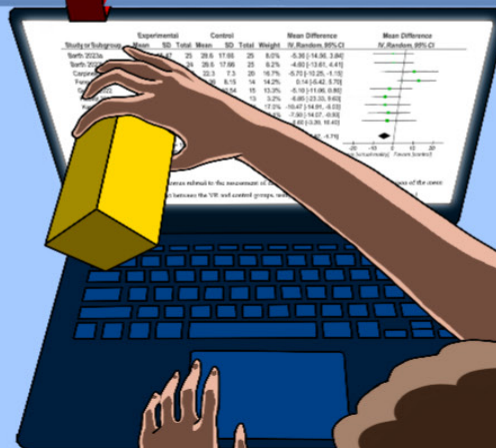


RITA C S OLIVEIRA

META-ANÁLISE:

UMA ABORDAGEM PRÁTICA



RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA
GIOVANA PEREIRA LOBATO BRITO
CECILIA HARUMI MARTINS HATANO
(Organizadoras)

META-ANÁLISE UMA ABORDAGEM PRÁTICA

EDITORA PASCAL
2024

Editor Chefe: Prof. Dr. Patrício Moreira de Araújo Filho

Edição e Diagramação: Eduardo Mendonça Pinheiro

Edição de Arte: Pedro Vitor de Oliveira Almeida

Bibliotecária: Rayssa Cristhália Viana da Silva – CRB-13/904

Revisão: Rita de Cássia Silva de Oliveira

Conselho Editorial

Dr. Aruanã Joaquim Matheus Costa Rodrigues Pinheiro

Dr. Glauber Túlio Fonseca Coelho

Dr^a Priscila Xavier de Araújo

Dr. Othon Carvalho Bastos Filho

Dr^a Luciara Bilhalva Corrêa

Dr^a Luana Martins Cantanhede

Dr^a Sandra Imaculada Moreira Neto

Dr^a Rita de Cássia Silva de Oliveira

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

O48m

Coletânea Meta-Análise: uma abordagem prática / Rita de Cássia Silva de Oliveira, Giovana Pereira Lobato Brito e Cecilia Harumi Martins Hatano (Orgs.). — São Luís: Editora Pascal, 2024.

100 f. : il.: (Meta-Análise; v. 1)

Formato: PDF

Modo de acesso: World Wide Web

ISBN: 978-65-6068-106-4

D.O.I.: 10.29327/5439020

1. Meta-análise. 2. Revisão Sistemática. 3. Saúde. 4. Pesquisa estatística. I. Oliveira, Rita de Cássia Silva de. II. Brito, Giovana Pereira Lobato. III. Hatano, Cecilia Harumi Martins. IV. Título.

CDU: 519.216.3+311.21

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

EPÍGRAFE

Dê instrução ao sábio, e ele se tornará mais sábio ainda; ensine o justo, e ele crescerá na prudência.

Provérbios 9:9

AGRADECIMENTOS

Essa segunda obra é dedicada a Deus que tornou mais uma vez possível a escrita desse material. A Ele toda Honra, Glória e Louvor! Pois só Ele é digno! A minha família, sempre junto comigo, pois para eles não há momento ruim ou bom para estarmos juntos. Aos meus alunos que mais uma vez se empenharam na confecção desse trabalho. Continuo afirmando que, bons professores fazem bons alunos e bons alunos fazem bons professores e continuo agradecendo aos meus alunos a oportunidade de me tornar, cada vez mais, uma boa professora.

APRESENTAÇÃO

Na primeira obra: 'Revisão Sistemática de Literatura: Uma Abordagem prática' percebemos a importância da revisão sistemática na pirâmide de evidências. Nesse segundo material técnico-didático digital ressaltamos a meta-análise como fonte de evidência clara e precisa para embasamento da tomada de decisões em saúde. Os capítulos desse e-book trazem informações sobre cada etapa do processo de construção de uma meta-análise, desde a formulação da pergunta de pesquisa até as implicações práticas de uma revisão meta-analítica. A compreensão desse passo a passo tornará a pesquisa dos artigos primários e compilação dos dados extraídos fidedigna, resultando em um material confiável para saúde baseada em evidências. Dessarte, essa obra digital, fruto das pesquisas dos alunos da Liga Acadêmica de Farmacologia Baseada em Evidências (LAFBE), vem como um manual técnico, examinando as diferentes fases do processo de revisão sistemática de literatura seguida de meta-análise de forma simples e mais didática possível na tentativa de ajudar educadores, graduandos, pós-graduandos, autores, revisores, editores de periódicos e, principalmente, pesquisadores iniciantes que desejam compilar seus resultados de busca, de forma mais pragmática possível, diante da vasta literatura sobre o tema que desejam discorrer, facilitando, assim, seu árduo trabalho científico.

ORGANIZADORAS



Rita de Cássia Silva de Oliveira

Possui graduação em Farmácia-Bioquímica, pelo Centro Universitário do Pará (CESUPA), Mestrado em Ciências Biológicas: Neurociências, pela Universidade Federal do Pará (UFPA), Doutorado em Ciências Farmacêuticas: Toxicologia, pela Universidade de São Paulo (USP) e Pós-doutorado em Educação Médica pela Flórida Christian University - USA (FCU). É professora adjunta na Universidade do Estado do Pará (UEPA). Trabalha com metodologias ativas na educação médica. Tem experiência na área de Bioquímica Humana, Bioquímica de Alimentos, Farmacocinética, Farmacodinâmica, Toxicologia, Epidemiologia, Revisão Sistemática e Meta-Análise. É membro da Associação Brasileira de Educação Médica (ABEM). É coordenadora da Liga Acadêmica de Farmacologia Baseada em Evidências (LAFBE). Atualmente vem desenvolvendo estudos na área da educação médica voltada para o ensino de Farmacologia e Ciências Médicas.

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5943934422301906>.



Giovana Pereira Lobato Brito

Discente do segundo ano de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA). Diretora de pesquisa da Liga Acadêmica de Farmacologia Baseada em Evidências (LAFBE). Diretora de extensão na Liga Acadêmica de Oncologia do Pará (LAOPA). Bolsista voluntária PIPIC/CNPq 2023/2024.

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9094718018524839>

ORGANIZADORAS



Cecilia Harumi Martins Hatano

Discente do sexto semestre do curso de Medicina na Universidade do Estado do Pará. Ex-diretora de Marketing da Liga Acadêmica de Farmacologia Baseada em Evidências (LAFBE) (2023). Atual diretora de Pesquisa da Liga Acadêmica de Farmacologia Baseada em Evidências (LAFBE) (2024). Membro do Projeto de Extensão Universitária Multiprofissional Núcleo de Atenção ao Idoso, da Universidade do Estado do Pará (NAIUEPA) (2024-2025).

Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/7618499884977355>.

AUTORES

ALLANA KARINE GATINHO GARCIA

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8965070237801668>

ANA BEATRIZ DIAS SILVA

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3062411381710241>

FELIPE LIMA JACOB

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9078267791047629>

ISABELA DE NAZARÉ TAVARES CARDOSO SOUZA

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1270323560709768>

LAÍSE MARIA BARBOSA AMARAL

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4457026081815939>

LUIGI CHERMONT BERNI

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3241494690234504>

LUMA BEATRIZ CAVALCANTE LOPES

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1847199417364550>

MARIA ELISA LEITE ARAÚJO

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

Currículo lattes: <http://lattes.cnpq.br/7026737590937788>

MILENE DA SILVA ALBUQUERQUE

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/7110900047276268>

AUTORES

PAOLA CAROLINA SANTOS FOINKINOS

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/2562081899145453>

RAFAEL LOBATO MACHADO

Médico formado pela Universidade do Estado do Pará (UEPA).

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2688527967007782>

SUZANA GOMES DE OLIVEIRA

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/3376386060515496>

SUMÁRIO

CAPÍTULO 114

Introduzindo Meta-Análise

Giovana Pereira Lobato Brito

Maria Elisa Leite Araújo

Paola Carolina Santos Foinkinos

Suzana Gomes De Oliveira

Rita De Cássia Silva De Oliveira

doi: [10.29327/5439020.1-1](https://doi.org/10.29327/5439020.1-1)

CAPÍTULO 2.....17

Formulando a Pergunta de Pesquisa

Felipe Lima Jacob

Rafael Lobato Machado

Laíse Maria Barbosa Amaral

Giovana Pereira Lobato Brito

Rita De Cássia Silva De Oliveira

doi: [10.29327/5439020.1-2](https://doi.org/10.29327/5439020.1-2)

CAPÍTULO 3.....23

Compreendendo a Revisão Sistemática

Allana Karine Gatinho Garcia

Giovana Pereira Lobato Brito

Luigi Chermont Berni

Milene Da Silva Albuquerque

Rita De Cássia Silva De Oliveira

doi: [10.29327/5439020.1-3](https://doi.org/10.29327/5439020.1-3)

CAPÍTULO 437

A Coleta de Dados

Ana Beatriz Dias Silva

Cecília Harumi Martins Hatano

Isabela De Nazaré Tavares Cardoso Souza

Luma Beatriz Cavalcante Lopes

Rita De Cássia Silva De Oliveira

doi: [10.29327/5439020.1-4](https://doi.org/10.29327/5439020.1-4)

| | |
|--|-----------|
| CAPÍTULO 5..... | 42 |
| Avaliação da Qualidade e do Risco de Viés dos Estudos Incluídos na Meta-Análise | |
| <i>Maria Elisa Leite Araújo</i> | |
| <i>Paola Carolina Santos Foinkinos</i> | |
| <i>Suzana Gomes De Oliveira</i> | |
| <i>Rita De Cássia Silva De Oliveira</i> | |
| doi: 10.29327/5439020.1-5 | |
| CAPÍTULO 6..... | 57 |
| Análise Estatística | |
| <i>Felipe Lima Jacob</i> | |
| <i>Rafael Lobato Machado</i> | |
| <i>Laíse Maria Barbosa Amaral</i> | |
| <i>Giovana Pereira Lobato Brito</i> | |
| <i>Rita De Cássia Silva De Oliveira</i> | |
| doi: 10.29327/5439020.1-6 | |
| CAPÍTULO 7..... | 64 |
| Interpretação dos Resultados Estatísticos | |
| <i>Allana Karine Gatinho Garcia</i> | |
| <i>Giovana Pereira Lobato Brito</i> | |
| <i>Luigi Chermont Berni</i> | |
| <i>Milene Da Silva Albuquerque</i> | |
| <i>Rita De Cássia Silva De Oliveira</i> | |
| doi: 10.29327/5439020.1-7 | |
| CAPÍTULO 8 | 70 |
| Exploração do Viés de Publicação e Sensibilidade | |
| <i>Ana Beatriz Dias Silva</i> | |
| <i>Cecília Harumi Martins Hatano</i> | |
| <i>Isabela De Nazaré Tavares Cardoso Souza</i> | |
| <i>Luma Beatriz Cavalcante Lopes</i> | |
| <i>Rita De Cássia Silva De Oliveira</i> | |
| doi: 10.29327/5439020.1-8 | |
| CAPÍTULO 9..... | 73 |
| Sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) | |
| <i>Felipe Lima Jacob</i> | |
| <i>Rafael Lobato Machado</i> | |
| <i>Laíse Maria Barbosa Amaral</i> | |

Giovana Pereira Lobato Brito
Rita De Cássia Silva De Oliveira
doi: [10.29327/5439020.1-9](https://doi.org/10.29327/5439020.1-9)

CAPÍTULO 10.....77

Apresentação dos Resultados

Maria Elisa Leite Araújo
Paola Carolina Santos Foinkinos
Suzana Gomes De Oliveira
Rita De Cássia Silva De Oliveira
doi: [10.29327/5439020.1-10](https://doi.org/10.29327/5439020.1-10)

CAPÍTULO 11.....83

Discussão e Implicações Práticas

Felipe Lima Jacob
Rafael Lobato Machado
Laíse Maria Barbosa Amaral
Giovana Pereira Lobato Brito
Rita De Cássia Silva De Oliveira
doi: [10.29327/5439020.1-11](https://doi.org/10.29327/5439020.1-11)

CAPÍTULO 1286

Recursos e Ferramentas Úteis Para Elaboração de Uma Meta-Análise

Ana Beatriz Dias Silva
Cecília Harumi Martins Hatano
Isabela De Nazaré Tavares Cardoso Souza
Luma Beatriz Cavalcante Lopes
Rita De Cássia Silva De Oliveira
doi: [10.29327/5439020.1-12](https://doi.org/10.29327/5439020.1-12)

CAPÍTULO 1388

Guia Passo a Passo Simplificado Para Escrever Uma Meta-Análise

Allana Karine Gatinho Garcia
Luigi Chermont Berni
Milene Da Silva Albuquerque
Giovana Pereira Lobato Brito
Rita De Cássia Silva De Oliveira
doi: [10.29327/5439020.1-13](https://doi.org/10.29327/5439020.1-13)

INTRODUZINDO META-ANÁLISE

Giovana Pereira Lobato Brito
Maria Elisa Leite Araújo
Paola Carolina Santos Foinkinos
Suzana Gomes De Oliveira
Rita De Cássia Silva De Oliveira

01

1. Definição e Propósito da Meta-Análise

A pesquisa é um dos pilares na aquisição e formação de conhecimento. Entretanto, por vezes encontram-se dificuldades de sumarizar e reunir informações colhidas em diferentes modelos de pesquisas.

Uma revisão estruturada que busque identificar, analisar, avaliar criticamente e sintetizar as evidências disponíveis sobre determinado assunto deve ser sistematizada para que todos os processos da pesquisa sejam fidedignos. Desse modo, a meta-análise é uma forma sistemática e estatística de analisar os dados colhidos em dois ou mais estudos independentes para compor a pesquisa, os quais podem estar relacionados ou não com a mesma pergunta de pesquisa. Assim, os resultados desses variados estudos são combinados, resumindo resultados que reproduzem o todo avaliado.

O principal propósito de uma pesquisa sistemática com meta-análise é compilar diferentes dados coletados a partir de pesquisas individuais, utilizando metodologia sistematizada confiável, para melhor análise e aquisição de conhecimento em determinado assunto de interesse.

2. História e evolução da meta-análise na pesquisa

A pesquisa científica é fundamental para busca, análise, integração e produção de novos conhecimentos em diversos campos de aprendizagem, fato este é que houve uma evolução do uso de pesquisas envolvendo a área da saúde.

Desse modo, houve uma evolução do processo de produção científica, exemplo disso são as diversas tentativas de combinar estatisticamente resultados de outras pesquisas independentes desde o início do século XX. Em 1904, o estatístico britânico Karl Pearson realizou a combinação dos dados estatísticos de cinco estudos diferentes para compreender o resultado preventivo de inoculações contra febre entérica.

Já em 1931 e 1932, Tippet e Fisher estabeleceram métodos para combinar os valores p na análise estatística. Na década de 1970, a meta-análise se estendeu para o campo das ciências sociais, sendo usada em pesquisas na área educacional. Entretanto, somente em 1976 que o termo 'meta-análise' foi empregado pela primeira vez pelo psicólogo Gene Glass no artigo "Primary, secondary and metaanalysis of research", em que combinou estatisticamente resultados de pesquisas diferentes, atribuindo a análise quantitativa. Nos anos de 1980, a meta-análise passou a ser mais utilizada na área médica, principalmente para o tratamento de doenças do coração e câncer.

Na década de 1990, a Saúde Baseada em Evidências (SBE) realizou mudanças na prática clínica, implementando métodos mais rigorosos na área científica, em que as decisões começaram a ser embasadas em evidências mais comprovadas e com maior efetividade, segurança e eficácia. Com isso, houve a união entre a pesquisa científica de alta qualidade e a prática clínica, tendo a meta-análise como método imprescindível para alcançar esse alto nível de evidência nas pesquisas científicas e tomada de decisão clínica.

Em 1993, a organização internacional *Cochrane Collaboration* foi fundada por um grupo de epidemiologistas, médicos e outros profissionais de saúde, com o objetivo de produzir e divulgar revisões sistemáticas, visando auxiliar profissionais a tomarem decisões em suas áreas de atuação em saúde baseados em informações de boa qualidade. Desde a sua

criação, esse centro cresceu e se espalhou por diversos países na Europa, África, América do Norte e Latina, sendo que, no Brasil, foi inaugurado em 1996 na cidade de São Paulo, o que contribuiu fortemente para a produção científica no país. A partir disso, foi realizado o desenvolvimento de pesquisas científicas envolvendo a meta-análise de forma mais frequente no país, com o principal objetivo de integrar e sistematizar as informações com a utilização de técnicas estatísticas, o que torna a pesquisa mais precisa e coesa.

3. O que é necessário para realização de uma boa meta-análise?

Em suma, para realização de uma boa meta-análise que apoie a saúde baseada em evidências é necessária uma boa pergunta de pesquisa, que surja de uma questão ou situação clínica proeminente de interesse para comunidade científica. Uma boa questão de pesquisa orientará os pesquisadores nos próximos passos da revisão de literatura de modo sistemático e definirá qual a abordagem estatística que será empregada, a partir dos estudos selecionados. A seguir, o próximo passo é descobrir a melhor evidência científica para responder à pergunta de pesquisa. Nessa etapa, serão selecionados os estudos ou artigos primários que comporão a revisão sistemática. Para efetivação da busca por estudos, serão consultadas diferentes bases de dados, como Cochrane, PubMed, EMBASE, Web of Science, LILACS, SCOPUS, etc, e, até mesmo, literatura cinzenta, como trabalhos de conclusão de curso, dissertações, teses, capítulos de livros, ebooks, etc, para que nenhum estudo fuja a avaliação sistemática em busca da resposta à pergunta de pesquisa. Na próxima etapa, será realizada uma avaliação do risco de viés desses estudos e da qualidade metodológica dos mesmos, que é essencial para destacar a relevância dessas evidências primárias. Finalizando o passo a passo, uma avaliação crítica dos estudos selecionados em relação a proximidade com a verdade, ao impacto ou tamanho do efeito e aplicabilidade na prática clínica também é realizada, bem como, uma análise estatística dos estudos, onde o melhor modelo estatístico para avaliação dos estudos é selecionado de acordo com os tipos de estudos incluídos na revisão, comparando semelhanças e diferenças entre esses estudos a fim de se chegar a uma resposta coerente a pergunta de pesquisa clínica. Após a interpretação dos resultados, a pergunta inicial de pesquisa pode ser finalmente respondida.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_elaboracao_revisao_sistemática_meta-analise.pdf ISBN 978-65-5993-021-0. Acesso em: 03/04/2024.
2. Rodrigues CL. Meta-análise: um guia prático. Porto Alegre. Trabalho de conclusão de curso [Graduação em Estatística] - Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/24862>. Acesso em: 03/04/2024.
3. Lovatto PA, Lehnen CR, Andretta I, Carvalho AD, Hauschild L. Meta-análise em pesquisas científicas - enfoque em metodologias. R. Bras. Zootec. 2007; 36:285-294.
4. Pereira RS, Santos IC, Oliveira KDS, Leão NCA. Meta-análise como instrumento de pesquisa: Uma revisão sistemática dos estudos bibliométricos em Administração. R. Adm. Mackenzie; 2019;20(5). doi:10.1590/1678-6971/eRAMG190186.
5. El Dib R. Como interpretar uma meta-análise? J Vasc Bras. 2022; 21:e20220043. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.202200431>
6. Rodrigues CL, Zielgelmann PK. Meta-análise: Um guia prático. Rev HCPA; 2010; 30(4):436-447.

FORMULANDO A PERGUNTA DE PESQUISA

Felipe Lima Jacob
Rafael Lobato Machado
Laíse Maria Barbosa Amaral
Giovana Pereira Lobato Brito
Rita De Cássia Silva De Oliveira

02

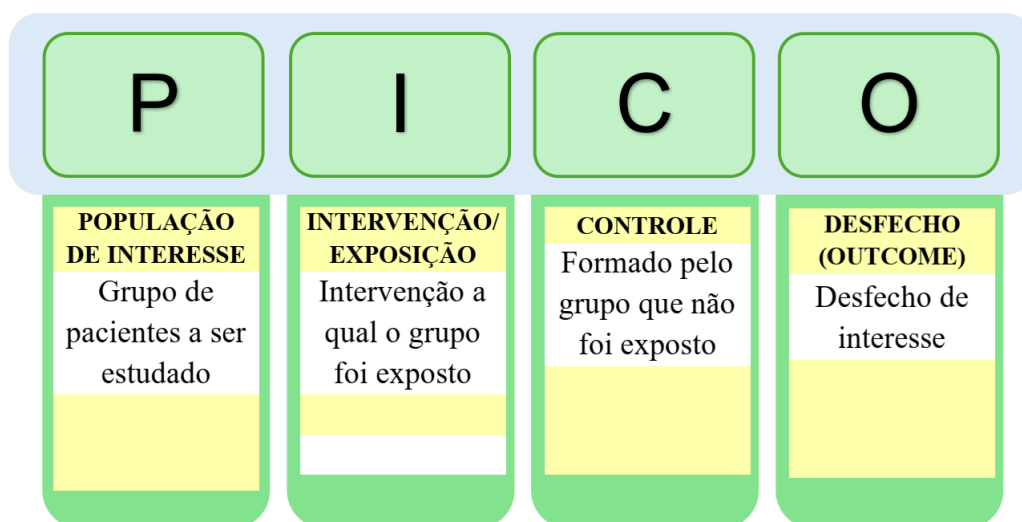
1. Como Formular Uma Pergunta de Pesquisa Específica e Relevante

A elaboração de uma pergunta clara e objetiva é uma etapa fundamental para a construção de um correto protocolo de pesquisa, uma vez que a utilização de termos adequados durante a pesquisa facilita e maximiza o seu alcance. Ademais, essa etapa é essencial para os pesquisadores delimitarem o escopo daquilo que irão produzir e se aprofundar. Ela também é chamada de objeto de estudo ou objeto da pesquisa.

Cabe destacar, ainda, que tal pergunta não se constitui por um elemento imutável, podendo alterar de acordo com a dinâmica e necessidade dos pesquisadores. Não é raro que tal alteração aconteça à medida que novas informações são coletadas.

