confirmada, os estudos são considerados homogéneos ($p > 0,05$).

O teste Q de Cochran é, então, dado por:

$$Q = \sum_{j=1}^J W_j (Y_j - \hat{\theta}_M)^2$$

onde W_j é o peso do estudo j , Y_j é a medida de efeito do estudo j e $\hat{\theta}_M$ é a estimativa para a medida meta-analítica.

Como já foi supramencionado, o valor p calculado indica se a heterogeneidade é significativamente, ou não, diferente de zero. Um problema é que o valor de Q varia entre 0 e infinito, o que acarreta várias desvantagens (Rodrigues & Ziegelmann, 2010).

Higgins *et al.* (2003) apontam que em meta-análises que envolvem um número pequeno de estudos, o poder do teste pode ser baixo. Assim, ainda que tenhamos uma grande variação entre os OR, o teste de Cochran pode não conseguir detetar a heterogeneidade devido ao número reduzido de estudos (o p valor será erroneamente elevado). Por outro lado, quando a meta-análise envolve um número elevado de estudos, o poder do teste será alto e o teste de Cochran pode evidenciar uma heterogeneidade entre os estudos “estatisticamente significante”, porém, clinicamente não importante.

Contudo, alguns autores argumentam que a heterogeneidade por menor que seja encontra-se sempre presente, pelo que não tem sentido testar apenas a sua presença, mas quantificá-la (Mulrow *et al.*, 1997; Berwanger *et al.*, 2007). E foi nesse sentido que foi desenvolvido a estatística de I^2 proposta por Higgins & Thompson (2002).

3.2 – Estatística I^2

A estatística I^2 é obtida a partir da estatística Q do teste de Cochran e do número J de estudos envolvidos na meta-análise e dada por:

$$I^2 = \frac{Q - (J - 1)}{Q} \times 100\%$$

A estatística I^2 pode variar de valores negativos até 100%. Quando o valor for negativo ele é igualado a 0. O valor p de I^2 é equivalente ao valor p de Q (Dinnes *et al.*, 2005).

Interpretativamente, uma escala com um valor de I^2 próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os estudos, próximo a 25% indica baixa heterogeneidade, próximo a 50% indica heterogeneidade moderada e próximo a 75% indica alta heterogeneidade entre os estudos (Higgins & Thompson, 2002; Higgins *et al.* 2003; Rodrigues & Ziegelmann, 2010).

4 – O gráfico de meta-análise DE META-ANÁLISE (*forest plot*)

Existem diferentes métodos e abordagens no que concerne à descrição e apresentação dos resultados de uma meta-análise. Contudo, tradicionalmente, o método mais usual consiste na apresentação de um tipo de gráfico particular denominado de *forest plot*. Este particulariza as informações individuais dos estudos incluídos e os resultados da meta-análise e, por esta razão, a de sumarizar em uma única figura todas as informações sobre o efeito/precisão do tratamento e a contribuição de cada estudo para a análise, este é o método “preferido” pela maioria dos investigadores (Berwanger *et al.*, 2007; Rodrigues & Ziegelmann, 2010).

Nesta representação gráfica cada linha horizontal representa o intervalo de confiança de um estudo primário que cumpriu os critérios estabelecidos no processo de revisão sistemática (Ramalho, 2005).

O gráfico é, ainda, dividido por uma linha vertical que marca o efeito nulo, isto é: o *ratio* de probabilidade ou risco relativo igual a 1 (um) (*Idem*).

Se a divisão das proporções dos acontecimentos (ponto estimado), no grupo experimental e no grupo de controlo for igual a 1 (um), ou se o resultado das diferenças nas proporções (ponto estimado) dos acontecimentos nos dois grupos for igual a 0 (zero), quer dizer que o efeito da intervenção foi igual nos dois grupos, o que indica a ausência de uma associação entre o tratamento em estudo e a ocorrência do evento considerado. Assim, os resultados representados à esquerda desta linha vertical evidenciam que o evento é mais propenso a ocorrer no grupo de controlo; contrariamente os resultados representados à direita desta linha evidenciam que o evento tem maior propensão a ocorrer no grupo experimental (Ramalho, 2005; Martinez, 2007).

Os pontos sobre cada linha horizontal representam o *odds ratio* (ou outra medida de associação escolhida pelos investigadores) de cada estudo e o tamanho destes pontos é diretamente proporcional ao respetivo peso (Martinez, 2007).