Como forma de sistematizar e facilitar a elaboração de uma pergunta de uma pesquisa, foi criado o protocolo PICO, por meio do movimento da Prática Baseada em Evidências (PBE), originado na *McMaster University*, no Canadá, e na *University of York*, no Reino Unido, o qual refletia a tendência e as necessidades da Medicina Baseada em Evidências. A PBE sugere que os problemas originados através da prática clínica, sejam eles assistenciais, de ensino, ou de pesquisa, sejam sintetizados no mnemônico PICO, sendo cada letra demonstrada na figura 1 a seguir:

Figura 1: Acrônimo PICO



Fonte: Elaborado pelos autores

Dessa forma, cada letra tem uma proposta específica, podendo ser variável de acordo com os interesses dos pesquisadores:

P - População: Este primeiro elemento se refere ao grupo de pessoas ou ao problema em estudo. Ele leva em consideração as características demográficas, condições médicas e outros aspectos relevantes dos participantes ou da situação que está sendo investigada.

I - Intervenção: Aqui, descreve-se a ação, tratamento ou exposição que está sendo analisada na pesquisa. Pode ser um medicamento, procedimento médico, terapia comportamental, ou qualquer outra intervenção que está sendo estudada.

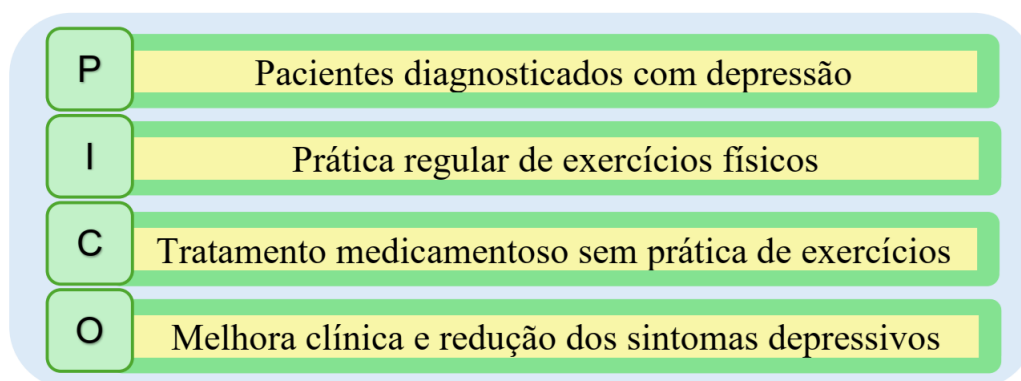
C - Controle: Esta parte indica o grupo de comparação ou alternativa à intervenção examinada, muito utilizada em estudos de coorte. Ainda que nem todas as perguntas de pesquisa exijam um comparador, quando relevante, este componente ajuda a de-

terminar a eficácia ou superioridade da intervenção em relação a outras opções.

O – Desfecho (outcome): Refere-se aos efeitos ou desfechos que serão medidos na pesquisa. Esses resultados podem ser clínicos (como melhora da saúde, redução de sintomas etc.), psicológicos (como qualidade de vida, bem-estar emocional etc.), ou outros resultados importantes para a questão de pesquisa.

Abaixo, ilustramos nas figuras 2 e 3 como o protocolo PICO pode ser utilizado de diferentes formas.

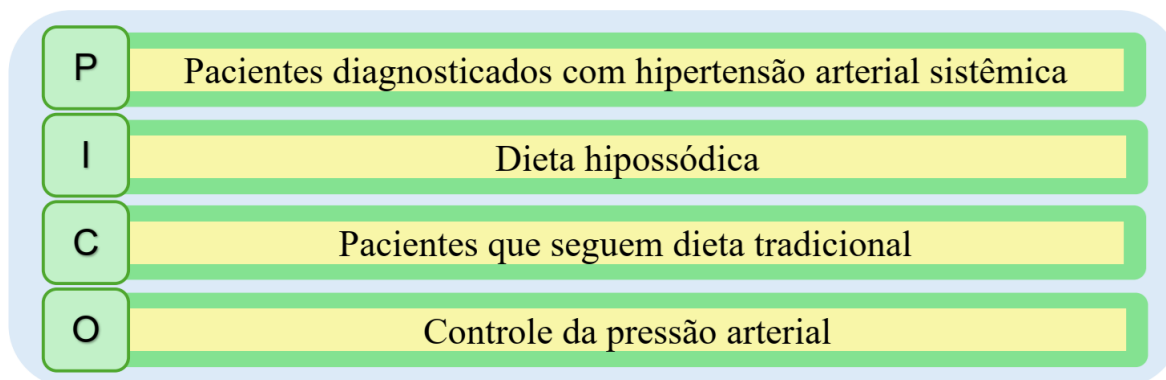
Figura 2: Detalhamento PICO em exemplo 1:



Fonte: Elaborado pelos autores

Assim, a pergunta da pesquisa pode ser: “Qual é o efeito da prática regular de exercícios físicos na redução dos sintomas depressivos em pacientes em tratamento medicamentoso para depressão?”

Figura 3: Detalhamento PICO em exemplo 2



Fonte: Elaborado pelos autores

Com este exemplo, a pergunta da pesquisa seria: “Qual é o impacto da dieta hipossódica na redução da pressão arterial em pacientes com hipertensão arterial sistêmica?”

Vale salientar que é imprescindível se certificar de que não existe um estudo prévio que responda à pergunta escolhida, além de verificar a existência de pesquisas primárias que possam ser incluídas no novo estudo em construção.

A leitura de textos científicos também pode provocar a formulação de novas perguntas. Por isso, uma pesquisa bem planejada e elaborada de forma correta responde à pergunta inicial, porém incita novos questionamentos.

Existem variações do protocolo PICO, como as estratégias PIRO e PECO. Em se tratando de questões de pesquisa de estudos de acurácia diagnóstica, adapta-se para o acrônimo PIRO, que se refere às seguintes características:

P - População: Diferentes populações propiciam diferentes desempenhos de testes diagnósticos, os quais também variam com a abrangência da doença e com a interpretação dos resultados. Deve-se definir as variáveis: condição clínica, estágio da doença, grupo populacional, além de determinar se tal patologia depende de elementos epidemiológicos como idade, sexo, raça, condições socioeducacionais e em qual contexto está inserida (cirúrgico, hospitalar ou comunitário).

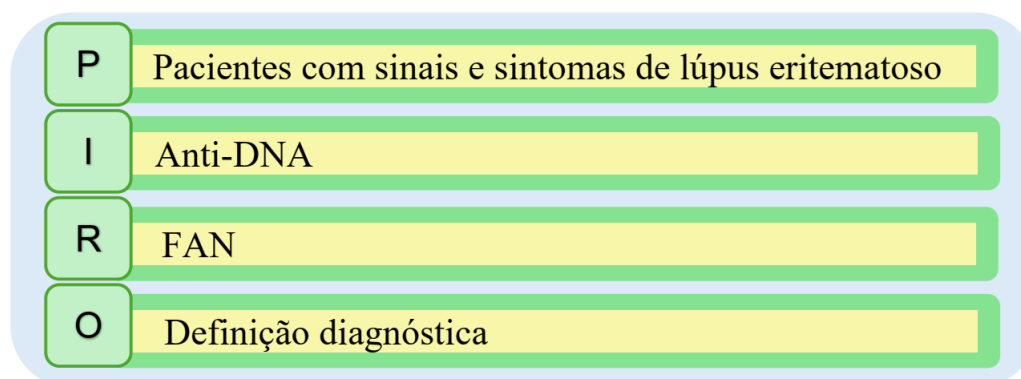
I – Teste índice (*index test*): Teste que terá seu desempenho investigado. É possível propor um novo teste diagnóstico para atuar no rastreamento de uma patologia, é factível inclusive adicioná-lo ao padrão de referência já utilizado e até mesmo substituir tal padrão, como forma de aumentar a acurácia.

R - Padrão de referência (*reference standard*): O equivalente do “controle” descrito no acrônimo PICO. Utiliza-se na comparação com o teste índice. Pode envolver mais de um teste.

O – Desfecho (outcome): Depende da intenção do teste. Avalia o impacto da ferramenta diagnóstica em desfechos que atuam na condição clínica do paciente.

A figura 4 detalha o acrônimo PIRO.

Figura 4: Detalhamento PIRO



Exemplo de pergunta de pesquisa de estudos de testes diagnósticos, a partir da estratégia PIRO:

O método Anti-DNA define o diagnóstico de pacientes com sinais e sintomas de lúpus eritematoso sistêmico comparado com FAN?

Já nos estudos de avaliação de risco ou prognóstico, substitui-se a letra “I” do acrônimo PICO pela letra “E”, que sugere exposição, indicando a estratégia PECO. Algumas literaturas propõem o acrônimo PICOS, no qual a letra “S” refere-se ao desenho de estudo, em inglês *study design*. Há ainda autores que recomendam um quarto acrônimo, denominado PICOT, no qual a letra “T” expõe o período de seguimento, *timeframe*.

P – População: Grupo de interesse e suas características relevantes de cenário e condições clínicas

E – Exposição: Análogo ao item “intervenção”. Deve-se incluir parâmetros para sua aferição, além de dose ou quantidade da exposição.

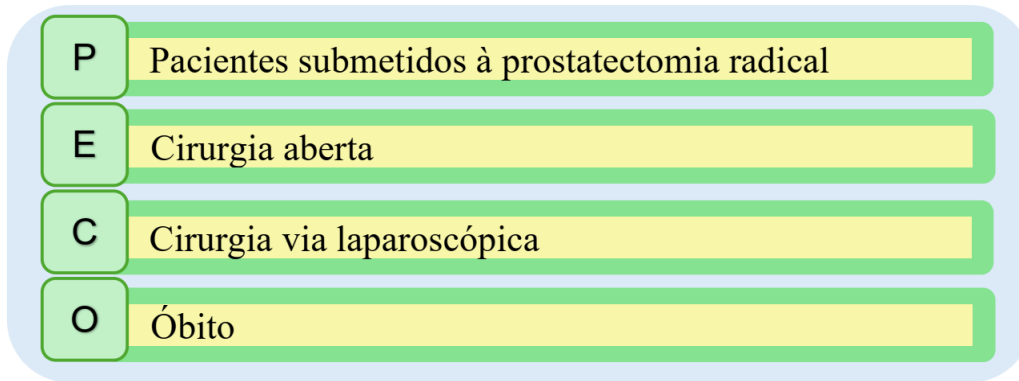
C – Controle: Comparação com população similar que não foi exposta ao “fator de exposição”.

O – Desfecho (outcome): Refere-se ao desfecho clínico. Aqui descreve-se características como mortalidade, morbidade, qualidade de vida, dentre outros resultados rele-

vantes para o prognóstico e risco.

A figura 5 detalha o acrônimo PECO.

Figura 5: Detalhamento PECO



Exemplo de pergunta de pesquisa de estudos de estudos observacionais usando a estratégia PECO:

Qual a incidência de óbitos em pacientes submetidos à prostatectomia radical por cirurgia aberta em relação aos que realizam via laparoscópica?

2. Identificação de itens-chave fundamentais na formulação da pergunta

Há alguns itens-chave que norteiam os requisitos para seleção de estudos de revisão sistemática e fazem parte da elaboração de uma pergunta de pesquisa relevante e bem definida. A partir da estratégia PICO é possível iniciar tal formulação, porém é preciso atentar-se para variações de cada um dos elementos de acordo com a revisão produzida.

Exemplo: Uma revisão pretende avaliar variados tratamentos para um determinado estágio de lúpus eritematoso sistêmico, enquanto outra revisão visa a avaliação de apenas um medicamento em qualquer estágio do lúpus eritematoso sistêmico.

Quatro são os itens-chave e norteadores da descrição do método de uma revisão: participantes, intervenções, desfechos clínicos e tipo de estudo. Deve-se detalhar o estágio da doença e o método de diagnóstico ao se referir aos participantes da pesquisa. Além disso, é necessário deixar claro quais intervenções serão analisadas e explicitar as variáveis de efetividade e segurança que são utilizadas como ferramentas para determinar a eficácia no desfecho daquela intervenção. Por último, destaca-se o tipo de estudo, que responde à pergunta de pesquisa e que deve apresentar a menor possibilidade de vieses.

Ao definir esses itens, é imprescindível utilizá-los no sentido mais amplo.

Exemplo: Para o tipo de intervenção, escolheu-se um corticosteroide. Recomenda-se apenas citar o medicamento, não sendo necessário informar a dosagem, tempo de terapêutica e associações medicamentosas, visto que isso pode restringir o rastreamento de conhecimentos sobre o assunto.

O uso da estratégia PICO ou suas variações, PIRO e PECO, podem auxiliar na construção de uma boa pergunta de pesquisa, o que facilitará a busca adequada nas inúmeras bases de dados e assim obter estudos primários consistentes para realização de forma sis-

tematizada de uma revisão de literatura com meta-análise e garantir a tomada de decisão coerente na Prática Baseada em Evidências.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] – Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos de acurácia diagnóstica – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2014.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
4. CASTRO, A. A. Formulação da pergunta de pesquisa. Em: Revisão sistemática com e sem meta-análise. [s.l.] UNIFESP Virtual, 2001. p. 41–47.
5. COOPER, H. M. The problem formulation stage. In: Cooper HM, editor. Integrating research: a guide for literature reviews. Newbury Park: Sage Publications; 1984. p. 19-37.
6. GRAZIOSI, M. E. S.; LIEBANO, R. E.; NAHAS, F. X. Elaboração da pergunta norteadora de pesquisa, 2011. Disponível em: <https://www.unasus.unifesp.br/biblioteca_virtual/esf/1/modulo_cientifico/Unidade_12.pdf>.
7. RICHARDSON, W.S.; WILSON, M.S.; NISHIKAWA, J.; HAYWARD, R.S.A. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. ACP J Club 1995; A12-3. Disponível em: <http://www.cche.net/principles/education_all.asp>
8. SAMPIERI, R. H.; COLLADO, C. F.; LUCIO, P. B. Metodologia de pesquisa. 3. ed. São Paulo: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda., 2006.

COMPREENDENDO A REVISÃO SISTEMÁTICA

Allana Karine Gatinho Garcia
Giovana Pereira Lobato Brito
Luigi Chermont Berni
Milene Da Silva Albuquerque
Rita De Cássia Silva De Oliveira

03

A revisão sistemática é uma abordagem estruturada que visa identificar, analisar, avaliar criticamente e sintetizar, idealmente, toda a evidência disponível sobre um determinado assunto. Destaca-se pela rigidez metodológica exigida em sua realização, visando minimizar vieses ao longo do processo, o que a torna o melhor método para se obter evidências de qualidade. Pode ser categorizada em revisão qualitativa, que utiliza narrativa para sintetizar os resultados, e revisão quantitativa, que emprega métodos estatísticos para essa síntese. Independentemente do tipo, as revisões sistemáticas buscam responder a uma pergunta referente à prática clínica ou sintetizar as evidências disponíveis acerca de determinado tópico.

As revisões sistemáticas qualitativas focam em analisar experiências humanas e fenômenos sociais/culturais, fortalecendo estudos qualitativos em pesquisas clínicas. Já as meta-análises, uma forma de revisão sistemática quantitativa, integram os resultados de estudos para aumentar o poder estatístico, buscando um efeito somado. Ambos os tipos de revisão visam maior precisão e objetividade nos resultados, permitindo correlações entre estudos. No entanto, a qualidade dessas revisões está intimamente ligada à qualidade dos estudos primários, podendo ser introduzidos vieses se estes estiverem presentes nos estudos originais.

Seja qual for o tipo de revisão sistemática realizada, existem seis etapas primordiais que devem ser seguidas com rigor para garantir a qualidade e a confiabilidade do estudo. É altamente recomendável que essas etapas sejam conduzidas de modo criterioso e preferencialmente por dois ou mais pesquisadores, o que ajuda a minimizar o risco de viés e aumenta a precisão dos resultados.

- Definição da pergunta de pesquisa: Pode ser feita utilizando-se a estratégia PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e *Outcomes*/desfecho);
- Pesquisa dos estudos existentes: Deve ser feita utilizando-se uma estratégia de busca construída com a maior quantidade de sinônimos possíveis, para aumentar o poder de busca, em diversas bases de dados e literatura cinza;
- Seleção dos estudos: Deve ser feita por pelo menos dois pesquisadores, que devem fazer a análise inicial e depois a leitura completa dos estudos, obedecendo critérios pré-estabelecidos de elegibilidade;
- Avaliação do risco de viés: Deve ser feita de acordo com o desenho dos estudos incluídos na revisão e várias ferramentas metodológicas podem ser utilizadas;
- Extração e síntese do conteúdo;
- Construção dos resultados e conclusões.
- Dito isso, a seguir o passo a passo dos itens que compõem a revisão sistemática:

1. A pergunta de pesquisa

A pergunta de pesquisa desempenha um papel fundamental na pesquisa científica, atuando como o ponto central que orienta e define o escopo do estudo. Uma pergunta de pesquisa bem formulada não apenas delimita a área de foco do trabalho, mas também estabelece uma base sólida para a definição de metas e objetivos claros e coerentes. Ela serve como um guia estratégico que direciona todas as fases do processo investigativo, desde a seleção das metodologias e técnicas de coleta de dados até as escolhas relacionadas à

amostragem. Além disso, a pergunta de pesquisa é um elemento dinâmico e flexível, capaz de ser ajustada e refinada conforme o estudo avança e novas informações emergem.

Para garantir a confiabilidade da pesquisa e uma ampla gama de fontes relevantes, são recomendadas diretrizes específicas, como a estratégia PICO da Prática Baseada em Evidências (PBE). Esse modelo, amplamente utilizado, ajuda na formulação de questões clínicas, sobretudo para fins terapêuticos, mas também abrange indagações quanto a prognósticos e diagnósticos. Nesse sentido, na estratégia PICO, cada letra representa um componente essencial para a questão abordada na pesquisa, facilitando a estruturação da pergunta e a busca de referências bibliográficas (Tabela 1).

Tabela 1. Acrônimo PICO para elaboração da pergunta de pesquisa.

| | | |
|----------|---------------------------|--|
| P | População | Determina-se a população específica que será abordada, suas características e suas particularidades demográficas. Ex: Mulheres com Síndrome do Ovário Policístico (SOP). |
| I | Intervenção | Definem-se os fatores de exposição ou de intervenção aos quais aquela população será submetida. Ex: Realização de atividade física 3 vezes por semana. |
| C | Comparação | Estabelece-se o grupo controle, ou seja, aquele em que não é aplicada a intervenção. Ex: Mulheres com SOP, sem mudança de hábitos. |
| O | Outcome (desfecho) | Define-se o resultado esperado a partir da intervenção, seja positivo ou negativo, tais como melhora/piora da qualidade de vida ou dor, prognóstico clínico, complicações, óbitos e recuperação. Ex: Melhora na saúde mental. |

Fonte: Elaborado pelos autores.

Assim, utilizando os exemplos fornecidos na tabela, a pergunta da revisão sistemática poderia ser: “A realização de atividades físicas causa melhora da saúde mental em mulheres com Síndrome do Ovário Policístico?”

2. Bases de registro de protocolos de revisão sistemática

Um mecanismo fundamental para garantir a reprodutibilidade e a transparência no processo científico é o registro dos protocolos de pesquisa em repositórios de acesso público. As bases de registros prospectivos de protocolos de revisões sistemáticas e meta-análises são plataformas onde os pesquisadores submetem seus planos de estudo para tornar sua metodologia transparente e acessível. Isso ajuda a garantir a solidez do estudo, pois as plataformas têm critérios de elegibilidade rigorosos. Além de evitar duplicações de publicações, em um mesmo período, sobre o mesmo tema, o registro em bases de dados promove a avaliação da qualidade dos resultados e aumenta a reprodutibilidade. Este processo faz parte dos *checklists Preferred Reporting Items for Systematic reviews and MetaAnalyses* (PRISMA 2020), e *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* (AMSTAR), aumentando a confiabilidade dos resultados da revisão. O registro prospectivo de protocolos de revisão é cada vez mais exigido por periódicos de saúde renomados.

O PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews), desenvolvido em 2011, é uma base internacional e gratuita de registro prospectivo de protocolos

para revisões sistemáticas em saúde. Ele promove a padronização da metodologia e previne trabalhos redundantes, exigindo um protocolo específico para aprovação. O registro no PROSPERO envolve fornecer informações essenciais sobre o desenho e condução do estudo para acessibilidade na base de dados. Para submeter o planejamento do trabalho, devem ser obedecidos os seguintes critérios de inclusão:

- Avaliar na revisão sistemática: saúde pública, intervenções, acurácia de métodos diagnósticos, metodologia de estudos, epidemiologia ou serviços de saúde;
- Obter o protocolo completo antes do registro (a plataforma pode remover o número de cadastro caso sejam dadas informações incorretas);
- Submeter antes de começar a extração de dados;
- Submeter em inglês (mas as estratégias e protocolos de busca anexados a um registro podem estar em qualquer idioma).

A base PROSPERO está disponível na língua inglesa e, para registrar o trabalho, deve-se acessar o site <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/> e fornecer todos os dados solicitados. Durante o curso da pesquisa, o *status* deve ser constantemente atualizado (deve ser informado se o estudo está em progresso, se foi publicado ou descontinuado).

Além da PROSPERO, outras plataformas de registro têm surgido para aprimorar a reprodutibilidade das pesquisas científicas. A *Open Science Framework* (OSF Registres) e vários periódicos de acesso aberto oferecem a possibilidade de pré-registro de protocolos de pesquisa de diversas naturezas, incluindo revisões de literatura sistemática e meta-análises. Essas iniciativas visam aumentar a transparência e a rigorosidade científica, permitindo que os pesquisadores registrem e compartilhem seus planos de pesquisa antes da execução dos estudos.

Essa iniciativa tem crescido entre os pesquisadores e cada vez mais o número de registro durante submissão do manuscrito em plataformas como PROSPERO e OSF Registres tem sido solicitado. Essa prática não apenas fortalece a integridade da pesquisa, mas também facilita a reprodução e a avaliação crítica dos estudos, contribuindo para a construção de um corpo de conhecimento mais sólido e confiável.

3. Busca em base de dados

As bases de dados são arcabouços digitais que reúnem o conteúdo de várias revistas científicas, oferecendo acesso a milhões de artigos e facilitando a consulta a múltiplas revistas científicas simultaneamente, por meio de diversas ferramentas de busca que garantam a reprodução fácil e objetiva das pesquisas. No contexto brasileiro, as principais bases utilizadas em revisões sistemáticas biomédicas incluem o *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), a *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS), a *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), que é a parte principal do PubMed.

Para começar a explorar as bases de dados, inicialmente, é importante analisar a pergunta da pesquisa para encontrar seus termos centrais, para então transformá-los em descritores, que são termos universais capazes de descrever um assunto com precisão e utilizados para aprimorar a busca nas mais diversas bases de dados. O site dos descritores em ciências da saúde e *medical subject headings* (DeCS/MeSH) (<https://decs.bvsalud.org/>), possibilita que os pesquisadores busquem termos específicos para facilitar suas buscas em bases de dados.

Além da definição dos descritores, outra forma de aprimorar a busca em bases de dados é o emprego dos operadores booleanos, utilizados para ligar e combinar os descritores. São eles: AND, OR, NOT, NEAR e SAME (sendo os dois últimos pouco utilizados e não aceitos em algumas plataformas). Ao usar os operadores booleanos, podemos informar à plataforma de dados como ela deve interpretar os descritores fornecidos para encontrar melhores resultados (Tabela 2).

Tabela 2. Principais operadores booleanos e suas funções.

| | |
|------------------|---|
| AND (E) | Restringe a pesquisa, fazendo a busca resultar somente em artigos que tratem dos dois assuntos ao mesmo tempo. |
| OR (OU) | Utilizado para agrupar vários descritores que são sinônimos ou temas relacionados, a fim de que a pesquisa resulte em artigos que tratem ou de um, ou de outro descritor para o mesmo tema. |
| NOT (NÃO) | Serve para excluir um termo ou assunto da busca, de modo que a pesquisa não vai trazer nenhum resultado em que conste o descritor precedido por este operador. |

Fonte: Elaborado pelos autores

Por fim, alguns passos devem ser seguidos para a realização de uma boa busca de artigos:

- Definir as bases de dados que serão utilizadas, priorizando bases completas e gratuitas e evitando as específicas;
- Caracterizar a base de dados bibliográfica por meio do uso dos descritores;
- Especificar o assunto e, inicialmente, fazer pesquisas mais amplas para se familiarizar com o tema;
- Delimitar os descritores e os operadores booleanos a serem utilizados;
- Definir o período das publicações e os tipos de estudo a serem pesquisados nas plataformas, por meio do sistema de filtro que elas oferecem.

4. Seleção dos artigos

Na coleta de dados para revisão sistemática, os artigos primários são reunidos e triados com base no título e no resumo. Depois, há a leitura e revisão integral dos textos completos selecionados e uma nova triagem, excluindo os artigos em que, após a leitura completa, notou-se a dissonância com a pergunta de pesquisa. Dessa forma, dos artigos remanescentes, extraem-se os dados condizentes com a pergunta da pesquisa e avalia-se a qualidade deles. Este processo deve ser criterioso para evitar vieses.

Nesse contexto, recomenda-se que no mínimo dois revisores trabalhem de forma independente e, em seguida, discutam suas extrações de dados; se houver discordância, um terceiro revisor pode intermediar. Não existe um número máximo de revisores e os artigos selecionados podem ser revisados por mais revisores, se isso for interessante para a pesquisa.

A seleção de dados deve ser objetiva e alinhada à pergunta central da revisão, considerando critérios de elegibilidade para evitar interpretações subjetivas. Ferramentas como os softwares específicos *Covidence*, *Rayyan* e *DistillerSR* ou planilhas no *Excel* e *Word* podem

auxiliar nesse processo de triagem. Os *softwares* têm como vantagem a automatização do processo, permitindo realizar uma leitura mais dinâmica da bibliografia. Além disso, esses *softwares* reduzem o risco de viés na pesquisa, uma vez que conduzem os revisores nas etapas de elaboração da revisão sistemática, minimizando erros no processo. A principal desvantagem, no entanto, é que alguns dos programas citados não são gratuitos.

5. Análise do risco de viés

Durante o desenvolvimento de uma revisão sistemática, um dos principais pilares é a análise da presença de vieses, os quais podem gerar interpretações tendenciosas e, conseqüentemente, equivocadas dos seus resultados. Nesse sentido, primeiramente, deve-se compreender a definição de viés para conseguir identificá-lo. Viés é um erro sistemático que pode aparecer a partir de comportamentos e de perspectivas dos investigadores dos estudos primários ou autores da revisão, que podem alterar o verdadeiro resultado de uma intervenção, o que compromete a validade e a qualidade das revisões sistemáticas.

Existem diversos tipos de viés, cuja prevalência varia conforme o delineamento do estudo analisado. De modo geral, os vieses mais encontrados são: viés de seleção; viés de desempenho e viés de detecção. O viés de seleção acontece quando existe uma divergência sistemática entre os indivíduos selecionados para os grupos estudados, o que pode afetar a comparabilidade entre os grupos e a generalização dos resultados. Enquanto, o viés de desempenho se refere a forma como os grupos de estudo são administrados e/ou manipulados. Por fim, o viés de detecção ocorre quando há divergências sistemáticas na forma como os resultados são constatados ou verificados, devido a tendências dos avaliadores ou dos seus instrumentos de avaliação.

Para analisar o risco de viés, é fundamental escolher a ferramenta adequada, levando em consideração o desenho do estudo a ser analisado e o seu propósito, visto que não há, atualmente, um instrumento de avaliação capaz de englobar diversos delineamentos de pesquisa.

Para avaliação dos estudos experimentais do tipo ensaio clínico randomizado, geralmente, utiliza-se a ferramenta *Risk of Bias 2 (RoB2)*. Enquanto, para analisar o risco de viés em pesquisas de intervenção não randomizadas, usa-se o *Risk of Bias in Systematic Reviews – I (ROBINS – I)*. Para estudos pré-clínicos, há as ferramentas: A Abordagem Colaborativa para a Meta-Análise e Revisão de Dados Animais provenientes de Estudos Experimentais, do inglês *The Collaborative Approach to MetaAnalysis and Review of Animal Data from Experimental Studies (CAMARADES)* e Ferramenta de Risco de Viés do Centro de Revisão Sistemática para Experimentação em Animais de Laboratório, do inglês *Systematic Review Center for Laboratory animal Experimentation`s Risk of Bias tool (SYRCLE`s RoB tool)*.

Nas análises dos estudos observacionais, como os estudos de coorte e de caso-controle, os instrumentos de avaliação da qualidade metodológica são a escala de *NewCastle*, do inglês *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* e as ferramentas de avaliação crítica do *Joanna Briggs Institute (JBI)*, a qual também pode ser utilizada para estudos observacionais de prevalência e transversais. Nos estudos de diagnóstico, aplica-se a ferramenta Avaliação da Qualidade dos Estudos de Precisão Diagnóstica Incluídos em Revisões Sistemáticas, do inglês *Quality Assessment of Studies of Diagnostic Accuracy Included in Systematic Reviews (QUADAS-2)*. Já nos estudos de prognóstico, opera-se a ferramenta Qualidade em Estudos Prognósticos, do inglês *Quality In Prognosis Studies (QUIPS)*.

Por fim, quando se deseja avaliar o risco de viés em uma revisão de revisões sistemáticas, isto é, uma *umbrella review* ou *overview*, emprega-se a ferramenta Risco de Viés para Revisões Sistemáticas, do inglês *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS). Além disso, há também a Ferramenta de Classificação de Risco de Viés do Programa Nacional de Toxicologia dos EUA, criada pelo *Office of Health Assessment and Translation* (OHAT) para Estudos Humanos e Animais, do inglês *OHAT Risk of Bias Rating Tool for Human and Animal Studies* (OHAT Risk of Bias Tool).

Além das ferramentas de análise do risco de viés e da qualidade metodológica, os revisores devem obter informações de uma ampla gama de fontes de estudos. Isso inclui dados detalhados sobre protocolos das pesquisas, registros de ensaios clínicos, documentos provenientes de agências regulatórias, bem como informações fornecidas por companhias farmacêuticas. A obtenção dessas informações é crucial para garantir uma investigação completa e integral do risco de viés, assegurando que todos os aspectos relevantes sejam considerados.

A avaliação do risco de viés dos estudos que serão incluídos na revisão sistemática deve ser conduzida por dois revisores de forma independente e imparcial. Essa abordagem tem o objetivo de minimizar o risco de julgamentos incorretos, tendenciosos ou influenciados pelo viés pessoal dos próprios autores da revisão sistemática. No caso de discordância entre os revisores, os autores devem esclarecer se a divergência será resolvida por meio de consenso entre eles ou se será necessário recorrer à intervenção de um terceiro avaliador, que terá a responsabilidade de realizar a decisão final sobre a questão.

6. Como estruturar a escrita da sua revisão sistemática?

Checklist PRISMA

O *checklist* PRISMA é uma ferramenta essencial para aprimorar o controle das etapas de elaboração de revisões sistemáticas de literatura e meta-análises. Ele é composto por 7 seções com 27 itens, incluindo subitens, que abordam as partes de um artigo de revisão sistemática. O protocolo PRISMA é de grande relevância, pois auxilia os autores a melhorarem a qualidade e reprodutibilidade das revisões sistemáticas e das meta-análises, facilita o processo de publicação em periódicos, principalmente indexados, e é útil para a avaliação crítica de revisões sistemáticas já publicadas.

Para utilizar o protocolo PRISMA, deve-se conferir o *checklist* durante a redação de cada tópico do artigo, o que confere maior qualidade ao processo, evitando a redação do artigo fora das normas e a necessidade de alterações posteriores. O uso do *checklist* deve ser citado na metodologia do trabalho. O fluxograma deve ser apresentado nos resultados da revisão sistemática. O site PRISMA disponibiliza mais informações sobre o uso do *checklist*, bem como *templates* editáveis, facilitando o processo.

Organização da escrita do texto

Quanto à organização da escrita do texto, a clareza, a reprodutibilidade da metodologia, a exposição objetiva dos resultados e a discussão adequada dos resultados são aspectos importantes. Dessa forma, destacamos a seguir as seções que devem compor um artigo de revisão sistemática e meta-análise:

Título

O título é a parte mais importante do artigo científico. Deve ser informativo e provocativo, chamando a atenção dos possíveis leitores. O conteúdo do título pode incluir a intervenção, o *endpoint* ou desfecho, a população do estudo, o desenho, entre outros elementos. Para revisões, é importante apresentar o trabalho como uma revisão sistemática, o que pode ser feito a partir do uso de um subtítulo ou inserindo essa informação no título principal. O título deve responder ao objetivo principal do trabalho. Além disso, é importante atentar para o tamanho do título: entre 10 e 12 palavras compõem um bom título. Deve-se evitar o uso de palavras desnecessárias, abreviações, ou jargões extremamente técnicos. Siglas apenas se realmente necessário e, principalmente, não utilizar adjetivos como “novo”, “melhorado” ou “validado”.

Introdução

A introdução de um artigo desempenha duas funções principais: apresentar o conhecimento científico já existente sobre o tema do estudo e despertar o interesse dos leitores. Inicialmente, a introdução oferece um panorama do estado atual da pesquisa na área, fornecendo uma visão geral dos conceitos e descobertas relevantes que contextualizam o estudo. Normalmente, a introdução é estruturada utilizando um raciocínio dedutivo, começando com uma discussão de conceitos gerais e contextos amplos e, gradualmente, direcionando o foco para aspectos mais específicos do tema. Este método ajuda a construir uma base sólida para a compreensão do problema de pesquisa, permitindo que o leitor compreenda a evolução do pensamento e as lacunas existentes que o estudo pretende preencher.

Em regra geral, a introdução não deve ser a primeira seção a ser escrita, uma vez que, após a construção dos resultados e discussão do trabalho, fica mais fácil direcionar a escrita da introdução. Porém, isso não é necessariamente uma obrigatoriedade, pois, em se tratando de revisões sistemáticas e meta-análises, onde o registro prospectivo do protocolo da revisão é importantíssimo, há uma certa necessidade de se introduzir o objeto de estudo e, dessa forma, construir primeiramente um pequeno texto introdutório se torna relevante, ainda que depois esse texto seja alterado na versão publicável do manuscrito.

O conteúdo da seção introdução é normalmente dividido em: apresentação do conhecimento científico existente; identificação das lacunas do conhecimento existente; e exposição da pergunta de pesquisa e do objetivo primário do artigo.

Após a contextualização do tema, o autor pode se opor ao conhecimento e hipóteses anteriormente apresentadas, expondo uma perspectiva oposta ou uma limitação da literatura vigente. A justificativa, hipótese ou questão de pesquisa é apresentada em seguida. Para revisões sistemáticas, normalmente utiliza-se somente a justificativa da revisão e questão de pesquisa.

A introdução deve ser breve, não contendo mais de 250-300 palavras, escrita no tempo verbal presente e com parágrafos de tamanho adequado. As referências utilizadas devem ser sempre atualizadas, preferencialmente com estudos dos últimos 5 anos, focando nas referências mais relevantes da área, sem deixar de citar estudos clássicos mais antigos que serviram de base para pesquisas inéditas.

Metodologia

A metodologia é uma parte central do artigo científico, junto com os resultados e a discussão. Ela deve ser a primeira seção escrita, normalmente em tempo verbal no passado, em voz passiva, e ter entre 2 a 3 páginas, mas pode ser condensada e ter entre 1 e 2 páginas. Para organizar os parágrafos, podem ser utilizados tópicos para sinalizar cada assunto, que são preferencialmente organizados de forma cronológica ou lógica. Deve ser escrita de forma clara para ser reproduzida pelos leitores e transmitir credibilidade, devendo também ser adicionada ao registro prospectivo do protocolo de revisões. É um erro comum nas metodologias de revisões sistemáticas incluir itens que seriam mais bem alocados na seção de resultados.

Nessa seção é descrito o tipo de estudo, a pergunta de pesquisa, os protocolos base para construção da pesquisa, as bases de dados, os descritores utilizados com os operadores booleanos, os critérios de inclusão e exclusão, o tipo de estratégia metodológica para avaliação dos riscos de vieses, forma como os artigos primários serão organizados e analisados, o tipo de software para meta-análises utilizado e o número de registro prospectivo do protocolo da revisão. Em caso de dúvidas, é importante consultar o *checklist* PRISMA para verificar qual conteúdo incluir em cada parte da metodologia, adicionando figuras, caso necessário.

Resultados

A seção de resultados de um artigo deve ser clara e concisa, descrevendo os resultados sem a interpretação dos autores. Pode-se utilizar recursos como figuras, tabelas, quadros e gráficos para apresentar os resultados.

O fluxograma é uma figura indispensável em uma revisão sistemática e meta-análise, pois sumariza os resultados das buscas em bases de dados, seleção de estudos e estudos incluídos. Um quadro pode ser utilizado para apresentar os estudos incluídos e seus principais pontos ou características dos estudos. No entanto, é preciso ter cautela ao construir esse quadro para evitar que ele fique muito longo e seja ignorado pelos leitores.

Ao utilizar elementos não textuais, é preciso integrá-los com o restante dos resultados, utilizando frases como “X é visto na tabela/figura Y” ou “conforme mostra a tabela Z”. Esses elementos devem ser compreensíveis por si só, sem nenhuma explicação textual.

A redação dos resultados pode ser organizada de forma cronológica, dedutiva e ajustada de acordo com o grupo de estudo ou experimento. Essa seção deve seguir a organização da metodologia, dando ênfase aos resultados mais importantes no início e partindo para os menos importantes posteriormente.

A seção de resultados pode ser escrita após a metodologia e pode variar entre 1 e 3 páginas. Deve ser escrita preferencialmente em tempo verbal no passado e evitar adjetivos de qualidade, como “curiosamente” ou “de modo interessante”, entre outros.

Discussão

A seção de discussão de um artigo é onde os resultados são interpretados pelos autores, com seus significados e implicações, de maneira contextualizada. Ela costuma ser dividida em três partes: o início, onde se tenta responder à pergunta de pesquisa; o meio, onde a interpretação dos resultados é feita; e o final, com uma conclusão do estudo.

No início da discussão, é necessário ter cuidado para não repetir a seção de resultados e focar apenas nos pontos de maior relevância. O meio da discussão deve mencionar os trabalhos mais relevantes da área do estudo, sem ser muito crítico e sem mostrar o próprio estudo como superior. Para revisões sistemáticas, é interessante comentar se outras revisões sobre o assunto já foram realizadas e, se for o caso, em quais pontos os estudos são similares ou diferentes.

O fim da discussão deve apresentar as implicações da nova evidência gerada e suas possíveis limitações. Por exemplo, revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados são diferentes de acordo com a qualidade dos estudos incluídos, com os riscos de vieses tendo um papel importante na qualidade da evidência gerada e na generalização dos resultados.

A discussão normalmente é escrita partindo do raciocínio indutivo, onde se parte de um conceito ou ponto de vista específico para uma generalização. Essa seção deve ser escrita no presente, preferencialmente com a voz ativa, e normalmente contém de 3 a 4 páginas. As referências bibliográficas são importantes para compor a discussão e devem ser sempre atualizadas, contendo estudos dos últimos 5 anos, a não ser que a temática abordada seja escassa. Nesse caso, estudos com 10 anos, se relevantes, podem ser acrescentados à discussão, além dos estudos clássicos mais antigos que foram base para pesquisas de importância na temática da revisão realizada.

Conclusão

A conclusão de uma revisão sistemática é um sumário breve que destaca os principais resultados, seu significado e suas implicações para a prática clínica ou outros cenários clínicos. Ela não deve trazer citações, contextualizações ou repetições textuais. Deve ser breve, normalmente contendo entre 1 e 2 parágrafos, com as principais mensagens que todo leitor deve lembrar do artigo, focando em responder à pergunta de pesquisa e direcionando futuras pesquisas na área estudada.

Resumo e Palavras-Chave

O resumo, normalmente a última seção a ser redigida em um artigo, é um sumário breve do artigo inteiro e contém todas as suas seções: introdução, metodologia, resultados, discussão e conclusão. Ele é escrito em um único parágrafo, com 150 a 300 palavras, e varia de tamanho conforme as exigências das revistas.

Existem dois tipos principais de resumos: o estruturado, que divide o texto nos tópicos supracitados, e o não estruturado, que apresenta todos os tópicos em um texto corrido. A escolha do tipo de resumo normalmente depende da revista na qual o artigo será submetido.

A introdução do resumo deve ser breve e direta, sem a inclusão de referências bibliográficas. Ela deve finalizar com a apresentação dos objetivos do estudo ou a questão de pesquisa, fornecendo um contexto sucinto para o que será abordado no trabalho. A seção de metodologia deve ser descrita de maneira concisa. Os resultados mais relevantes devem ser apresentados de forma objetiva, incluindo números e significância estatística, se aplicável, para proporcionar uma visão clara dos achados do estudo. A discussão, de maneira geral, pode ser omitida nos resumos; no entanto, se incluída, deve sumarizar o que é mais relevante com base nos resultados apresentados, oferecendo uma visão geral das implicações dos achados. A conclusão responde ao objetivo/pergunta de pesquisa somente com base nos resultados apresentados no resumo.

As palavras-chave devem sempre ser consultadas em dicionários de descritores médicos, como o *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Podem ser escolhidas palavras-chave distintas das contidas no título, para aumentar o poder de busca do artigo em diferentes bases de dados.

7. Publicando o seu artigo de revisão sistemática

Antes de submeter uma revisão sistemática para publicação, é crucial avaliar três medidores fundamentais: Qualis Periódico, Fator de Impacto e Indexadores. O Qualis Periódico, utilizado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), analisa a qualidade dos periódicos com base em indicadores bibliométricos reconhecidos internacionalmente. Ele avalia indiretamente a produção intelectual dos programas de pós-graduação *stricto sensu*, considerando o alcance da circulação dos periódicos (local, nacional ou internacional) e classificando-os em estratos que indicam sua qualidade, desde A1 (o mais elevado) até C (menos significante). O Qualis de um determinado periódico pode ser visualizado pela plataforma sucupira (<https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/veiculoPublicacaoQualis/listaConsultaGeralPeriodicos.jsf>), um sistema de coleta de informações, análises e avaliações a partir de dados fornecidos pela CAPES.

Já o Fator de Impacto, calculado pela *Web of Science*, mede a relevância dos periódicos com base no número médio de citações dos artigos publicados nos dois anos anteriores. Quanto maior o fator de impacto, mais bem avaliado é o periódico.

Não menos importante, os Indexadores, como Embase e Scopus, são excelentes ferramentas bibliométricas para acompanhar, analisar e visualizar pesquisas em saúde, sendo essenciais para a reputação e o alcance dos artigos, proporcionando visibilidade e acessibilidade.

Para escolher a revista adequada, é necessário considerar não apenas o escopo e a relevância temática, mas também a indexação, o Qualis/CAPES e o fator de impacto da revista. Ferramentas online, como Onde publicar CAPES, *Elsevier Journal Finder* e a plataforma Sucupira, podem auxiliar na escolha de um bom periódico, fornecendo informações sobre a classificação Qualis e direcionando o pesquisador sobre revistas que publicaram artigos semelhantes.

Evitar revistas predatórias é crucial, pois nada mais são do que propostas de baixo custo de publicação, com falsas expectativas de divulgação científica, utilizando práticas editoriais duvidosas e falta de transparência nos processos de avaliação e editoração. As revistas predatórias podem comprometer a credibilidade do trabalho.

A adequação do artigo à estrutura da revista também é crucial e deve ser pesquisada previamente. Informações sobre a estrutura requisitada pela revista podem ser encontradas na seção “Informações para os autores” no site da revista. Ademais, é importante considerar as taxas de submissão e publicação, especialmente em revistas de acesso aberto, onde as taxas costumam ser mais caras, uma vez que o artigo ficará online gratuito para os leitores da revista.

Vale ressaltar que as publicações na língua inglesa são mais bem visualizadas e, dessa forma, seria interessante traduzir o texto para o inglês a fim de escolher uma revista de maior alcance. Ainda, algumas revistas internacionais possuem políticas de valores diferenciados para países em desenvolvimento. Dessa forma, é importante saber se a revista internacional pretendida possui políticas de submissão e publicação com valores diferenciados para o Brasil.

8. Análise da qualidade de uma revisão sistemática

O *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR-2) foi atualizado dez anos após sua primeira versão e agora inclui a avaliação de revisões sistemáticas não randomizadas, além de introduzir novos domínios para torná-lo uma ferramenta mais crítica, especialmente para estudos de intervenção em saúde. O *checklist* oferece respostas como “sim”, “parcialmente sim” e “não” para cada item, e para garantir uma classificação de baixo risco de viés, são necessários dois julgamentos concordantes.