Quando a linha horizontal atravessa a linha vertical, o intervalo de confiança 95% contém, então, o valor 1, o que nos permite inferir que naquele respetivo estudo o efeito do tratamento sobre a ocorrência do evento não é significativo (a interpretação é análoga à usualmente feita quando o *p* valor é maior que 5%) (Craig & Smyth, 2004; Martinez, 2007).

Para ilustrar de forma mais clara e objetiva o anteriormente exposto, vamos considerar um exemplo fictício de uma revisão sistemática com meta-análise que procurou avaliar a eficácia das ligaduras de curta e longa tração no tratamento de úlceras de perna de etiologia venosa. Neste processo foram incluídos quatro ensaios clínicos controlados e aleatorizados (RCT) e foi realizada a comparação da utilização de ligaduras de curta e longa tração em relação às taxas de cicatrização; tratando-se de uma

comparação de dois grupos com dados dicotômicos, utilizou-se o *software Cochrane Collaboration's Review Manager (RevMan 5.1.6; <http://ims.cochrane.org/RevMan>*) com a aplicação do modelo de efeitos fixos e o método de Peto *Odds Ratio*. Este exemplo é ilustrado no Gráfico 1 que apresentamos de seguida.

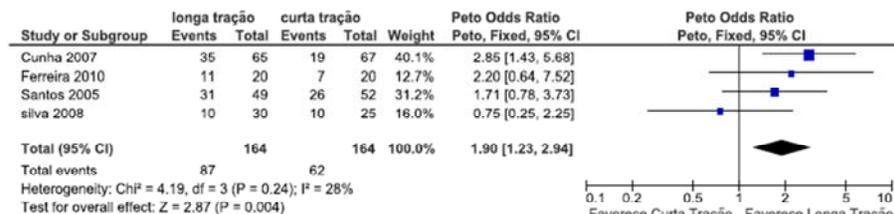


Gráfico 1 – *Forest plot* para dados fictícios de uma meta-análise que avalia os efeitos da aplicação de ligaduras de curta e longa tração em relação às taxas de cicatrização nas úlceras de perna de etiologia venosa

Assim e de acordo com os dados expostos no Gráfico 1 podemos notar que o intervalo de confiança associado ao estudo de Ferreira (2010)* e Santos (2005)* contém o valor 1, pelo que podemos inferir que o seu respetivo *OR* é “não significativo”. Por outro lado, o estudo de Silva (2008)* apresenta um efeito de tratamento que favorece a curta tração porque, como podemos observar, encontra-se à esquerda da linha vertical, pelo que os resultados favorecem o grupo de controlo.

Finalmente, o *OR* meta-analítico é representado abaixo do conjunto de linhas horizontais (a negrito), com seu respetivo intervalo de confiança (este também representado por uma linha horizontal). Comumente o *OR* meta-analítico é representado por um losango na maioria dos *softwares*, como no Gráfico 1, para diferenciá-lo dos *odds ratios* associados a cada um dos estudos; porém pode assumir outras representações dependendo do *software* utilizado. É ainda relevante notar que o intervalo de confiança do *OR* meta-analítico tem uma amplitude menor que a dos intervalos de confiança individuais, o que se justifica pelo facto de resultar da reunião das informações de todos os estudos considerados.

Em epílogo, e de acordo com o exemplo do Gráfico 1 e como a medida meta-analítica Peto *Odds Ratio* ($OR=1.90$, $IC\ 95\%= 1.23-2.94$; $p = 0.004$) se encontra totalmente à direita da linha vertical em 1, existe um benefício estatisticamente significativo; neste caso, comparando as ligaduras de longa tração com as ligaduras de curta tração para o resultado (*outcome*) em estudo (cicatrização completa da úlcera).

* Relembramos que se tratam de exemplos fictícios.

Assim, podemos inferir que o resultado combinado é significativo e o OR de 1.90 sugere uma grande vantagem da eficácia da ligadura de longa tração sobre a ligadura de curta compressão.

Considerações finais

A meta-análise é uma técnica estatística adequada para combinar resultados provenientes de diferentes estudos primários e cuja utilização, nos últimos anos, acresce de significado na área da saúde pelo elevado grau de recomendação associado aos níveis de evidência que traduz.

Contudo, se por um lado assumimos que estamos perante o maior nível de evidência não podemos conceber a meta-análise como uma parte isolada do que deve ser um processo rigoroso. Nesse sentido, a meta-análise deve imperativamente ser fruto de uma revisão sistemática bem conduzida de acordo com os métodos preconizados, como por exemplo o *CRD Report* publicação do NHS Centre for Reviews and Dissemination, da Universidade de York e/ou o *Cochrane Handbook* da Colaboração Cochrane.