A ferramenta AMSTAR-2 visa simplificar as categorias de resposta e incentivar a classificação dos estudos em categorias válidas para análise. Ela foi desenvolvida para ajudar os pesquisadores a aprimorar o método de inclusão e exclusão de artigos em revisões sistemáticas, garantindo uma justificativa adequada para essas decisões. Composta por 16 domínios, o AMSTAR-2 é indicado para revisões que incluem ensaios clínicos randomizados e/ou não randomizados. Sete desses domínios são considerados críticos, pois podem afetar significativamente a qualidade da revisão.

A ferramenta não gera uma pontuação específica, mas fornece uma classificação geral da qualidade metodológica do estudo, podendo ser classificada como alta, moderada, baixa ou criticamente baixa. Para cada domínio, os autores devem consultar o *guideline* da ferramenta AMSTAR-2 para determinar a opção ideal a ser assinalada. Os domínios avaliados estão elencados na tabela 3.

Tabela 3. Domínios da ferramenta AMSTAR-2.

| Domínio | Descrição |
|---------|--|
| 1 | Uso da estratégia PICO na elaboração da metodologia de busca |
| 2 | Registro de protocolo de pesquisa |
| 3 | Justificativa da escolha dos desenhos de estudo incluídos |
| 4 | Uso de estratégias abrangentes para pesquisa da literatura |
| 5 | Seleção de estudos em duplicata |
| 6 | Extração de dados em duplicata |
| 7 | Fornecimento de lista de excluídos com a justificativa da exclusão |
| 8 | Descrição dos estudos incluídos com detalhamento |
| 9 | Uso de técnica satisfatória para avaliação do risco de viés nos estudos individuais incluídos |
| 10 | Informações de financiamento dos estudos incluídos |
| 11 | Uso de métodos apropriados para combinação de resultados estatísticos na meta-análise |
| 12 | Avaliação do impacto potencial do risco de viés dos estudos sobre a meta-análise ou outra maneira de sintetizar evidências |
| 13 | Explicação do risco de viés ao fazer a interpretação e discussão dos resultados. |
| 14 | Explicação satisfatória e discussão de heterogeneidade observada nos resultados |
| 15 | Na realização de síntese quantitativa, demonstrar adequada investigação de viés de publicação e impacto nos resultados |
| 16 | Conflitos de interesses, descrição de fontes de financiamento e administração de potenciais conflitos de interesse |

Fonte: Elaborado pelos autores.

Assim, de acordo com as respostas dadas a cada domínio da ferramenta, a classificação geral baseia-se em pontos fracos em domínios críticos, resultando em classificações como alta, moderada, baixa e criticamente baixa em relação à confiança geral dos resultados da revisão.

Criticamente baixa: Se mais de uma resposta “NÃO” para itens considerados críticos, com ou sem respostas “NÃO” para itens não críticos, aparecer na avaliação da revisão sistemática.

Baixa: Se, pelo menos, uma resposta “NÃO” em um item crítico, com ou sem resposta “NÃO” para itens considerados não críticos, aparecer na avaliação da revisão sistemática;

Moderada: Se mais de uma resposta “NÃO” em itens considerados não críticos aparecer na avaliação da revisão sistemática;

Alta: Se nenhuma ou uma única resposta “NÃO” para um item considerado não crítico aparecer na avaliação da revisão sistemática.

9. Análise do risco de viés de overviews

Artigos primários são a base das revisões sistemáticas, que buscam sintetizar informações de estudos experimentais e/ou observacionais para responder questões de pesquisa. Com o aumento das revisões sistemáticas, surgem também revisões sistemáticas sobre revisões sistemáticas, conhecidas como “*umbrella review*” ou “*overview*”. Essas revisões também exigem avaliação crítica, sendo necessário o desenvolvimento de ferramentas adequadas.

A ferramenta *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS) foi criada para avaliar o risco de viés e a relevância de revisões sistemáticas. Ela é aplicável a quatro tipos de revisões: intervenção, diagnóstico, prognóstico e etiologia, e fornece uma estrutura sistemática para avaliar revisões sistemáticas, ajudando a garantir a qualidade metodológica e a confiabilidade dos resultados.

A avaliação com ROBIS é dividida em três fases, elencadas abaixo:

- **Avaliação da Relevância:** Opcional e baseada na estratégia PICO (Participantes, Intervenções, Comparadores e Outcomes/Resultados) ou em outras estratégias que justifiquem a seleção dos estudos.
- **Identificação de Potenciais Vieses:** Avaliação em quatro domínios: critérios de elegibilidade, identificação e seleção, coleta de dados e avaliação do estudo, e síntese e conclusões. Cada domínio possui questões específicas e as respostas podem variar entre “Sim”, “Provavelmente Sim”, “Provavelmente Não”, “Não” e “Sem Informação”.
- **Avaliação do Risco de Viés Geral:** Os resultados da fase anterior são sintetizados e categorizados como “Preocupação Baixa”, “Preocupação Alta” ou “Preocupação Incerta”. Considera a relevância dos estudos incluídos e a confiabilidade das conclusões.

REFERÊNCIAS

1. Introdução à Análise do Risco de Viés em Revisões Sistemáticas. Santa Catarina: UFSC; 2018 [06 de jul de 2022; 14/04/2024]. <https://guiariscodeviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-1-introducao/>
2. Tipos de Vieses em Estudos Observacionais. Santa Catarina: UFSC; 2018 [06 de jul de 2022; 14/04/2024]. [https://guiariscodeviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-1-introducao/Methodological quality \(risk of bias\) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better?](https://guiariscodeviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-1-introducao/Methodological%20quality%20(risk%20of%20bias)%20assessment%20tools%20for%20primary%20and%20secondary%20medical%20studies%3A%20what%20are%20they%20and%20which%20is%20better%3F) Military Medical Research.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasília-DF). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_fatores_risco_prognostico.pdf. Acesso em: 14/04/2024.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasília-DF). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. 2021. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/phocadownload/diretrizes/20210622_Diretriz_Revisao_Sistemica_2021.pdf. Acesso em: 14/04/2024.
5. Oliveira RCS, Rosa IR, Araújo MEL, Aranha MFAC. Revisão sistemática de literatura: uma abordagem prática. 1. ed. São Luís. Pascal; 2023.

A COLETA DE DADOS

Ana Beatriz Dias Silva

Cecília Harumi Martins Hatano

Isabela De Nazaré Tavares Cardoso Souza

Luma Beatriz Cavalcante Lopes

Rita De Cássia Silva De Oliveira

04

1. Extração de Dados e Padronização do Protocolo de Pesquisa

O processo de extração dos dados, após seleção dos estudos incluídos, segue um protocolo padrão, o qual objetiva uniformizar os conceitos do tema selecionado e deve ser contemplado, de forma independente e, por pelo menos, uma dupla de revisores. Destaca-se, ainda, que a análise deve contemplar todos os documentos referentes aos estudos selecionados, incluindo publicações adicionais resultantes.

A etapa anterior à extração de dados deve contemplar o treinamento dos revisores que participarão da coleta de dados. Nesta etapa, objetiva-se instruir e efetivar o pleno conhecimento dos revisores acerca do protocolo que será utilizado, promovendo treinamento de respostas aos formulários e padronizando o formato das respostas por meio de exemplos práticos.

O protocolo padrão precisa incluir questões relevantes do estudo e deve ser estabelecido previamente. As questões abordadas no protocolo devem ser referentes às características clínicas e metodológicas e à avaliação dos desfechos de interesse da revisão sistemática, possuindo, de preferência, alternativas de escolha e antecipando as possíveis respostas. Sugere-se evitar respostas em branco, permitindo-se a utilização de alternativas, como “não aplicável” e “não relatado”.

Nessa etapa, a interpretação dos dados dos estudos primários pode representar limitação para a meta-análise devido a fatores de confusão ou variáveis de interação. Dessa maneira, é importante o pleno conhecimento acerca do tema e a realização de uma revisão de literatura prévia, em alguns casos até mesmo a consulta com especialistas na área, para identificação dos potenciais fatores de confusão.

A figura 1 revela as variáveis para elaboração de ficha para extração de dados do estudo primário que será meta-analisado.

Figura 1. Variáveis para elaboração de ficha de extração de dados.

| Identificação do estudo |
|---|
| ID do estudo |
| Primeiro autor |
| Ano de publicação |
| Dados bibliográficos (se pertinente) |
| País onde o estudo foi realizado |
| Número do registro do protocolo do estudo |
| Nome das intervenções |
| Tamanho da amostra |
| Duração do estudo |
| Critérios de elegibilidade |
| Financiamento |
| Suporte financeiro de empresa comercial |
| Empresa comercial envolvida |
| Conflitos de interesse |

Desenho do Estudo

Desenho do estudo

Braços do estudo

Randomização

Sigilo de alocação

Cegamento

Análises do Estudo

Intenção da análise

Método de imputação de dados

Características da linha de base

Amostra de base

Tempo de diagnóstico ou duração dos sintomas

Número de mulheres/homens

Etnia (se pertinente)

Média de idade

Média do índice de massa corporal (se pertinente)

Resultados

Coleta de variáveis categóricas e/ou numéricas.

Medidas sumárias do desempenho do teste índice

Limiares de positividade

Dados necessários para preenchimento da tabela de contingência 2x2.

Número de pacientes excluídos por conta de resultados inconclusivos/ indeterminados.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Dessa forma, em caso de dúvidas, deve-se contatar os autores dos estudos primários, registrando as tentativas de contato em uma planilha de controle. Essa planilha deve conter dados dos autores, como nome e e-mail, dados do contato, como data e informações solicitadas, e dados do retorno dos autores primários, como data e conteúdo das respostas. Após essa etapa, as informações são confrontadas e as discordâncias solucionadas por consenso ou por um terceiro revisor.

2. Características dos estudos incluídos

A apresentação das características dos estudos, em formato de tabela, na sessão de resultados é imprescindível em revisões sistemáticas. A tabela permite comparar as variáveis dos estudos incluídos que podem afetar o efeito da intervenção, além de auxiliar na interpretação crítica e na validação da aplicabilidade dos resultados.

As características de base dos pacientes devem variar entre os estudos, conferindo a heterogeneidade clínica, que pode gerar inconsistência entre os achados. Se a heterogeneidade clínica for significativa, mas as análises estatísticas para avaliar a similaridade

entre os achados dos estudos não forem, podemos, então, atribuir maior validade externa à intervenção. Caso contrário, essa heterogeneidade deve ser investigada, especialmente por meio de análises de sensibilidade. Se a heterogeneidade for explorada por análise de subgrupos ou meta-regressão, é importante definir previamente em protocolo quais subgrupos ou fatores de confusão são de interesse e podem contribuir para as inconsistências nos achados.

Com base nisso, algumas informações são importantes de serem ressaltadas, uma vez que impactam diretamente no desfecho. Dentre elas, podemos destacar o período de seguimento, que afeta principalmente casos de desfecho crônico, assim como as definições de desfechos e os métodos diagnósticos, que devem ser comparados entre os estudos. Ademais, dados em relação à intervenção também são de grande valia, haja vista que se diferenciam entre os estudos, havendo ainda a necessidade de destacar as rotas de administração, doses e extensões do tratamento.

A sumarização de dados qualitativos, como número de pacientes incluídos por estudo, por grupo de tratamento, perdas de seguimento e características metodológicas dos estudos incluídos, também afeta a confiabilidade da análise combinada. Estudos pequenos têm maior probabilidade de superestimar o efeito da intervenção, enquanto perdas de seguimento significativas podem alterar a estimativa de efeito. Portanto, é crucial coletar dados relacionados às características metodológicas dos estudos, pois estudos com qualidade metodológica insatisfatória comprometem a qualidade da evidência da análise combinada.

3. Dados quantitativos e extração de dados em figuras

Em uma meta-análise, a extração dos dados, realizada por dois indivíduos, deverá ser conduzida de maneira independente, de forma que um avaliador não tenha acesso aos dados obtidos pelo outro. Em um momento posterior, ambos deverão entrar em consenso sobre os dados coletados e, em caso de discordância, é possível consultar novamente o estudo sobre o qual há dúvida ou valer-se da opinião de um terceiro revisor.

Quando os resultados de desfechos dos estudos englobados pela meta-análise a serem extraídos forem dispostos em figuras, como gráficos, os revisores devem inicialmente verificar se os mesmos dados não foram dispostos de outra maneira, como em uma tabela, no texto principal do mesmo arquivo ou em outras publicações do mesmo estudo, pois prioritariamente, os dados devem ser extraídos desses elementos supracitados.

Se os resultados de fato só estiverem apresentados em formato de figura, deve-se verificar a escala métrica padronizada do gráfico e os valores mínimos do eixo y e x, uma vez que sem essa padronização, não se é capaz de analisar com exatidão os dados obtidos. Na existência de tal padronização, é importante atentar-se ao valor de início da figura, pois ela pode não partir do 0 e isso pode ocasionar equívocos. Essa extração poderá ser feita por meio da utilização de uma régua ou valendo-se de softwares, sendo que o método utilizado deverá ser descrito na seção de metodologia.

Dentre os tipos de dados que podem ser extraídos, podemos citar: dados dicotômicos (ou binários), dados contínuos, dados ordinais, contagem e taxas calculadas e tempo até o evento. Os dados de efeitos dicotômicos apresentam-se em situações nas quais só há 2 desfechos possíveis, como por exemplo vida ou morte. Nesse caso, é importante extrair tanto o número de pacientes avaliados para o evento dicotômico, o número de pacientes que experimentou esse evento e o que não experimentou. Em se tratando de desfechos

contínuos, o resultado de cada indivíduo é uma medida de quantidade numérica, como por exemplo quilograma, estatura. É primordial extrair média, o desvio-padrão e o número total de participantes avaliados (N) para o desfecho de interesse. Na ausência de dados de desvio padrão no estudo, há cálculos que podem ser realizados para obtê-lo, utilizando-se do intervalo de confiança. Já nos dados ordinais o resultado é um de várias categorias ordenadas, por exemplo escalas. Contagens e taxas calculadas se trata da contagem pelo número de eventos que um indivíduo experimentou. Tempo até o evento seria a análise do tempo até que o evento ocorra, por exemplo sobrevivência, morte.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise 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, 2014.116 p.: il. ISBN 978-85-334-2129-5.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.132 p.: il. ISBN 978-85-334-2171-4.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il. Modo de acesso: World Wide Web: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_elaboracao_revisao_sistematica_meta-analise.pdf ISBN 978-65-5993-021-0.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE

Maria Elisa Leite Araújo
Paola Carolina Santos Foinkinos
Suzana Gomes De Oliveira
Rita De Cássia Silva De Oliveira

05

1. Principais Abordagens para Avaliação de Viés.

O viés é descrito na literatura como um desvio nos resultados obtidos através da pesquisa já sistematizada. Dessa forma, há a necessidade de ferramentas para minimizar a presença desses erros, o que impacta significativamente na qualidade da revisão sistemática. Hoje existem algumas ferramentas de análise do risco de viés e da qualidade metodológica dos estudos primários que compõem revisões sistemáticas e até mesmo revisão de revisões (*overviews*). Neste capítulo, serão abordados os principais métodos de avaliação da qualidade e risco de viés dos estudos, de forma que a pesquisa se torne a mais confiável possível. Dessa forma, serão apresentadas algumas ferramentas como o AMSTAR, NOS e JBI para avaliação da qualidade metodológica de estudos observacionais e o ROBINS e RoB 2 para estudos experimentais.

2. Uso de Ferramentas Específicas de Avaliação de Qualidade Metodológica dos estudos selecionados para revisão

2.1. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2):*

A ferramenta AMSTAR foi desenvolvida em 2007 e foi atualizada em 2017, sendo publicada a AMSTAR 2 para avaliar a **qualidade metodológica**, com a inclusão da análise de estudos clínicos não randomizados, além dos randomizados já analisados pelo AMSTAR. A AMSTAR 2 contém 16 itens, classificados em críticos e não críticos, sendo eles citados na tabela 1 abaixo:

Tabela 1. Itens que compõem a AMSTAR.

| ITENS DA AMSTAR 2 |
|--|
| A pergunta de interesse e os critérios de inclusão compreendem os componentes do PICO? |
| A revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e há justificativa em caso de quaisquer desvios significativos do protocolo? * |
| Os autores da revisão justificaram a escolha dos desenhos de estudo considerados para inclusão na revisão? |
| Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de busca de literatura? * |
| Os autores de revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata? |
| Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata? |
| Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões? * |
| Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes e de modo adequado? |
| Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés dos estudos individuais que foram incluídos na revisão? * |
| Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão? |
| Se foi realizada metanálise, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados? * |

| |
|--|
| Se foi realizada metanálise, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou de outra síntese de evidências? |
| Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar/ discutir os resultados da revisão? * |
| Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão sobre qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? |
| Se foi realizada metanálise, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? * |
| Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflitos de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão? |

Fonte: Elaborado pelos autores

* Critérios considerados críticos

Os itens devem ser avaliados e respondidos com “SIM”, caso seja resultado positivo, “NÃO”, para situações em que não há informações disponíveis ou quando o avaliador não opta pelo benefício da dúvida, ou “PARCIALMENTE SIM”, para casos em que é aceitável indicar adesão parcial ao critério.

Após avaliar e responder de forma adequada e criteriosa cada item, a revisão é classificada em graus de confiança de acordo com a tabela 2:

Tabela 2. Avaliação dos resultados aplicada pelo AMSTAR

| AValiação da Confiança Geral nos Resultados da Revisão | |
|---|--|
| Alto | Nenhuma ou uma fraqueza não crítica - A revisão fornece resumo preciso e abrangente dos resultados que abordam a questão de interesse; |
| Moderado | Mais de um ponto fraco não crítico - A revisão sistemática pode fornecer um resumo preciso dos resultados dos estudos incluídos; |
| Baixo | Uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas - A revisão pode não fornecer um resumo preciso dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse |
| Criticamente baixo | Mais de uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas - A revisão não deve ser considerada como fonte de resumo preciso dos estudos disponíveis |

Fonte: Elaborado pelos autores

Portanto, com a utilização dessa ferramenta, pode-se avaliar de forma segura a qualidade metodológica dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas, o que garante confiabilidade na produção científica.

2.2 New Castle Ottawa (NOS)

Metodologia utilizada também em revisões sistemáticas, avaliando a **qualidade metodológica**, possuindo ferramentas, em especial, para avaliação de estudos de coorte e estudos de caso-controle. Assim, é utilizada para avaliação da qualidade de estudos observacionais. Sendo composta por cinco domínios de avaliação:

- Seleção dos pacientes;
- Comparabilidade dos grupos no estudo;
- Métodos para avaliação dos desfechos (utilizada em estudo de coorte);
- Comprovação da exposição (utilizada em caso-controle);
- Seguimento adequado.

Nesse contexto, são utilizadas escalas, as quais variam de acordo com o tipo de estudo avaliado. Na avaliação de estudos de coorte, a pontuação obtida desses estudos ocorre a partir da forma de exposição da amostra, como exposta ou não exposta, sendo a exposta de maior qualidade; a comparabilidade de duas coortes e a avaliação dos desfechos. Dessa forma, nos estudos em que há amostra exposta, observam-se uma melhor generalização dos resultados ao serem comparadas ao não expostos. A tabela 3 mostra a seleção e o escore na NOS para estudos de coorte.

Tabela 3. Quadro para avaliação *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) de avaliação da qualidade metodológica de estudos de coorte

| SELEÇÃO | ESCORE |
|---|--------|
| 1) A definição de caso é adequada? | |
| Sim, com validação independente | * |
| Representa a média da comunidade avaliada parcialmente | * |
| Grupo selecionado da comunidade, representando apenas uma categoria populacional (exemplo: médicos, crianças de escolas, advogados, dentre outros) | |
| Não há descrição de derivação da coorte | |
| 2) Seleção da coorte não exposta | |
| Selecionada a partir da mesma comunidade que a coorte exposta | * |
| Selecionada a partir de uma fonte diferente | |
| Não descrição da origem dessa coorte | |
| 3) Determinação da exposição | |
| Registro de origem considerada segura | * |
| Entrevistas estruturadas | * |

| | |
|--|---------------|
| Autorrelato escrito | |
| Não há descrição | |
| 4) Foi demonstrado se o desfecho de interesse estava presente no início do estudo? | |
| Sim | * |
| Não | |
| COMPARABILIDADE | ESCORE |
| 1) Comparabilidade da coorte baseada no desfecho ou análise | |
| Controles do estudo relacionados ao fator mais importante da pesquisa | * |
| Controles do estudo para qualquer fator adicional | * |
| DESFECHO | ESCORE |
| 1) Determinação do desfecho | |
| Avaliação cega independente | * |
| Vinculação de registros (registros da mesma população encontrados em diferentes fontes de dados) | * |
| Autorrelato | |
| Não há descrição | |
| 2) O seguimento da pesquisa foi longo o suficiente para ocorrência dos desfechos? | |
| Sim | * |
| Não | |
| 3) Adequação do seguimento das coortes | |
| Seguimento completo - todos os indivíduos considerados | * |
| Perda de seguimento, mas considera-se improvável introdução de viés. Pequeno número perdido/descrição fornecida daqueles perdidos | * |
| Taxa de seguimento baixa e sem descrição das perdas | |
| Não há descrição | |

Fonte: Elaborado pelos autores.

Os escores são definidos pelo número de estrelas (*) e o estudo pode ter até no máximo uma estrela em cada item classificado em números nas categorias de seleção e desfechos. Nas categorias de comparabilidade, podem ser dadas até duas estrelas.

Já para os estudos classificados como caso-controle, analisa-se: seleção de casos e controles, comparabilidade de casos e controles e determinação da exposição, como mostrado na tabela 4.

Tabela 4. Quadro para avaliação *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) de avaliação da qualidade metodológica de estudos caso-controle

| SELEÇÃO | ESCORE |
|---|--------|
| 1) A definição de caso é adequada? | |
| Sim, com validação independente | * |
| Sim, vinculada a registros ou a autorrelatos | |
| Não há descrição | |
| 2) Representatividade dos casos | |
| Série de casos consecutiva ou obviamente representativa | * |
| Potencial para vieses de seleção ou sem descrição | |
| 3) Seleção dos controles | |
| Controles provenientes da comunidade | * |
| Provenientes do hospital | |
| Não há descrição | |
| 4) Definição dos controles | |
| Sem história de doenças (desfecho) | * |
| Não há descrição da fonte | |
| COMPARABILIDADE | ESCORE |
| 1) Comparabilidade de casos e controles baseados no desenho ou na análise | |
| Controles do estudo relacionados ao fator mais importante da pesquisa | * |
| Controles do estudo para qualquer fator adicional | * |

| EXPOSIÇÃO | ESCORE |
|--|--------|
| 1) Determinação da exposição | |
| Registro seguro | * |
| Entrevista estruturada, caso/controle é cego | * |
| Entrevista aberta para o status caso/controle | |
| Autorrelato | |
| Não há descrição | |
| 2) Mesmo método de determinação para casos e controles | |
| Sim | * |
| Não | |
| 3) Taxa de não resposta | |
| Mesma taxa para ambos os grupos | * |
| Não respondedores descritos | |
| Taxa diferente e sem designação | |

Fonte: Elaborado pelos autores.

O estudo pode ter até no máximo uma estrela (*) em cada item classificado em números nas categorias de seleção e exposição. Nas categorias de comparabilidade, podem ser dadas até duas estrelas.

Como interpretar esses dados?

Avaliam-se os estudos em três categorias e para cada categoria, itens com diferentes opções de respostas são avaliados. A categoria “seleção” apresenta quatro itens e a “exposição/desfecho” apresenta três, que podem receber uma estrela cada um. Já na dimensão “comparabilidade” há a particularidade de possuir apenas um item e pode receber até duas estrelas.

As pontuações possuem como objetivo quantificar a avaliação de qualidade metodológica, e o risco de viés para determinado estudo. Pontuações mais altas, ou seja, mais estrelas atribuídas, são destinadas a estudos com maior qualidade metodológica.

A classificação é dividida em: “Boa”, “Razoável” ou “Ruim”. Há discordâncias na literatura quanto ao número mínimo de estrelas para ser considerada “Boa”, variando de categoria a categoria.

2.3 Joanna Briggs Institute (JBI)

É uma Ferramenta de Avaliação Crítica de Estudos com Dados de Prevalência, criada pelo grupo de estudos JBI, em 2014. Trata-se de uma ferramenta para avaliação da qualidade dos estudos incluídos nas Revisões Sistemáticas com o objetivo de padronizar a avaliação das revisões. Esta ferramenta possui diversas adaptações e ajustes que são publicados nos Manuais do JBI, sendo o de 2020 o mais atual.

A Ferramenta de Avaliação Crítica de Estudos com Dados de Prevalência é composta de 9 perguntas/itens que avaliam a estrutura do estudo incluído, como foi selecionado e calculado, o desfecho que foi avaliado de forma padronizada. Para cada um dos 9 itens, os autores das revisões devem atribuir respostas para cada estudo incluído, julgando a qualidade metodológica.

Aplicação da ferramenta JBI

Para realizar a aplicação dessa ferramenta, deve ser realizada uma leitura criteriosa e completa do artigo original da ferramenta escolhida. Após a realização da leitura, a equipe de avaliadores deve estabelecer os parâmetros de avaliação, identificando os principais pontos a serem observados em cada item.

Para cada item, as respostas possíveis são: “Sim”, “Não”, “Incerto” ou “Não Aplicável”.

Quadro 1. Ferramenta de Avaliação Crítica de Estudos com Dados de Prevalência desenvolvida pelo grupo de estudos do Joanna Briggs Institute (JBI)

| Revisor _____ Data _____ Autor _____ Ano _____ Número Recorde _____ | | | | |
|--|-------|-------|---------|---------------|
| | Sim | Não | Incerto | Não aplicável |
| 1. A estrutura da amostra é apropriada para representar a população-alvo? | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 2. Os participantes do estudo foram selecionados de maneira apropriada? | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 3. O tamanho da amostra foi adequado? | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 4. Os sujeitos do estudo foram descritos corretamente? | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 5. A análise de dados foi realizada em uma parcela suficiente da amostra identificada ² | _____ | _____ | _____ | _____ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 6. Foram utilizados métodos válidos para a identificação da condição? | — | — | — | — |
| 7. A condição estudada foi medida de maneira padrão e confiável para todos os participantes? | — | — | — | — |
| 8. Houve uma análise estatística apropriada? | — | — | — | — |
| 9. A taxa de resposta foi adequada? Caso a taxa de resposta tenha sido baixa, ela foi gerenciada adequadamente? | — | — | — | — |

Fonte: Elaborados pelos autores

Interpretação

Após o julgamento dos nove itens apresentados, uma avaliação subjetiva das respostas deve ser dada de forma individual a cada estudo incluído na revisão sistemática em desenvolvimento. Para atingir esse objetivo, os avaliadores devem avaliar quais itens tiveram maior peso para considerar a qualidade metodológica. Com isso, se um estudo possui mais respostas positivas nos itens considerados de maior relevância, ele será considerado de maior qualidade metodológica em relação a outro.

Um grande número de revisões sistemáticas avalia a qualidade metodológica de forma ampla com base nos itens considerados “chave”. Caso todos esses itens estiverem com resposta “Sim”, estudo é classificado com qualidade “Alta” e se o estudo tenha recebido uma ou mais respostas “Incerto” ou “Não” aos itens, a qualidade será “Moderada” ou “Baixa”, a qual depende da avaliação subjetiva dos avaliadores.

Portanto, a revisão sistemática deve apontar os critérios utilizados para avaliação de cada item, esclarecer quais itens foram considerados “chave” e quais critérios usados para classificação geral da qualidade metodológica do estudo.

Apresentação dos resultados

Nos “Resultados”, os autores devem apresentar os resultados da análise da qualidade metodológica de forma descritiva, enfatizando os parâmetros utilizados para avaliar cada item. Essas informações devem ser apresentadas de forma clara e detalhada, com justificativas para a avaliação de cada item. Além disso, é fundamental a representação gráfica dos resultados, por meio de tabelas ou figuras.

Tabela 5. Exemplo de apresentação do resultado da avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos utilizando a ferramenta Joanna Briggs Institute (JBI).

| PERGUNTA | A estrutura da amostra é apropriada para representar a população-alvo? | Os participantes do estudo foram selecionados de maneira apropriada? | O tamanho da amostra foi adequado? | Os sujeitos do estudo foram descritos detalhadamente? | A análise de dados foi realizada em uma parcela suficiente da amostra identificada? | Foram utilizados métodos válidos para a identificação da condição? | A condição estudada foi medida de maneira padrão e confiável para todos os participantes? | Houve uma análise estatística apropriada? | A taxa de resposta foi adequada? Caso a taxa de resposta tenha sido baixa, ela foi gerenciada adequadamente? |
|----------|--|--|------------------------------------|---|---|--|---|---|--|
| Estudo 1 | S | S | N | S | N | I | NA | S | S |
| Estudo 2 | S | N | S | N | I | S | N | NA | N |
| Estudo 3 | N | S | N | S | NA | S | S | S | S |
| Estudo 4 | I | N | S | S | I | NA | S | S | S |
| Estudo 5 | N | NA | S | N | N | I | S | S | I |
| Estudo 6 | NA | S | N | S | N | S | I | I | S |

Legenda: S: Sim; N: Não; I: Incerto; NA: Não Aplicável.

Fonte: Elaborado pelos autores

3. Uso de Ferramentas Específicas de Avaliação de Risco de viés dos estudos selecionados para revisão

3.1 Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I)

ROBINS-I é uma ferramenta utilizada para avaliação de **riscos de viés** em estudos que não utilizaram randomização para alocar intervenções, ou seja, para Estudos de Intervenção Não Randomizados (EINR). Com isso, ROBINS-I é uma ferramenta atual e que visa avaliar a validade interna de um estudo de forma clara e não baseada em perguntas isoladas.

A ferramenta ROBINS-I pode ser aplicada em outros desenhos de EINR, como estudos de caso-controle, estudos transversais, séries transversais e estudos antes e depois, porém, ela deve ser utilizada principalmente em estudos de coorte em que os participantes são acompanhados por um longo período e pode ser utilizada como uma ferramenta alternativa a *Escala Newcastle-Ottawa* para avaliação desses riscos.

Domínios de vieses avaliados

Existem 7 domínios que são avaliados durante a análise de riscos de viés, sendo estes distribuídos antes, durante e após a intervenção de acordo com tabela 6:

Tabela 6. Domínios de vieses avaliados

| DOMÍNIOS DE VIESES AVALIADOS | |
|------------------------------|---|
| 1. Antes da intervenção: | |
| | Viés por confundimento. |
| | Viés na seleção dos participantes. |
| 2. Durante a intervenção: | |
| | Viés na classificação das intervenções. |
| 3. Após a intervenção: | |
| | Viés por dados faltantes. |
| | Viés por desvio das intervenções pretendidas. |
| | Viés na medida dos desfechos. |
| | Viés na seleção dos resultados reportados. |

Fonte: Elaborados pelos autores.

Respostas aos domínios

Em relação às respostas às questões de sinalização dos domínios de vieses, de acordo com a tabela 7, são utilizadas:

Tabela 7. Resposta aos domínios avaliados pela ferramenta.

| RESPOSTAS AOS DOMÍNIOS: |
|---|
| Sim |
| Provavelmente sim |
| Provavelmente não |
| Não |
| Sem informações - Usado apenas quando não há dados suficientes. |

Fonte: Elaborado pelos autores.

Parâmetros para avaliar os 7 domínios de risco de viés

Além disso, as respostas devem ser justificadas utilizando citações diretas dos textos do estudo avaliado e, após isso, com base nas respostas aos domínios de sinalização, de acordo com a tabela 8, são classificados em:

Tabela 8. Parâmetros para avaliação de risco de viés

| Parâmetros para avaliação de risco de viés | |
|--|---|
| - Risco de viés baixo | |
| | Estudo é comparado a um ensaio randomizado. |
| - Risco de viés moderado | |
| | Estudo é válido por ser um estudo não randomizado, mas não pode ser comparado a um estudo randomizado. |
| - Risco de viés sério | |
| | Estudo apresentando problemas pertinentes. |
| - Risco de viés crítico | |
| | Estudo classificado como muito problemático para fornecer evidências úteis sobre os efeitos de intervenção. |
| - Sem informação | |
| | Quando não há informações suficientes para formular um julgamento de risco de viés. |

Fonte: Elaborado pelos autores

Aplicação da ferramenta ROBINS-1

Existem 8 passos para realizar a avaliação do risco de viés, sendo 3 realizados na fase de protocolo de uma Revisão Sistemática e 5 na fase de avaliação, de acordo com a tabela 9:

Tabela 9. Principais pontos em cada fase de avaliação

| Fase de protocolo da Revisão Sistemática | |
|--|--|
| 1. | Estabelecer uma pergunta de pesquisa com base no estudo randomizado ideal. |
| 2. | Listar os fatores de confusão relevantes para todos ou a maioria dos estudos elegíveis. |
| 3. | Listar as co-intervenções que podem ser diferentes e ter um impacto no desfecho do estudo. |
| Fase de avaliação | |
| 4. | Especificar o desfecho avaliado e o efeito de interesse. |
| 5. | Analisar como os fatores de confusão e as co-intervenções foram feitas. |
| 6. | Avaliar os sete domínios de risco de viés com base nas questões de sinalização. |
| 7. | Determinar o julgamento do risco de viés com base nas respostas das questões de sinalização. |
| 8. | Por fim, formular um julgamento geral sobre o risco de viés para o desfecho avaliado. |

Fonte: Elaborado pelos autores.

3.2 Cochrane Risk of Bias (RoB 2)

É a ferramenta utilizada para avaliação de **risco de viés** de estudos randomizados, ou seja, para Ensaio Clínico Controlado e Randomizado (ECR). Sendo composta por cinco domínios, baseados em evidências empíricas e considerações teóricas, de forma que todos os possíveis vieses fossem incluídos; dessa forma, de acordo com a tabela 10, avalia-se:

Tabela 10. Domínios de vieses avaliados

| DOMÍNIOS DE VIESES AVALIADOS |
|---|
| - Vieses provenientes de processo de randomização. |
| - Vieses devido a desvios das intervenções pretendidas. |
| - Vieses provenientes da falta de dados nos resultados. |
| - Viés na mensuração dos desfechos. |
| - Vieses na seleção dos resultados relatados. |

Fonte: Elaborado pelos autores.

Respostas aos domínios

A resposta aos domínios está representada na tabela 11.

Tabela 11. Resposta aos domínios

| RESPOSTAS AOS DOMÍNIOS: |
|---|
| Sim |
| Provavelmente sim |
| Provavelmente não |
| Não |
| Sem informações - Usado apenas quando não há dados suficientes. |

Fonte: Elaborado pelos autores.

Julgamento do risco de viés

Após ser realizada a respostas aos domínios, há o julgamento do risco de viés e, diferentemente do ROBINS-I, há apenas 3 critérios, de acordo com a tabela 12:

Tabela 12. Parâmetros para avaliação de risco de viés

| Parâmetros para avaliação de risco de viés |
|--|
| - Risco de viés baixo |
| Todos os domínios são julgados como sendo de baixo risco de viés. |
| - Algumas suspeitas |
| Um dos domínios é classificado tendo alguma suspeita, sem haver domínios classificados como de alto risco de viés. |
| - Risco de viés alto |
| Um ou mais domínios classificados como alto risco de viés ou a presença de múltiplas suspeitas. |

Fonte: Elaborado pelos autores.

Por fim, podemos comparar as principais diferenças existentes entre os instrumentos de avaliação do risco de viés da Cochrane *Collaboration* (ROBINS e RoB2), que estão especificados na tabela 13 a seguir:

Tabela 13. Comparação entre as ferramentas ROBINS e RoB2

| | ROBINS | RoB2 |
|-------------------------|--|---|
| Foco da avaliação | No estudo | Enfoque nos resultados do estudo |
| Estrutura | 7 domínios | Especificação da natureza do desfecho + 5 domínios + Análise do risco global dos resultados |
| Domínios analisados | <ul style="list-style-type: none"> - Viés por confundimento - Viés na seleção dos participantes - Viés na classificação das intervenções - Viés por dados faltantes - Viés por desvio das intervenções pretendidas - Viés na medida dos desfechos - Viés na seleção dos resultados reportados | <ul style="list-style-type: none"> - Vieses provenientes de processo de randomização - Vieses devido a desvios das intervenções pretendidas - Vieses devido à falta de dados nos resultados - Vieses na mensuração dos desfechos - Vieses na seleção dos dados relatados |
| Julgamento | Definido pelo autor | Por questões com respostas: “Sim”. “Provavelmente sim”, “Não”, “Provavelmente não” e “Nenhuma informação” |
| Avaliação do julgamento | <ul style="list-style-type: none"> Baixo risco de viés Risco moderado Risco sério Risco crítico Nenhuma informação | <ul style="list-style-type: none"> Baixo risco de viés Algumas preocupações Alto risco |

Fonte: Elaborado pelos autores

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_elaboracao_revisao_sistemática_meta-analise.pdf ISBN 978-65-5993-021-0. Acesso em: 03/04/2024.
2. Massignan C, Stefani CM, Canto GL. Introdução à análise do risco de viés em revisões sistemáticas. In: Massignan C, Stefani CM, Canto GL. Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC, 2021. Cap. 1. Disponível em: <https://guiariscodetviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-1-introducao/>. Acesso em: dd mm. ano.
3. Pualetto P, Stefani CM, Massignan C, Canto GL. Análise da qualidade metodológica de Revisões Sistemáticas com a ferramenta AMSTAR 2. In: Massignan C, Stefani CM, Canto GL. Risco de viés

em revisões sistemáticas: guia prático. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC, 2021. Cap. 14. Disponível em: <https://guiariscodieviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-14-analise-da-qualidade-metodologica-de-revisoes-sistematicas-com-a-ferramenta-amstar-2/>.

4. Beverley JS et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j 4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
5. Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, Reeves B, Eldridge S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V (editors). *Cochrane Methods. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016. dx.doi.org/10.1002/14651858.CD201601.
6. Reis A, Loguer A. Análise do risco de viés em ensaios clínicos randomizados (ECR) com a ferramenta da Colaboração Cochrane RoB 2.0. In: Massignan C, Stefani CM, Canto GL. *Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático*. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC, 2021. Cap. 5. Disponível em: <https://guiariscodieviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-5-analise-do-risco-de-vies-de-ensaios-clinicos-randomizados-ecr-com-a-ferramenta-cochrane-rob-2-0/>.
7. Massignan C, Stefani CM, Canto GL. Análise do risco de viés de estudos de intervenção não randomizados (EINR) com a ferramenta ROBINS-I. In: massignan C, Stefani CM, Canto GL. *Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático*. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC, 2021. Cap. 7. Disponível em: <https://guiariscodieviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-7-analise-do-risco-de-vies-de-estudos-nao-randomizados-de-intervencao-einr-com-a-ferramenta-robins-i/>.
8. Rodrigues CL. *Metanálise: um guia prático*. Porto Alegre. Trabalho de conclusão de curso [Graduação em Estatística] - Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/24862>. Acesso em: 03/04/2024.
9. Rodrigues CL, Zielgelmann PK. *Metanálise: Um guia prático*. *Rev HCPA*; 2010;30(4):436-447.
10. Sterne JAC, Higgins JPT, Elbers RG, Reeves BC. Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I): detailed guidance; 2016. Disponível em: <http://www.riskofbias.info>. Acesso em 30/05/2024.
11. Sterne JAC, Higgins JPT, Reeves BC. Uma ferramenta Cochrane de avaliação de risco de preconceito: para estudos não randomizados de intervenções (ACROBAT-NRSI), versão 1.0.0;2014. Disponível em: <http://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/centers/cresyda/barr/riskofbias/robins-i/acrobat-nrsi/>. Acesso em: 30/05/2024.
12. Falavigna M. ROBINS-I: Risco de viés de estudos de intervenção não randomizados [Internet]. *HTANALYZE Economia e Gestão em Saúde*; 23 de junho 2021. Disponível em: <https://www.htanalyze.com/blog/robins-i-risco-de-vies-de-estudos-de-intervencao-nao-randomizados/>
13. Brasil. Análise da qualidade metodológica de estudos de prevalência com a ferramenta do Joanna Briggs Institute (JBI). Capítulo 12. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. Disponível em: <https://guiariscodieviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-12-analise-da-qualidade-metodologica-de-estudos-de-prevalencia-com-a-ferramenta-do-joanna-briggs-institute-jbi/>

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Felipe Lima Jacob
Rafael Lobato Machado
Laíse Maria Barbosa Amaral
Giovana Pereira Lobato Brito
Rita De Cássia Silva De Oliveira

06

1. Apresentação de Técnicas Estatísticas Utilizadas em Meta-Análises

Após a etapa de síntese e análise dos resultados obtidos com avaliação da qualidade das evidências, os dados são sintetizados e identificam-se semelhanças entre os estudos, a partir disso, é possível combinar os resultados para se obter uma **medida-sumário** do efeito da intervenção por meio da média ponderada das estimativas dos estudos incluídos. Nessa média ponderada, os estudos com maior tamanho amostral (detentores de mais precisão) recebem maior peso.

Os resultados de uma meta-análise são comumente apresentados em um gráfico chamado *forest plot* ou gráfico de floresta, que será detalhado no Capítulo 7. Nele é possível identificar informações específicas de cada estudo e os resultados da meta-análise em questão. A medida de efeito é representada por um símbolo que depende do *software* utilizado, pode ser um quadrado ou um círculo, por exemplo. O tamanho desse símbolo é proporcional ao peso do estudo na meta-análise, ou seja, estudos mais precisos possuem um tamanho maior no gráfico. Já o intervalo de confiança é descrito pela exibição de uma linha horizontal, sendo que o comprimento da linha indica, proporcionalmente, uma variabilidade maior ou menor dentro do estudo. A estimativa de efeito sumária com o intervalo de confiança é representada pelo diamante (losango) na parte inferior do gráfico.

A **medida de efeito** nada mais é do que a medida quantitativa escolhida para responder o problema da pesquisa. As medidas mais utilizadas em meta-análises são a *Odds ratio* (razão de chance) e o risco relativo. Para que estudos possam ser combinados em uma meta-análise, deve-se escolher uma medida de efeito e calculá-la para cada estudo. Classificam-se tais medidas em quatro categorias:

I) Medidas de efeito para descrever somente um grupo com uma só variável binária:

Utiliza-se quando o intuito é estimar um efeito ou descrever um estudo. As técnicas mais requisitadas são o *Odds* e a incidência. Ambas requerem também uma medida de variabilidade, após o cálculo de suas estimativas.

- *Odds* ou chances: razão entre o número de eventos e o número de não eventos, ou seja, a divisão da probabilidade de um evento ocorrer pela probabilidade de o evento não ocorrer.
- Incidência: expressa o número de novos casos, dividido pelo número de indivíduos de uma população em um período determinado.

II) Medidas de efeito para comparar dois grupos por meio de variáveis binárias

Neste caso são mais comumente calculadas as medidas de *odds ratio*, risco relativo, redução absoluta de risco e o número necessário para tratar (NNT). Geralmente, agrupam-se os dados em tabelas 2x2 (Tabela 1).

Tabela 1. Exemplo de apresentação dos dados dos estudos

| Dados do estudo | Evento | Não evento | Espaço amostral |
|-----------------|--------|------------|-----------------|
| Grupo 1 | A | C | A+C |
| Grupo 2 | B | D | B+D |

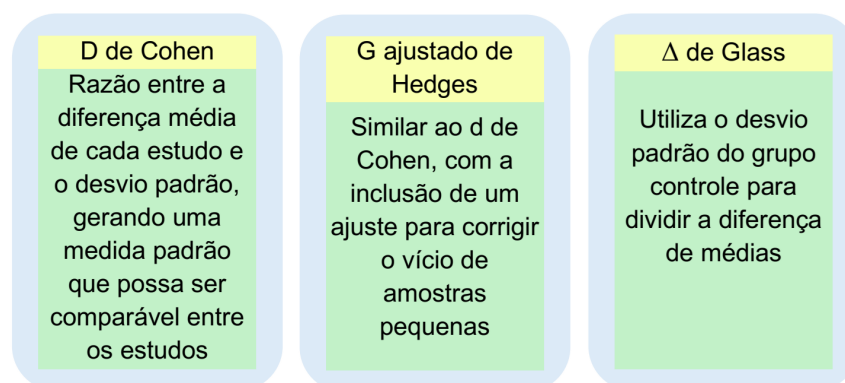
Fonte: Elaborado pelos autores

- Odds ratio ou razão de chances (OR): obtém-se pela razão entre *Odds* de dois grupos, revelando quantas vezes o *Odds* de um estudo equivale ao outro estudo analisado. Se o resultado for 1, significa que não há diferenças entre os *Odds* dos dois grupos.
- Odds ratio metanalítico de Peto ou razão de chances de Peto (ORMp): é uma alternativa ao estimar o *Odds ratio*, porém possibilita o uso do zero na probabilidade de um evento ocorrer ou não ocorrer. É recorrido quando os tamanhos das amostras dos grupos são próximos.
- Risco relativo (RR): divide-se a probabilidade de um evento ocorrer no grupo 1 pela probabilidade deste evento ocorrer no grupo 2. Se o valor obtido for igual a 1, significa que ambos os grupos possuem risco semelhante.
- Redução absoluta de risco (RAR): consiste na diferença entre as probabilidades de ocorrência dos eventos nos dois grupos em questão.
- Número necessário para tratar (NNT): É o inverso da RAR. Refere-se ao número de indivíduos a serem tratados a fim de prevenir que o evento ocorra.