Este artigo descreve aspetos básicos referentes às metodologias de meta-análise, mas existem, ainda, outras técnicas de fulcral ponderação que não foram abordadas ao longo deste trabalho, por exemplo, as análises de subgrupo e meta-regressão que traduzem dois importantes recursos para explorar a heterogeneidade.

Em conclusão, podemos afirmar que as revisões sistemáticas com meta-análise se impõem como instrumento de translação para a prática clínica, porque quando nos encontramos perante uma questão clínica relevante onde não existe consenso dos estudos publicados, ou quando não existe uma comprovação adequada da eficácia de uma intervenção terapêutica, podem trazer relevante evidência científica na tomada de decisões clínicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berwanger, O.; Suzumura E. A.; Buehler, A. M. & Oliveira, J. B. (2007). Como Avaliar Criticamente Revisões Sistemáticas e Metanálises? *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 19(4): 475-480.
- Carneiro, A. (2008). Como avaliar a investigação clínica: O exemplo da avaliação crítica de um ensaio clínico. *J. Port Gastrenterol.*, 15(1): 30-36. ISSN 0872-8178.
- Craig, J. & Smyth, R. (2004). *Prática baseada na evidência: Manual para Enfermeiros*. Loures: Lusociência. ISBN: 972-8383-61-4.
- Dinnes, J.; Deeks, J.; Kirby, J. & Roderick, P. (2005). A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Health Technol Assess*, 9 (12): 1-113.

- Egger, M.; Smith, G. D. & Altman, D. G. (Ed.s) (2001). *Systematic reviews in health care: Meta-analysis in context*. 2ª ed. Londres: BMJ Books.
- Fortin, M-F. (1999). *O Processo de Investigação: Da concepção à realização*. Loures: Lusociência. ISBN: 978-972-8383-10-7.
- Higgins, J. P. T. & Green, S. (2011). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0* [Em linha]. London: The Cochrane Collaboration. [Consult. 10 Maio. 2012]. Disponível em: WWW:<URL:<http://www.cochrane-handbook.org>>.
- Higgins, J. P. T.; Thompson, S. G.; Deeks, J. J. & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327: 557-60.
- Higgins, J. P. T. & Thompson SG. (2002). Quantifying heterogeneity in a metaanalysis. *Stat Med.*, 21: 1539-58.
- Lau, J.; Ioannidis, J. P. & Schmid, C. H. (1998). Summing up evidence: one answer is not always enough. *Lancet*, 351: 123-127.
- Lau, J.; Ioannidis, J. P. & Schmid, C. H. (1997). Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med.*, 127: 820-826.
- Martinez, E. Z. (2007). Metanálise de ensaios clínicos controlados aleatorizados: aspectos quantitativos. *Medicina*; 40 (2): 223-35. Ribeirão Preto.
- Mulrow, C.; Langhorne, P. & Grimshaw, J. (1997). Integrating heterogeneous pieces of evidence in systematic reviews. *Ann Intern Med.*, 127: 989-995.
- Pocinho, M. (2008). Lições de revisão sistemática e metanálise. Disponível em: <http://docentes.ismt.pt/~m_pocinho/Licoes_de_revisao_sistematica_e_metanalise.pdf>. Consultado a 20/02/12.
- Ramalho, A. (2005). *Manual para redacção de estudos e projectos de revisão sistemática com e sem metanálise*. Coimbra: FORMASAU. ISBN 972-8485-54-9.
- Rodrigues, C. & Ziegelmann, P. (2010). Metanálise: um guia prático. *Revista HCPA*. 30(4): 435-446. ISSN: 1983-5485.
- Rodrigues, C. L. (2010). Metanálise: um guia prático. Trabalho de conclusão do bacharelado em estatística. [Em linha] UFRGS. [Consult. 10 Maio. 2012] Disponível em: WWW:<URL:<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/24862/000749617.pdf?sequence=1>>.
- Sousa, M. R. & Ribeiro, A. L. P. (2009). Revisão Sistemática e Meta-análise de Estudos de Diagnóstico e Prognóstico: um Tutorial. *Arq Bras Cardio.*, 92(3): 241-251.

Recebido: 19 de setembro de 2012.

Aceite: 17 de janeiro de 2013.