III) Medidas de efeito para comparar dois grupos por meio de variáveis contínuas

- Diferença absoluta entre médias: é a diferença entre as médias de cada grupo. Deve-se recorrer a esta medida quando todos os estudos da meta-análise possuem a mesma escala contínua.
- Diferença padronizada entre médias: deve-se recorrer a esta medida quando os estudos possuem escalas diferentes, porém utilizam dados contínuos. Três são as formas de se estimar a diferença padronizada entre médias: *d* de Cohen, *g* ajustado de Hedges e Δ de Glass (Figura 1). O uso do desvio padrão nos cálculos diferencia cada um desses métodos, além do uso ou não de correção para evitar vício quando as amostras são pequenas.

Figura 1. Formas de estimar a diferença padronizada entre médias



Fonte: Elaborado pelos autores

IV) Medidas de efeito para grupos com dados categóricos ordinais

Visam obter a associação ou a diferença entre as categorias ordenadas em diversos grupos. A escolha da medida mais adequada depende da natureza dos dados e do estudo abordado. As principais são:

- Odds ratio (OR): apesar de ser uma das medidas mais utilizadas para dados binários, também é possível usar o OR em dados ordinais para analisar a probabilidade de estar em uma categoria superior *versus* todas as inferiores.
- Razão de chances proporcionais (Proportional odds ratio): utiliza-se em modelos de regressão logística ordinal, a qual cria distintas definições de desfechos dicotômicos baseados em todos os possíveis pontos de corte da variável ordinal que definiria um evento. Por exemplo, se usarmos o ponto de corte de 10 dias livre do tabagismo, pacientes com menos de 10 dias livres do fumo serão o evento e pacientes com 10 dias ou mais serão o não evento. Isso é reproduzido com todos os pontos de corte, construindo vários *odds ratios* para cada definição. O *odds ratio* proporcional é uma média destes *odds ratios* tradicionais.
- Modelo de regressão logística ordinal: pode ser utilizado para esclarecer a relação entre uma variável dependente ordinal e uma ou mais variáveis independentes.
- Coeficiente de correlação de Spearman (ρ ou rho): mede a intensidade da relação entre variáveis ordinais. Utiliza apenas a ordem das observações, não o valor observado.
- Tau de Kendall: correlaciona postos, ou seja, certifica a semelhança entre as ordens dos dados. Semelhante ao coeficiente de Spearman porque utiliza os pontos das variáveis e não os escores reais.
- Teste de Kruskal-Wallis: teste não paramétrico utilizado na comparação de três ou mais amostras independentes.
- Teste U de Mann-Whitney (teste da soma dos postos de Wilcoxon ou teste de Wilcoxon-Mann-Whitney ou teste de Mann-Whitney): compara dois grupos não pareados para verificar se pertencem ou não à mesma população.
- Coeficiente de V de Cramer: Medida de associação entre duas variáveis categóricas. É baseada no teste do qui-quadrado.

Métodos Bayesianos

Dentre as diversas ferramentas estatísticas utilizadas em meta-análises, os métodos bayesianos têm ganhado destaque nas publicações científicas. De modo geral, esses métodos se baseiam no Teorema de Bayes, que busca correlacionar eventos probabilísticos futuros com outros que já ocorreram. Simplificadamente, o método bayesiano permite avaliar um conjunto de proposições sobre um determinado assunto, incorporando as pré-concepções do avaliador antes da análise e trazendo uma abordagem quantitativa para associá-las com as novas informações em estudo.

Um dos principais elementos da análise bayesiana são os “priors” ou distribuições de probabilidade anteriores. Eles representam as ideias pré-concebidas sobre o assunto analisado, ou seja, o conhecimento prévio ou expectativas do pesquisador antes de avaliar os novos dados de interesse. Assim, a análise pode incorporar essas ideias pressupostas, permitindo uma avaliação mais fiel, uma vez que toda atividade científica começa com

algumas pré-concepções.

Ao seguir o modelo bayesiano, estabelece-se um paralelo de verossimilhança, que quantifica a plausibilidade dos dados informados, sendo fundamental para correlacionar as informações obtidas durante a pesquisa ou estudo. Dessa forma, obtém-se a posteriori, que representa uma correspondência estatística dos diferentes elementos introduzidos na análise, ou seja, o resultado quantitativo final do modelo.

Diante do exposto, percebe-se uma ampla possibilidade de aplicações para o Método Bayesiano em Meta-análises, embora, até as últimas décadas, fosse uma ferramenta pouco explorada por conta das dificuldades matemáticas envolvidas na análise entre ideias subjetivas e objetivas. Porém, atualmente, as inovações computacionais permitiram a criação de softwares que facilitam esse processo, inclusive para pessoas com menor conhecimento estatístico. Dessa maneira, observa-se uma crescente utilização dessa ferramenta nas produções científicas atuais, devido à sua capacidade de gerar uma distribuição de probabilidades de maneira subjetiva e de fácil compreensão tanto para cientistas quanto para leigos, assim como possibilitar a correspondência dos dados finais com as ideias preconcebidas do início do estudo.

Meta-regressão

A meta-regressão é uma das formas de tentar explicar as causas de heterogeneidade. Consiste em uma técnica estatística mais sofisticada em meta-análise, especialmente aquelas com modelo de efeitos aleatórios, na qual se busca avaliar efeitos de diferentes características dos estudos originais, de maneira simultânea, produzindo uma estimativa quantitativa do efeito global.

De forma geral, a meta-regressão pode ser útil quando se conhece características clínicas e/ou epidemiológicas dos estudos (como por exemplo, o ano de publicação do estudo, idade dos participantes, duração dos estudos, intervenções feitas), de modo a investigar se tais características se associam a diferenças nos resultados do estudo original.

É válido ressaltar que o uso da meta-regressão em estatística gera um coeficiente de regressão, no qual está a possível explicação de como as variáveis utilizadas influenciam o resultado da intervenção, de modo que um coeficiente de regressão com significância estatística indica uma relação linear entre a variável e o efeito final.

Para exemplificar, vamos supor que uma meta-análise será feita para analisar os efeitos do tabagismo no aumento da pressão arterial em pacientes hipertensos. Dessa forma, além dos resultados individuais de cada paciente, os pesquisadores tiveram acesso às seguintes informações: ano de publicação dos estudos, idade média dos participantes, duração dos estudos e intervenções alimentares realizadas. Ao utilizar a meta-regressão, o pesquisador pode incluir essas variáveis no modelo estatístico, de forma a entender, por exemplo, se houveram intervenções alimentares nesses estudos que interferiram no resultado da pressão arterial dos pacientes.

Ao final da pesquisa, obtiveram-se coeficientes de regressão para cada uma das variáveis escolhidas, em que a significância estatística desses coeficientes poderá relatar o tamanho da influência dessas variáveis independentes sobre a relação tabagismo/pressão arterial.

2. Explicação dos modelos de efeitos fixos e variáveis

Um tópico importante utilizado na maioria das meta-análises é o uso de dois modelos estatísticos: modelo de efeito fixo e modelo de efeito variável. Tais modelos são utilizados para combinar resultados de estudos individuais. Falaremos individualmente de cada modelo a seguir.

Modelo de Efeito Fixo

No modelo de Efeito fixo, presume-se que o efeito de interesse é igual para os diferentes tipos de estudos da meta-análise, possuindo, portanto, o mesmo efeito subjacente. Isso ocorre uma vez que os possíveis fatores que influenciam a estimativa de efeito são iguais nesses estudos. Dessa forma, as únicas diferenças entre os estudos poderiam ser explicadas exclusivamente pelo erro de mensuração ou variação estimada.

Quando os estudos presentes na meta-análise são semelhantes em termos de população de estudo, intervenções e desenho de estudo, podemos admitir que este modelo é adequado. Portanto, a utilidade deste modelo se estende às situações em que há heterogeneidade entre os estudos, bem como quando a variação entre eles é pequena.

Modelo de Efeito Variável

O modelo de efeito variável ou aleatório é o modelo mais utilizado em meta-análises que possuem estudos independentes, quando se quer combinar resultados que não são semelhantes. Dessa forma, nesse modelo, há uma suposição de que a intervenção verdadeira pode diferir nos diferentes estudos, sendo essa variação não explicada por erro amostral, tal como no modelo fixo.

Assim, considera-se nessa abordagem que estudos de uma meta-análise provavelmente irão ser diferentes em relação às suas características, métodos e contextos. Essa diferença pode ser exemplificada em estudos clínicos em saúde, onde diferentes pacientes podem ter características diferentes, sejam elas de idade, socioeconômicas ou de condições de saúde. Quando isso acontece, essa diferença também deve ser investigada.

Além disso, devemos levar em consideração que o modelo de efeitos aleatórios consiste em uma média dos efeitos individuais de cada estudo individual, tendo os estudos com maior tamanho amostral, com maior peso dentro da meta-análise.

Em suma, para a escolha de qual metodologia deva ser utilizada em uma meta-análise deve-se considerar a heterogeneidade clínica e metodológica dos estudos. No modelo variável, cada estudo terá uma estimativa diferente, uma vez que o resultado final será uma média individual de cada estudo. Já no modelo fixo, os estudos com amostragens menores terão pouco impacto no resultado, por isso, há melhores informações quando os estudos são maiores.

REFERÊNCIAS

1. BIJAK, J.; BRYANT, J. Bayesian demography 250 years after Bayes. *Population studies*, v. 70, n. 1, p. 1–19, 2016.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos de acurácia diagnóstica – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2014.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
4. DOS SANTOS, J. A.; DE OLIVEIRA, G. S.; DE FATIMA FARIA BORGES, T. D. Meta-análise como método para desenvolver pesquisas científicas. Disponível em: <<https://revistas.fucamp.edu.br/index.php/cadernos/article/view/2563/1595>>. Acesso em: 26 maio. 2024.
5. EL DIB, R. Como interpretar uma meta-análise? *Jornal vascular brasileiro*, v. 21, p. e20220043, 2022.
6. GATES, S.; BROCK, K.; RYAN, E. G. Bayesian statistical methods and their application to resuscitation trials. *Resuscitation*, v. 149, p. 60–64, 2020.
7. ROEVER, L. Guia prático de revisão sistemática e meta-análise. Rio de Janeiro, RJ: Thieme Re-vinter, 2020.
8. RÖSING, C. K. et al. Revisões sistemáticas e meta-análise. In: ESTRELA, C. (org.). *Metodologia científica: ciência, ensino, pesquisa*. Porto Alegre, RS: Artes Médicas, 2018. p. 339-351.

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS ESTATÍSTICOS

Allana Karine Gatinho Garcia
Giovana Pereira Lobato Brito
Luigi Chermont Berni
Milene Da Silva Albuquerque
Rita De Cássia Silva De Oliveira

07

Os resultados de uma meta-análise foram mais bem compreendidos quando o grupo Cochrane demonstrou a importância de usar um gráfico de plotagem, conhecido como *forest plot*, em uma avaliação estatística de estudos primários selecionados para responder ao questionamento sobre se o uso de corticosteroides por mães no período próximo ao nascimento de bebês prematuros diminuiria a mortalidade neonatal. A figura 1 revela a logo do grupo Cochrane a partir do gráfico de *plot* construído.

Observando a figura, o lado esquerdo da figura representa o grupo tratado com corticoides e o lado direito corresponde ao grupo controle placebo. Há 7 linhas horizontais, as quais representam os estudos adicionados à investigação, e uma linha vertical, que consiste na hipótese nula. Portanto, os estudos cuja linha horizontal encosta ou cruza essa linha vertical apresentam o significado de que não há diferença do uso de corticosteroides nessa mortalidade quando comparado ao controle placebo.

Observa-se que a maioria dos estudos toca ou cruza a linha central, o que, a princípio, poderia gerar o entendimento de que a utilização dos corticoides não seria relevante para evitar a mortalidade em bebês prematuros. Entretanto, a somatória das amostras dos estudos em números absolutos gera o diamante/losango observado na região inferior da figura, que não encosta na linha da hipótese nula, estando à esquerda da mesma. Nesse contexto, é necessário a compreensão de que estando à esquerda da linha central, aponta para uma resposta positiva ao tratamento, ou seja, haveria confirmação de que os corticoides administrados ao final da gravidez de bebês prematuros seriam uma medida adequada para prevenir a mortalidade desses neonatos, enquanto o lado direito seria referente aos desfechos negativos, favorecendo o grupo placebo.

Figura 1. Logo da Colaboração Cochrane, a qual representa um gráfico de meta-análise.



Fonte: THE COCHRANE COLLABORATION, 2024.

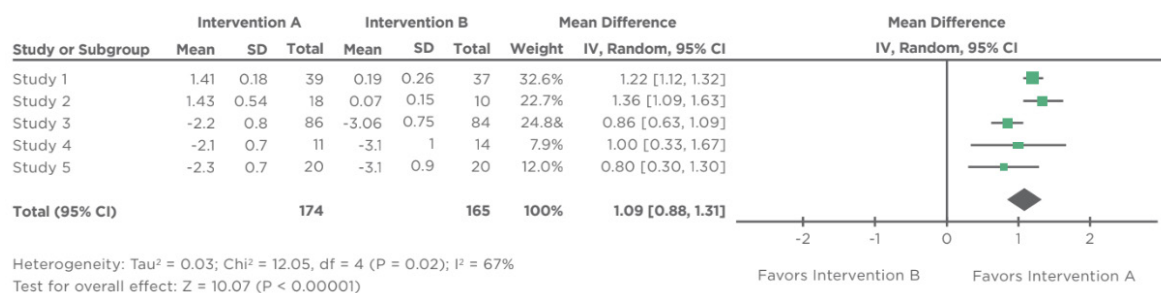
Dessa forma, a partir das conclusões dessa meta-análise em que foi baseada a logo da Cochrane, foi possível tornar mais difundido o uso de corticosteroides para o quadro mencionado, o que possibilitou avanço no campo científico e evitou o óbito de diversos bebês prematuros no mundo.

Gráfico *Forest Plot*

A representação mais usual de uma meta-análise ocorre por meio do gráfico da floresta, ou, originalmente, em inglês, denominado de “*Forest Plot*”. Ele possui esse nome porque cada estudo representa uma árvore e o conjunto dos estudos representa uma floresta. Por meio dele, é possível identificar uma possível variação entre os resultados dos

estudos individuais incluídos, o que facilita a interpretação dos resultados pelos leitores.

Figura 2. Exemplo da utilização do *Forest Plot* em uma meta-análise de estudos com desfechos contínuos.



Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021.

Nesse gráfico, exemplificado a direita na **figura 2**, cada estudo primário incluído é representado por uma linha horizontal, contendo a sua medida de efeito e o seu respectivo intervalo de confiança (IC). O eixo X representa a dispersão do tamanho do efeito e é cortado ao meio pelo eixo Y que representa a linha da não diferença.

A medida de efeito é representada por um símbolo, o qual varia conforme o *software*, mas pode ser um quadrado ou um círculo, cujo tamanho é proporcional ao peso do estudo para a meta-análise (localizado no eixo “weight” na **figura 2**), isto é, quanto maior for o peso, maior será o símbolo da medida de efeito. Além disso, como já foi dito, em torno do símbolo da medida de efeito, a linha horizontal representa o intervalo de confiança do estudo, que seria uma faixa de valores na qual há uma probabilidade de 95% do real valor populacional está dentro dessa faixa. Quanto maior for a variabilidade dentro do estudo, maior a imprecisão da estimativa de determinado efeito, maior será o intervalo de confiança e maior a linha. No caso da **figura 2**, o estudo 1 (study 1) apresenta uma boa medida de efeito com pouca variabilidade populacional dentro do estudo, ou seja, menor intervalo de confiança. Já o estudo 4 (study 4) apresenta uma medida de efeito ruim, com muita variabilidade populacional dentro do estudo, ou seja, maior intervalo de confiança

Ademais, observa-se a linha vertical (linha da não diferença) toca o eixo X, representando o efeito-nulo entre as intervenções comparadas. A partir disso, entende-se que, quando os estudos individuais, representados pelos quadrados e suas linhas horizontais, cruzam a linha da não diferença, a hipótese nula não foi descartada. Isso significa que as diferenças entre os efeitos das intervenções não são estatisticamente significantes, ou seja, não há diferença estatística significativa entre os grupos tratado (experimental ou intervenção B), e grupo controle (placebo ou intervenção A). Por fim, o losango ou o diamante encontrado na parte inferior do gráfico representa a síntese ou combinação dos resultados dos estudos incluídos na meta-análise, isto é, a própria meta-análise. No caso da **figura 2**, percebe-se que o diamante não toca a linha da não diferença favorecendo a intervenção A. Quanto mais longe da linha da não diferença estiver o diamante mais favorável será a intervenção ou o lado no qual o diamante se encontra no *forest plot*.

Para estudos com desfechos dicotômicos (ou binários), ou seja, aqueles que apresentam duas respostas categóricas, a linha da não diferença se localiza no número 1. Por outro lado, para estudos com desfechos contínuos, em que cada desfecho individual é mensurado em quantidade numérica, a linha fica no número 0, como ilustrado na **figura 2**.

Considerações sobre Heterogeneidade dos Estudos Metanalisados

Uma dificuldade na realização das meta-análises, que compromete a confiabilidade dos resultados, é a variabilidade entre os estudos incluídos na revisão. Isso ocorre porque, ao lidar com diversos estudos diferentes sobre um mesmo tema, deve-se ter em mente que seguem diferentes protocolos e, por isso, diferem clinicamente e metodologicamente entre si.

A heterogeneidade clínica se refere às diferenças que os artigos selecionados têm em relação às características da população incluída, às intervenções concomitantes realizadas e aos métodos diagnósticos para acessar os desfechos, por exemplo. A heterogeneidade metodológica, por sua vez, tem relação sobretudo com a ocorrência de vieses nos estudos originais.

Uma consequência de ambos os tipos de heterogeneidade é a chamada heterogeneidade estatística, ou seja, a variabilidade na estimativa de efeito entre os estudos incluídos na revisão; isso significa que, quanto maior a heterogeneidade estatística, mais os estudos diferem entre eles (mais do que se esperaria apenas pelo acaso ou erro aleatório). Uma heterogeneidade estatística significativa sugere uma menor capacidade de generalização dos achados, diminuindo a validade externa do efeito da intervenção.

Testes de quantificação de heterogeneidade

Uma forma simples de visualizar a presença de heterogeneidade é observar se não há, ou se há pouca, sobreposição dos intervalos de confiança dos estudos incluídos. Outras formas de avaliar são os testes de quantificação, que demonstram de modo estatístico a heterogeneidade entre os estudos. Os testes são importantes na interpretação dos resultados de uma meta-análise, pois ajudam os pesquisadores a determinar se os resultados dos estudos individuais são consistentes o suficiente para serem combinados de forma significativa. Os principais testes utilizados para esse fim são o chi-quadrado, o I^2 e o T^2 .

É essencial que a meta-análise avalie a heterogeneidade levando em conta tanto a quantidade de diferença quanto a incerteza associada a essa diferença. Uma maneira de fazer isso é usar medidas como I^2 ou T^2 para quantificar a magnitude da heterogeneidade, e o p -valor do teste χ^2 para expressar a incerteza sobre a presença de uma aparente heterogeneidade.

Chi-quadrado (χ^2 ou Chi^2): é usado para verificar se os estudos em uma revisão têm resultados diferentes, além do que seria esperado por acaso. Ele calcula uma estatística chamada Q , que segue uma distribuição conhecida como Chi^2 , com graus de liberdade iguais a $k - 1$.

A estatística Q fornece uma medida chamada de p -valor, que auxilia a compreender a significância estatística dos resultados. No contexto do Chi^2 , o p -valor informa a probabilidade de obter os resultados observados se a hipótese nula for verdadeira. Ou seja, ele ajuda a determinar se devemos rejeitar ou não a hipótese nula de que não há diferenças significativas entre os grupos. Quando o p -valor é baixo ($< 0,1$) indica evidência de heterogeneidade estatística. Isso significa que há evidências de que os estudos têm resultados diferentes entre si além do que seria esperado por acaso.

O principal problema do teste Chi^2 é que possui baixo poder estatístico. Isso significa que tem limitações importantes, como não fazer distinção entre estudos com tamanho de amostra insuficiente e ser ineficiente em revisões com poucos estudos na meta-análise.

Por isso, deve-se interpretar o p -valor sempre com parcimônia, uma vez que um resultado baixo (p -valor $< 0,1$) pode evidenciar heterogeneidade estatística, mas um resultado não significativo (p -valor $\geq 0,1$) não necessariamente significa ausência de heterogeneidade.

Teste de I^2 (teste de inconsistência de Higgins): é uma medida estatística importante nas meta-análises porque, além de investigar se há ou não heterogeneidade, avalia o impacto que ela tem nos resultados. Assim, a medida I^2 descreve em porcentagem o quanto da variabilidade observada nas estimativas de efeito de tratamento pode ser explicada por heterogeneidade. Logo, valores baixos de I^2 indicam que praticamente toda a variabilidade observada nos resultados é consequência do acaso (erro aleatório), explicada por diferenças no tamanho amostral; ou seja, demonstra que não há heterogeneidade estatística significativa.

Existem alguns limiares propostos para interpretar os valores de I^2 , mas essa interpretação deve ser realizada com cuidado, já que há incerteza dos valores I^2 quando o número de estudos incluído na meta-análise é pequeno:

- $I^2 = 0\%$ a 40% : a heterogeneidade pode não ser importante;
- $I^2 = 30\%$ a 60% : o estudo pode representar heterogeneidade moderada;
- $I^2 = 50\%$ a 90% : o estudo pode representar heterogeneidade substancial;
- $I^2 = 75\%$ a 100% : a heterogeneidade é considerável.

Teste de T-quadrado (T^2 ou teste de Hotelling): verifica se os grupos de estudos têm médias diferentes entre si em relação a certa variável de interesse, como por exemplo, a eficácia de um tratamento. Ele calcula uma estatística chamada T^2 , que é basicamente uma medida de quanto os grupos se diferenciam uns dos outros.

Se o valor do teste T^2 for grande, isso sugere que os grupos têm médias significativamente diferentes, o que pode indicar heterogeneidade estatística significativa entre os estudos. Por outro lado, se o valor do teste T^2 for pequeno, isso sugere que as médias dos grupos são mais similares, o que pode indicar homogeneidade entre os estudos.

Avaliação do impacto da heterogeneidade nos resultados da revisão

A mera quantificação da heterogeneidade estatística por meio de testes não é tão importante se não se souber avaliar o quanto ela impacta nos resultados encontrados. Interpretar os valores dos testes significa compreender como a heterogeneidade afeta o quanto as conclusões do estudo podem ser generalizadas.

O primeiro passo na formulação de uma meta-análise após serem obtidos valores significativos de heterogeneidade estatística é revisar o processo de extração dos dados ou de inclusão deles no *software* da meta-análise (ex.: dados de erro-padrão podem ter sido incluídos erroneamente como desvio-padrão, ou dados de um mesmo estudo podem ter sido incluídos de forma duplicada). O próximo passo é explorar a heterogeneidade encontrada nos estudos, buscando entender a fonte de sua ocorrência e evitar, assim, uma superestimativa no efeito do tratamento. Explicar a heterogeneidade nos estudos pode ser feito por meio da análise de sensibilidade, permitindo avaliar o impacto de covariáveis nos resultados.

Já a análise de sensibilidade pode ser realizada por diferentes formas como **exclusão de outliers**, isso significa remover da revisão aqueles estudos que apresentam resultados muito conflitantes do restante, o que só pode ser realizado se houver uma explicação

óbvia para esses estudos apresentarem essa discrepância, a fim de evitar vieses; **análises de subgrupo**, dividindo a amostra em grupos a avaliando separadamente cada um, avaliando-os por categorias, conhecidas como variáveis categóricas e **meta-regressão**, uma espécie de análise de regressão linear, explicando a heterogeneidade a partir da avaliação das **variáveis contínuas dos estudos**.

REFERÊNCIAS

1. The Cochrane Collaboration. Logo Cochrane [Internet]. [place unknown]; 2024 [cited 2024 May 24]. Available from: <https://brazil.cochrane.org/logo-cochrane>
2. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. [citado 2024 mai 24] Disponível em www.training.cochrane.org/handbook.
3. El Dib R. Como interpretar uma meta-análise? *Jornal Vascular Brasileiro*. 2022;21. [citado 2024 mai 24] Disponível em <https://www.scielo.br/j/jvb/a/WfM4BJ3vYrWMB3ybwS3ZfqB/>
4. Santos JA, Oliveira GS, Borges TDFF. META-ANÁLISE COMO MÉTODO PARA DESENVOLVER PESQUISAS CIENTÍFICAS. *Cadernos da Fucamp*, [Internet]. 2021 Sep 26 [cited 2024 May 25];20(48):77-91. Available from: <https://revistas.fucamp.edu.br/index.php/cadernos/article/view/2563>
5. Legramanti RC. Meta-análise: um guia prático. Porto Alegre. Tese [Bacharelado em Estatística] - Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010 [cited 2024 May 25]. Available from: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/24862>
6. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 93 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_elaboracao_revisao_sistematica_meta-analise.pdf
7. Ministério da Saúde (BR). Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS). Diretriz de revisão sistemática com meta-análise em rede [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. 117 p. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2023/Consulta/Diretriz_Revisao_Sistematica_com_Meta-analise_em_rede.pdf
8. Silva RR, Santos MM. Descrição do estudo de meta-análise. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade* 2022;17(47):e0431. DOI: 10.1590/1677-5449.202200431
9. FALAVIGNA, Maicon. Meta-regressão. HTAnalyze Consultoria e Treinamento, 2015. Disponível em: < <https://www.htanalyze.com/blog/meta-regressao/> >

EXPLORAÇÃO DO VIÉS DE PUBLICAÇÃO E SENSIBILIDADE

Ana Beatriz Dias Silva

Cecília Harumi Martins Hatano

Isabela De Nazaré Tavares Cardoso Souza

Luma Beatriz Cavalcante Lopes

Rita De Cássia Silva De Oliveira

08

1. Viés de Publicação

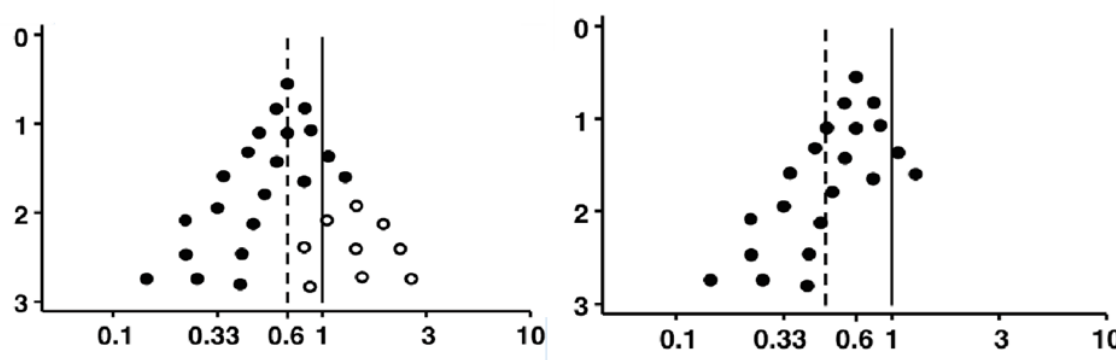
Pesquisas que suportam um efeito benéfico ou positivo costumam ser mais publicadas do que aquelas com resultados negativos, o que acaba gerando um viés para a meta-análise, conhecido como viés de publicação. Entre os fatores que levam a esse entrave, podemos citar a desistência dos autores de escrever o artigo e o desinteresse dos editores das revistas em publicá-lo por imaginarem que não haverá interesse por parte dos leitores. Isso impulsiona a pesquisa por dados da literatura cinzenta, que nada mais são do que publicações não oficiais ou que não percorreram o processo editorial convencional, difíceis de encontrar em canais bibliográficos tradicionais.

Existem diversas formas de avaliar o viés de publicação. No presente capítulo, discutiremos sobre 2 formas: Gráfico de funil (*funnel plot*) e o teste estatísticos de Egger, dando maior enfoque para o gráfico de funil, por ser amplamente utilizado.

O gráfico de funil ou “*funnel plot*” é uma maneira gráfica de se identificar viés de publicação. Ele é recomendado para meta-análises com N maior que 10, uma vez que, com um menor número de estudos em sua composição, o poder de detecção de tal método é consideravelmente menor. Esse teste é chamado assim pois a precisão da estimativa do efeito aumenta conforme o tamanho da amostra aumenta; e na ausência de viés, o gráfico estaria disposto em formato de “funil invertido” ou pirâmide.

Tal teste apresenta um eixo X, que corresponde ao tamanho do efeito, que pode ser representado por *odds ratio** ou *risk ratio*, enquanto o eixo Y corresponde ao inverso do erro padrão (EP) ou alguma outra medida que indique o tamanho da amostra ou a precisão dos estudos individuais. A base de um gráfico de funil seria composta pelos estudos com amostras menores, uma vez que a sua variação pode ocorrer por um equívoco ou meramente por acaso, enquanto no ápice, se encontram os estudos com grandes amostras, que possuem estimativas mais fidedignas. Ausências de estudos na base do funil, principalmente do lado direito (assimetrias de funil), demonstram que estudos de resultados negativos não foram incluídos ou publicados, sugerindo a busca por mais dados. Assimetrias de funil também podem ser causadas por uma grande heterogeneidade de estudos. A figura 1 destaca o gráfico de funil simétrico e assimétrico.

Figura 1. Lado esquerdo: Funnel plot simétrico. Lado direito: Funnel plot assimétrico.



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

Teste de Egger

O Teste de Egger é um teste estatístico que também pode auxiliar na averiguação do viés de publicação. Neste teste é realizada uma regressão linear do efeito do estudo dividido pelo seu erro padrão, ponderada pelo inverso do erro padrão (1/erro padrão). Quando a interceptação desta regressão resulta em zero, infere-se que não há viés de publicação; qualquer resultado diferente de 0 sugere presença de tal viés. Esse teste, todavia, não deve ser utilizado para desfechos dicotômicos nos quais a estimativa de efeito da meta-análise é o *odds ratio*, uma vez que a taxa de erro é alta.

2. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade consiste em repetir a análise para o desfecho primário substituindo variáveis ou testes pré-definidos por decisões alternativas. O objetivo é demonstrar que os resultados são independentes de decisões arbitrárias tomadas frente a qual método estatístico ou critério de elegibilidade foi utilizado no estudo.

Normalmente, as variáveis adequadas para análises de sensibilidade são identificadas durante o processo de revisão, mas também podem ser definidas durante o processo de elaboração do protocolo. Quando essa análise demonstra que o resultado da meta-análise não é modificado pelas diferentes decisões que possam ser tomadas durante o processo de revisão, os resultados do estudo podem ser considerados mais confiáveis.

Dentre as análises de sensibilidade comumente utilizadas, tem-se aquela que exclui o estudo que apresenta uma medida de associação que diverge muito das demais, denominados *outliers*. Nesse caso, ocorre uma distorção da medida de associação, superestimando ou subestimando-a. Assim, é possível realizar a meta-análise com e sem *outliers*, a fim de verificar sua real influência na magnitude da associação.

É importante destacar, ainda, que, embora algumas análises de sensibilidade consistam em restringir a análise para um subconjunto de estudos, esta análise não determina a medida de associação no conjunto de estudos excluídos da análise. Ademais, análises de sensibilidade propiciam comparações informais sobre diferentes maneiras para se determinar a mesma medida de associação. Por outro lado, as análises de subgrupos, que podem ser confundidas com as análises de sensibilidade, geram comparações formais sobre diferentes medidas de associação entre os subgrupos selecionados.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
3. Sterne JAC, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2001;54(10):1046–55.
4. Lin, L, Chu, H. Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2018;74(3):785-794.

SISTEMA GRADING OF RECOMMENDATIONS ASSESSMENT, DEVELOPMENT AND EVALUATION (GRADE)

Felipe Lima Jacob
Rafael Lobato Machado
Laíse Maria Barbosa Amaral
Giovana Pereira Lobato Brito
Rita De Cássia Silva De Oliveira

09

1. Utilizando sistema GRADE em meta-análises

Para auxiliar a tomada de decisões clínicas ou de saúde pública, ferramentas foram desenvolvidas junto à Saúde Baseada em Evidências (SBE). O *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) é uma forma de avaliação da qualidade das evidências e de mensuração da força de recomendação para questões em saúde. Esse sistema é utilizado por inúmeras instituições, dentre elas a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a *Cochrane Collaboration*. Os principais componentes dessa metodologia são:

I) Qualidade das evidências

Dentro do sistema GRADE, a qualidade das evidências é estratificada em quatro níveis, conforme o Quadro 1. Os níveis variam de alto, representado por ensaios clínicos randomizados – desenho de estudo mais adequado; a muito baixo, nesse nível ocorre a inclusão somente de estudos observacionais – delineamento de estudo com menor grau de confiança. Outros fatores, além do desenho de estudo, interferem na escolha do nível de evidência: as limitações metodológicas (risco de viés), a inconsistência, a evidência indireta, a imprecisão e o viés de publicação são tópicos que reduzem o nível de evidência. Já a magnitude de efeito, o gradiente dose-resposta e os fatores de confusão residuais elevam o nível de evidência, até mesmo em estudos observacionais.

Quadro 1. Níveis de evidência de acordo com o sistema GRADE

| Nível | Definição | Implicações | Fonte de informação |
|----------|--|--|--|
| Alto | Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado. | É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito | - Ensaios clínicos bem delineados, com amostra representativa. - Em alguns casos, estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*. |
| Moderado | Há confiança moderada no efeito estimado. | Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa. | - Ensaios clínicos com limitações leves**. - Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*. |
| Baixo | A confiança no efeito é limitada. | Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito. | - Ensaios clínicos com limitações moderadas**. - Estudos observacionais comparativos: coorte e caso-controle. |

| | | | |
|-------------|--|--|--|
| Muito Baixo | A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados. | Qualquer estimativa de efeito é incerta. | <ul style="list-style-type: none"> - Ensaios clínicos com limitações graves**. - Estudos observacionais comparativos com presença de limitações**. - Estudos observacionais não comparados***. - Opinião de especialistas. |
|-------------|--|--|--|

Fonte: Elaboração GRADE *working group* - <http://www.gradeworkinggroup.org>

*Estudos de coorte sem limitações metodológicas, com achados consistentes, apresentando tamanho de efeito grande e/ou gradiente dose resposta.

**Limitações: vieses no delineamento do estudo, inconsistência nos resultados, desfechos substitutos ou validade externa comprometida.

***Séries e relatos de casos.

II) Força da recomendação

Ao considerar benefícios e desvantagens, a força de recomendação orienta o aceite ou rejeição de uma determinada conduta. O balanço entre pontos positivos e negativos gera as seguintes recomendações:

- Fracas/condicionais: vantagens e riscos estão em equilíbrio.
- Fortes: as vantagens superam os riscos ou vice-versa.

2. Passo-a-passo do sistema GRADE

Quadro 2. Etapas do processo GRADE

1. Formular perguntas

Seguindo o acrônimo PICO, já descrito no capítulo acerca da pergunta de pesquisa, deve-se definir uma questão de pesquisa clara e relevante.

2. Avaliar evidências

Ao estratificar nos quatro níveis, é necessário identificar e sintetizar as evidências relevantes. Os critérios de elevação de nível, explicados anteriormente, são aplicados a estudos observacionais bem delineados.

3. Desenvolver recomendações

Pautar-se nas evidências avaliadas e outras variáveis (a exemplo da preferência dos pacientes e custo-benefício) para desenvolver recomendações.

Apesar de ser um sistema complexo, que requer vasto conhecimento acerca da epidemiologia clínica por parte dos avaliadores, o sistema GRADE propõe uma ferramenta

ampla e transparente para a avaliação da qualidade da evidência e para o desenvolvimento de recomendações.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: O sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
2. Roever L, Gomes-Neto M, Durães AR, Reis PEO, Pollo-Flores P, Silva RML, et al. Compreendendo o GRADE: PICO e qualidade dos estudos. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2021;19(1):54-61.
3. Santesso N, Carrasco-Labra A, Langendam M, et al. Improving GRADE evidence tables part 3: detailed guidance for explanatory footnotes supports creating and understanding GRADE certainty in the evidence judgments. *J Clin Epidemiol*. 2016;74:28–39.
4. Schünemann HJ, Rezapour M, Piggott T, et al. The ecosystem of health decision making: from fragmentation to synergy. *Lancet Public Health*. 2022;7(4).
5. Zhang Y, Akl EA, Schünemann HJ. Using systematic reviews in guideline development: the GRADE approach. *Res Synth Methods*. 2018;10:312.

APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Maria Elisa Leite Araújo
Paola Carolina Santos Foinkinos
Suzana Gomes De Oliveira
Rita De Cássia Silva De Oliveira

10

A maneira de apresentação dos resultados obtidos na revisão sistemática com meta-análise é de suma importância para a composição do artigo, uma vez que essa é a principal forma de comunicação do conhecimento resultante da pesquisa. Os resultados devem ser representados de forma didática e de fácil visualização para compreensão dos pontos importantes. Porém, bem antes da seção de resultados propriamente dita, vale ressaltar alguns pontos de importância no sumário de achados.

1. Destaque para achados importantes: Sumário de Achados

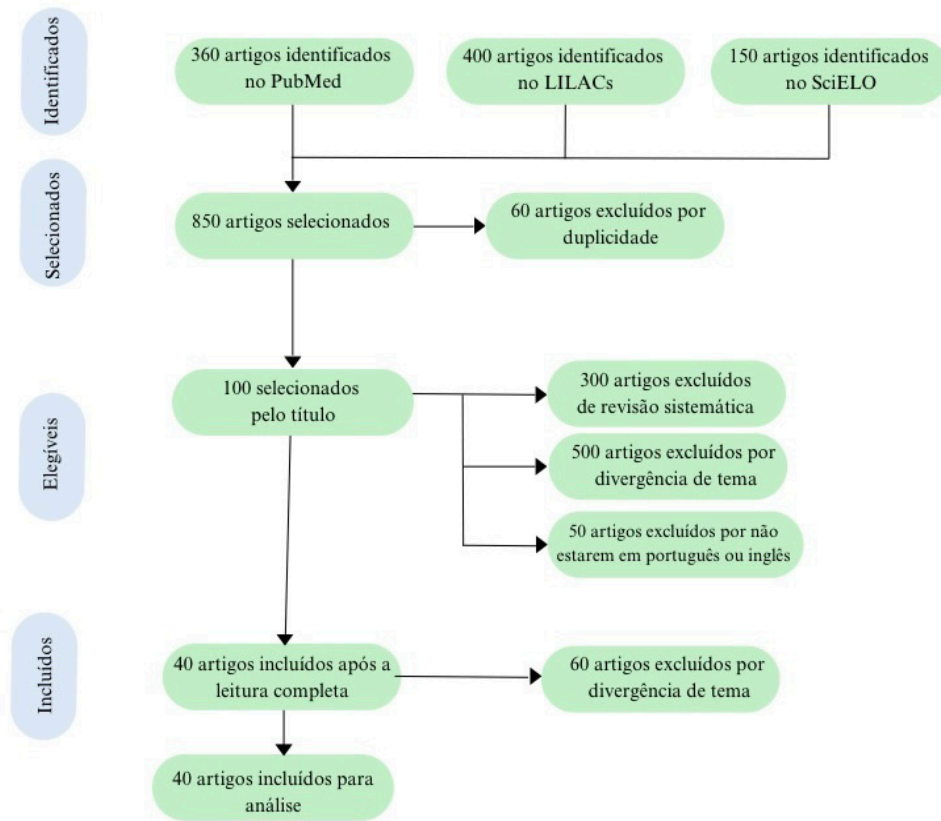
O resultado da avaliação das evidências deve ser apresentado na forma de um quadro, denominado “Sumário de achados”. Este quadro deve aparecer antes da introdução, já que é um sumário principal dos achados da revisão, outros quadros que não sejam o sumário de achados, devem aparecer na seção de resultados.

O Sumário de achados deve conter: 1) uma breve descrição da população e grupos de tratamento avaliados; 2) principais desfechos de interesse dos pacientes (eficácia e segurança, sendo recomendado até sete desfechos); 3) uma medida de impacto para cada desfecho no grupo comparador; 4) o efeito relativo e absoluto com o IC de 95%; 5) número de estudos que foram incluídos e o número de participantes para cada desfecho; 6) classificação da qualidade de evidência (alta, moderada, baixa ou muito baixa) para cada desfecho e indicação para quais domínios a qualidade da evidência foi aumentada ou rebaixada com as respectivas justificativas.

2. Apresentação dos Resultados

Já na seção de RESULTADOS, alguns pontos a serem considerados destaque na descrição dos mesmos são o fluxograma de seleção dos artigos, que deve ser colocado em forma descritiva, sucinta e objetiva quanto as etapas de seleção, seguindo o diagrama PRISMA; as características clínicas de base dos participantes incluídos na pesquisa, principalmente aqueles provenientes de estudos de coorte e de caso-controle, sendo apresentados de forma descritiva em formato de tabelas; bem como, a apresentação do risco de viés que deve ser colocada também em forma de tabela, facilitando a compreensão dos tópicos analisados. As figuras 1, 2 e 3 mostram exemplos de fluxograma, características dos estudos incluídos e gráfico do risco de viés, respectivamente.

Figura 1. Modelo de fluxograma PRISMA de seleção dos estudos



Fonte: Elaborado pelos autores

Figura 2. Modelo de tabela com **as características dos estudos incluídos**

| Estudo | Objetivo | Bases de dados | Metodologia | Resultados |
|---------------------|---|----------------|--|---|
| NUNES et al, 2021. | Avaliar fatores de risco para vulvovaginites na Atenção Primária à Saúde | LILACS, SciElo | Estudo transversal, a partir da leitura de prontuários eletrônicos | Uso de roupa abafada e higiene incorreta da genitália foram os fatores de risco mais prevalentes |
| GARCIA et al, 2020. | Identificar fatores de risco para vaginose bacteriana na Atenção Primária à Saúde | LILACS, SciElo | Estudo qualitativo, realizado a partir da abordagem e entrevista de pacientes durante consulta com questionário pré definido | Foram identifica das práticas incorretas de higiene genital, tais como o uso de duchas para limpeza interna e a lavagem excessiva |
| ROSA et al, 2024. | Relacionar o Diabetes Mellitus como propensão a para candidíase na Atenção Primária à Saúde | LILACS, SciElo | Estudo quantitativo, avaliando a prevalência de candidíase em pacientes com DM2 | 70% das pacientes com DM2 já trataram candidíase em algum momento pós diagnóstico de DM2. |

Fonte: Elaborado pelos autores

Figura 3. Modelo de tabela apresentação de risco de viés

| | Bias arising from the randomization process | Bias due to deviations from intended interventions | Bias due to missing outcome data | Bias in measurement of the outcome | Bias in selection of the reported result | Overall bias |
|----------|---|--|----------------------------------|------------------------------------|--|--------------|
| Estudo 1 | ● | ● | ? | ● | ? | ● |
| Estudo 2 | + | + | + | + | + | + |
| Estudo 3 | ? | ? | ? | ? | ? | ? |
| Estudo 4 | + | + | ? | ? | ? | ? |
| Estudo 5 | ● | ● | ? | ? | ? | ● |
| Estudo 6 | + | + | + | + | + | + |
| Estudo 7 | ? | ? | + | ? | + | ? |

Fonte: Extraído do risco de viés em revisões sistemáticas: Guia Prático (COBE/ UFSC) (<https://guiariscode-viescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-15-apresentacao-e-interpretacao-do-risco-de-vies-nos-resultados-e-meta-analise-da-revisao-sistemica/>)

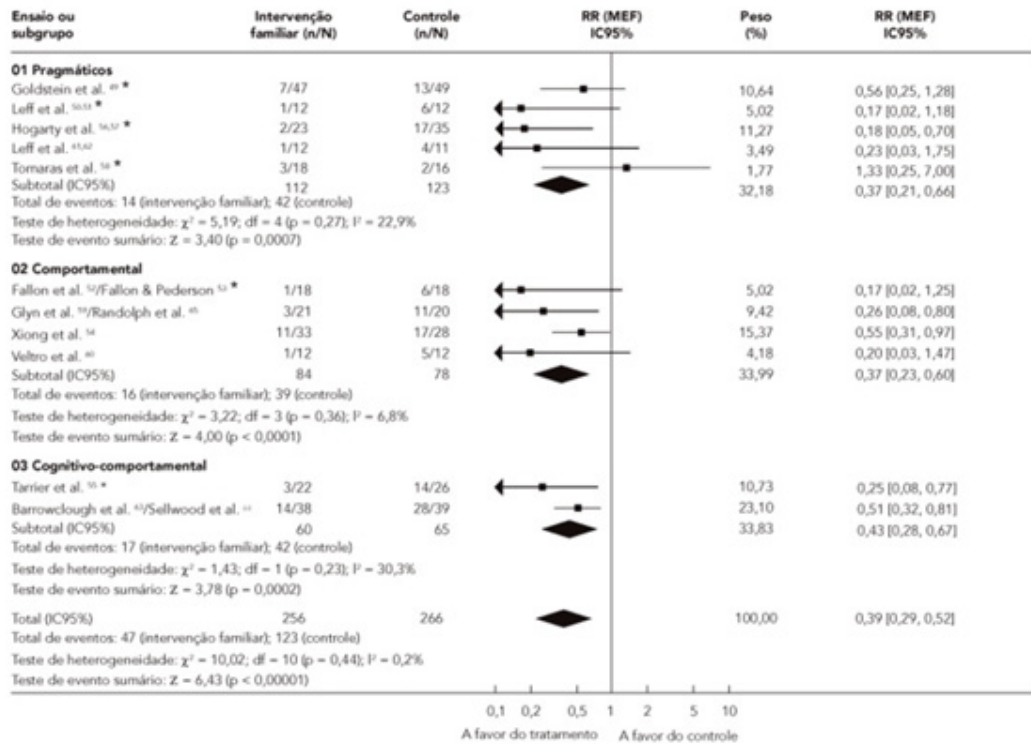
3. Peculiaridades nos resultados de meta-análises

Os resultados de meta-análises devem incluir uma medida de inconsistências, número de estudos e participantes incluídos em cada análise. Ademais, devem ser incluídos o peso de acordo com a contribuição de cada estudo para o artigo redigido. Dessa forma, a confecção de *forest plot*, ou gráfico de floresta, deve conter as seguintes informações: efeito de tratamento agrupado, intervalo de confiança (IC), número de estudos e participantes incluídos em cada análise, além de demonstrar o peso que cada estudo tem para a meta-análise. A figura 1 mostra um exemplo de *forest plot* contendo IC.

Além disso, os resultados das análises de subgrupo, metarregressão e sensibilidade devem seguir a mesma lógica dos resultados das análises principais, além de informar se essas análises foram pré-especificadas ou não.

Os resultados das análises de *subgrupo* precisam conter resultado do teste de interação entre os grupos e os dados de efeito de tratamento e IC de cada subgrupo. Ademais, os resultados de *sensibilidade* precisam conter o efeito da intervenção com o IC, além de informar se os resultados são similares aos da análise principal, com objetivo de avaliar a robustez deles. Por fim, os resultados de *metarregressão* devem conter coeficiente de regressão com o IC. A Figura 5 mostra um modelo de tabela para apresentação dos resultados de metarregressão.

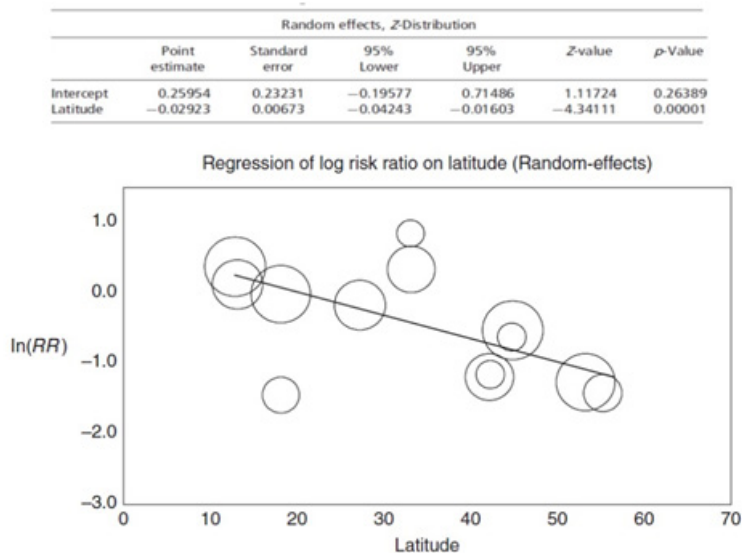
Figura 4. Modelo de *Forest plot* para apresentação dos resultados



Fonte: Extraído de HTAnalyze Consultoria e Treinamento

(<https://www.htanalyze.com/blog/entendendo-o-forest-plot-o-grafico-da-metanalise/>)

Figura 5. Modelo de gráfico de metarregressão



Fonte: Extraído de HTAnalyze Consultoria e Treinamento

(<https://www.htanalyze.com/metanalise/meta-regressao/>)

4. Uso da ferramenta Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Por último, não menos importante, o sistema GRADE também aparece na seção de RESULTOS, sendo usado para classificar a certeza dos resultados incluídos em 6 domínios: risco de viés, inconsistência, imprecisão, indireção, viés de publicação e outras considerações. GRADE classifica a **força da recomendação** para questões em saúde atribuindo **níveis de evidência**, o qual representa a confiança na informação avaliada. A qualidade da evidência é realizada em cada desfecho avaliado a partir do conjunto disponível de evidências. A tabela 1 mostra os itens avaliados par definição da qualidade das evidências e a tabela 2 mostra um resumo dos achados.

Tabela 1. Exemplo de avaliação da qualidade da evidência

| Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) | | | | | | |
|---|--------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|------------|--------------------|
| Estudos | Delineamento | Limitações Metodológicas | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação |
| Desfecho A (tempo de seguimento) | | | | | | |
| 2 | ECR | Sem limitações greves | Sem inconsistência grave | Sem evidência indireta | Grave | Não avaliado |
| Desfecho B (tempo de seguimento) | | | | | | |
| 4 | ECR | Grave | Sem inconsistência grave | Sem evidência indireta | Grave | Não avaliado |

Fonte: Autores, 2024

Tabela 2. Resumo dos achados

| Resumo dos Achados | | | | |
|----------------------------------|------------|-------------------|----------|------------------------|
| Número dos participantes | | Efeito | | Qualidade da evidência |
| Tecnologia avaliada | Comparador | Relativo (IC 95%) | Absoluto | |
| Desfecho A (tempo de seguimento) | | | | |
| | | | | Moderada |
| Desfecho B (tempo de seguimento) | | | | |
| | | | | Baixa |

Fonte: Autores, 2024.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_elaboracao_revisao_sistematica_meta-analise.pdf ISBN 978-65-5993-021-0. Acesso em: 20/06/2024.
2. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: O sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/ct/PDF/diretriz_do_grade.pdf

DISCUSSÃO E IMPLICAÇÕES PRÁTICAS

Felipe Lima Jacob
Rafael Lobato Machado
Laíse Maria Barbosa Amaral
Giovana Pereira Lobato Brito
Rita De Cássia Silva De Oliveira

1 1

1. Discussão dos resultados à luz da pergunta de pesquisa

Para construir uma discussão clara e objetiva dos resultados obtidos é necessário seguir um passo-a-passo que alinhará a discussão à pergunta de pesquisa.

Abordaremos aqui de modo prático e bem objetivo 7 etapas cruciais para a escrita dessa seção da meta-análise:

1ª ETAPA: Revisão da pergunta de pesquisa

Neste passo, deve-se reafirmar a pergunta inicial da meta-análise, de modo a produzir uma introdução para a discussão. Faz-se relevante explicar de maneira breve a importância da pergunta diante do contexto estudado.

2ª ETAPA: Resumo dos principais resultados

Os autores devem apresentar um resumo dos principais achados da meta-análise e das incertezas pendentes. É importante entender que esta seção não representa uma mera repetição dos dados quantitativos. Destaque as medidas de efeito encontradas e as estimativas combinadas e discuta, nesta etapa, a heterogeneidade observada, caso esta seja aplicável.

3ª ETAPA: Comparação com a literatura existente

Deve-se tomar como base os alicerces já consolidados por outros estudos individuais. A partir de outras meta-análises ou revisões sistemáticas, adicionam-se e discutem-se as novas contribuições, concordâncias ou contradições presentes no resultado da pesquisa realizada frente aos dados já publicados previamente na literatura.

4ª ETAPA: Interpretação dos resultados

Feita a comparação com a literatura pré-existente, deve-se relacionar estritamente os resultados à pergunta de pesquisa, a partir da discussão das implicações dos achados do estudo para a prática ou para a teoria no contexto científico.

5ª ETAPA: Pontos fortes e limitações

Recomenda-se reconhecer as limitações do estudo produzido, a exemplo dos potenciais vieses nos estudos primários ou da presença de heterogeneidade dos estudos. Além disso, é imprescindível pontuar os pontos fortes, como a busca abrangente em variadas bases de dados, o cumprimento da sistematização da pesquisa e o esforço para redução da probabilidade de viés de publicação, por meio de estratégias que identifiquem esses vieses durante a elaboração do estudo, bem como a utilização da avaliação da qualidade de evidência.

6ª ETAPA: Implicações para pesquisas futuras

Ao identificar os pontos fracos ou limitações do estudo, surge a oportunidade para sugerir que novas pesquisas sejam realizadas a partir dos achados expostos. As melhorias devem ser listadas com o intuito de fomentar uma maior investigação sobre as lacunas deixadas pela produção descrita. Nessa etapa, é possível sugerir, inclusive, mudanças metodológicas para estudos futuros.

7ª ETAPA: Conclusão

Por fim, deve-se resumir os principais desfechos da meta-análise recém realizada e reafirmar a resposta encontrada com a pergunta de pesquisa definida. Deve também ser destacada a importância da meta-análise desenvolvida para o campo de estudo em questão.

2. Implicações práticas e possíveis aplicações

Diversas são as aplicações provenientes de uma meta-análise bem desenvolvida. Dentre as principais estão a tomada de decisão informada; a ampliação do poder estatístico com o aumento da amostra total; a identificação de padrões e variabilidade; a geração de novas hipóteses perante as lacunas encontradas; a economia de recursos, visto que a meta-análise pode utilizar dados já existentes para responder uma pergunta de pesquisa sem necessitar da criação de um novo estudo primário, gerando uma redução de custos.

Nessa seção da meta-análise, vale ressaltar que os autores não devem fazer recomendações diretas sobre o uso ou não das intervenções, mas é necessário realizar uma interpretação geral da evidência, a fim de auxiliar na tomada de decisão clínica, com a explicação de prováveis riscos e benefícios da intervenção selecionada a partir dos estudos de meta-análise realizados.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos de acurácia diagnóstica. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2014.
3. Cheung MWL, Vijayakumar R. A guide to conducting a meta-analysis. *Neuropsychol Rev*. 2016;26(2):121-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9319-z>.
4. Roever L. Guia prático de revisão sistemática e meta-análise. Rio de Janeiro, RJ: Thieme Revinter; 2020.
5. Souza MC. Métodos de Síntese e Evidência: Revisão Sistemática e Meta-análise [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2010 [citado 2024 jul 03]. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/mirian_metodo_de_sintese_e_evidencia.pdf

RECURSOS E FERRAMENTAS ÚTEIS PARA ELABORAÇÃO DE UMA META-ANÁLISE

Ana Beatriz Dias Silva

Cecília Harumi Martins Hatano

Isabela De Nazaré Tavares Cardoso Souza

Luma Beatriz Cavalcante Lopes

Rita De Cássia Silva De Oliveira

12

Para otimizar a realização de uma revisão sistemática com meta-análise, é de suma importância que a escolha do conjunto de recursos, conhecimentos e softwares seja eficaz. O tempo é um fator determinante na realização de meta-análises e para que este seja otimizado, precisamos buscar por ferramentas que auxiliem no desenvolvimento do texto. Além disso, é necessário que os revisores conheçam o funcionamento das plataformas e desenvolvam conhecimentos técnicos e habilidades para manuseá-las.

Vale ressaltar, ainda, que os recursos materiais para elaboração da revisão sistemática precisam ser estimados anteriormente ao início de sua utilização, para desenvolvimento de habilidade por parte dos revisores e obtenção do recurso. Outrossim, instrumentos que permitam a utilização de *softwares* ou a exibição dos recursos precisam ser previamente adquiridos, como computadores e acesso à internet.

Os *softwares* de extração dos dados, como já citados neste livro, também são recursos de otimização de uma revisão sistemática, citando-se Digitizer, Dexter, Engauge etc. Esses recursos objetivam otimizar, agilizar e automatizar a extração dos dados, utilizando-se de uma ferramenta para realização de múltiplas técnicas.

Além disso, existem as bases de dados que contêm outras revisões sistemáticas que estão em andamento, como Cochrane *Database of Systematic Reviews*, e bases com protocolos de revisões de dados online em acesso aberto, como *Open Science Framework*. Além disso, plataformas com *checklist*, como o guia de redação *Preferred Reporting Items for Systematic Review*, são utilizadas para um detalhamento completo e transparente do passo a passo de uma revisão sistemática com meta-análise, seguindo um modelo de fluxograma.

Ademais, assim como existem inúmeras ferramentas utilizadas para calcular o risco de viés e identificar a qualidade metodológica dos diferentes estudos primários escolhidos para compor a revisão sistemática e meta-análise, existem também a avaliação tanto do risco de viés quanto da qualidade metodológica da própria revisão sistemática. Dessa forma, ferramentas como *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS) e *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR-2), são utilizadas, respectivamente, para cálculo do risco de viés e avaliação da qualidade metodológica em revisões sistemáticas.

Ainda, *softwares* de gerenciamento de referência ou citações são de extrema importância para otimização da elaboração de revisões sistemáticas, como Mendeley, Endnote, Zotero etc. Tais programas são utilizados para gerenciar e compartilhar referências bibliográficas e citações que foram utilizadas ao longo do texto, permitindo a criação e organização destas em um único *software*. Além disso, tais instrumentos permitem a importação de citações de outras fontes da rede, como sites e bibliotecas digitais.

Somado a isso, os *softwares* estatísticos se fazem de grande valia para o gerenciamento de resultados das pesquisas, destacando-se RevMan, R, Stata, *Comprehensive Meta-Analysis* etc. Esses *softwares* se caracterizam pela coleta de informações de variadas fontes, organização dos dados em conjunto e desenvolvimento de planilha, gráficos e relatórios que propiciam a gestão dos desfechos de uma revisão sistemática.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_elaboracao_revisao_sistematica_meta-analise.pdf ISBN 978-65-5993-021-0. Acesso em: 03/04/2024.

GUIA PASSO A PASSO SIMPLIFICADO PARA ESCREVER UMA META- ANÁLISE

Allana Karine Gatinho Garcia
Luigi Chermont Berni
Milene Da Silva Albuquerque
Giovana Pereira Lobato Brito
Rita De Cássia Silva De Oliveira

13

A meta-análise é uma forma sistemática e estatística de analisar os dados colhidos em dois ou mais estudos independentes para compor a pesquisa. Assim, os resultados desses estudos são combinados, sumarizando resultados que reproduzem o todo avaliado. O principal propósito de uma pesquisa sistemática com meta-análise é compilar diferentes dados coletados a partir de pesquisas individuais, utilizando metodologia sistematizada confiável, para melhor análise e aquisição de conhecimento em determinado assunto de interesse.

A seguir o passo a passo simplificado para construção de uma meta-análise, a fim de fixar o conteúdo deste livro, uma vez que todos os passos aqui destacados já foram descritos de forma mais abrangente em capítulos anteriores.

1. FORMULAÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA

Para sistematizar e facilitar a elaboração de uma pergunta de uma pesquisa, pode ser utilizado o protocolo PICO, em que cada letra tem uma proposta específica (População, Intervenção, Controle e *Outcome/Desfecho*).

O uso da estratégia PICO ou suas variações pode auxiliar na construção de uma boa pergunta de pesquisa, o que facilitará a busca adequada nas inúmeras bases de dados e assim obter estudos primários consistentes para realização de forma sistematizada de uma revisão de literatura com meta-análise e garantir a tomada de decisão coerente na Prática Baseada em Evidências.

2. BASES DE REGISTRO DE PROTOCOLOS DE REVISÃO SISTEMÁTICA

Antes do início da revisão sistemática com meta-análise é necessário o registro do processo da pesquisa em repositórios de acesso público, garantindo a reprodutibilidade e a transparência no processo científico e se certificando que a pesquisa que se deseja realizar já não está sendo executada por outro grupo de pesquisa da área de interesse. Dessa forma, ao registrar o protocolo de pesquisa em plataformas específicas, os pesquisadores submetem seus planos de estudo para tornar sua metodologia transparente e acessível.

A principal plataforma de registro de protocolos de revisão sistemática muito usada é o International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), mas outras plataformas como a Open Science Framework (OSF Registres) também garantem o registro do protocolo da revisão sistemática e meta-análise. Vale destacar, que a Revisão sistemática só poderá ser iniciada após obtenção do número de inscrição pela plataforma de registro e o status da pesquisa deve ser constantemente atualizado na plataforma de registro até a total finalização da pesquisa.

3. REVISÃO SISTEMÁTICA

Após a formulação da pergunta de pesquisa e registro do protocolo de pesquisa nas plataformas especializadas, prossegue-se com a realização da revisão sistemática propriamente dita, que é uma abordagem estruturada que visa identificar, analisar, avaliar criticamente e sintetizar, idealmente, toda a evidência disponível sobre um determinado assunto.

Assim, o próximo passo será a **pesquisa dos estudos existentes**, a ser feita utilizando uma estratégia de busca construída com a maior quantidade de sinônimos possíveis, para aumentar o poder de busca, em diversas bases de dados e literatura cinza. Para explorar os estudos nessas bases, deve-se elaborar descritores e empregar operadores booleanos, que serão capazes de aprimorar a busca e encontrar os melhores resultados.

Para a **seleção dos artigos**, os artigos primários são reunidos e triados com base no título e no resumo. Depois, há a leitura e revisão integral dos textos completos selecionados e uma nova triagem, excluindo os artigos em que, após a leitura completa, notou-se a dissonância com a pergunta de pesquisa. Dessa forma, dos artigos remanescentes, extraem-se os dados condizentes com a pergunta da pesquisa e avalia-se a qualidade deles.

Este processo deve ser criterioso para evitar vieses. Recomenda-se que no mínimo dois revisores trabalhem de forma independente e, em seguida, discutam suas extrações de dados; se houver discordância, um terceiro revisor pode intermediar. A seleção de dados deve ser objetiva e alinhada à pergunta central da revisão, considerando critérios de elegibilidade para evitar interpretações subjetivas. Ferramentas como os *softwares* específicos *Covidence*, *Rayyan* e *DistillerSR* ou planilhas no *Excel* e *Word* podem auxiliar nesse processo de triagem.

Depois da seleção dos artigos, é importante **analisar a presença de vieses**, os quais podem gerar interpretações tendenciosas e, conseqüentemente, equivocadas dos seus resultados. De modo geral, os vieses mais encontrados são: viés de seleção; viés de desempenho e viés de detecção. Para analisar o risco de viés, é fundamental escolher a ferramenta adequada, levando em consideração o desenho do estudo a ser analisado e o seu propósito, visto que não há, atualmente, um instrumento de avaliação capaz de englobar diversos delineamentos de pesquisa.

Para **estruturar a escrita da revisão sistemática**, pode-se empregar o *Checklist* PRISMA, que aprimora o controle das etapas de elaboração de revisões sistemáticas de literatura e meta-análises. Este *checklist* auxilia os autores a melhorarem a qualidade e reprodutibilidade das revisões sistemáticas e das meta-análises, facilita o processo de publicação em periódicos, principalmente indexados, e é útil para a avaliação crítica de revisões sistemáticas já publicadas.

Quanto à organização da escrita do texto, as seguintes seções devem compor um artigo de revisão sistemática e meta-análise:

- a. Título;
- b. Resumo e Palavras-Chave;
- c. Introdução;
- d. Metodologia;
- e. Resultados;
- f. Discussão;
- g. Conclusão.

4. COLETA DE DADOS PARA A META-ANÁLISE

O processo de extração dos dados, após seleção dos estudos incluídos, segue um protocolo padrão, o qual objetiva uniformizar os conceitos do tema selecionado e deve ser contemplado, de forma independente e, por pelo menos, uma dupla de revisores, os quais

devem ser previamente treinados para aplicar efetivamente o protocolo de pesquisa e padronizar o formato das respostas aos formulários. Destaca-se, ainda, que a análise deve contemplar todos os documentos referentes aos estudos selecionados, incluindo publicações adicionais resultantes. Ademais, na meta-análise, a extração dos dados, realizada por dois indivíduos, deverá ser conduzida de maneira independente, de forma que um avaliador não tenha acesso aos dados obtidos pelo outro. Em um momento posterior, ambos deverão entrar em consenso sobre os dados coletados e, em caso de discordância, é possível consultar novamente o estudo sobre o qual há dúvida ou valer-se da opinião de um terceiro revisor.

O protocolo padrão precisa incluir questões relevantes do estudo e deve ser estabelecido previamente. As questões abordadas no protocolo devem ser referentes às características clínicas e metodológicas e à avaliação dos desfechos de interesse da revisão sistemática, possuindo, de preferência, alternativas de escolha e antecipando as possíveis respostas. Sugere-se evitar respostas em branco, permitindo-se a utilização de alternativas, como “não aplicável” e “não relatado”.

Nessa etapa, a interpretação dos dados dos estudos primários pode representar limitação para a meta-análise devido a fatores de confusão ou variáveis de interação. Em alguns casos, sugere-se até mesmo a consulta com especialistas na área, para identificação dos potenciais fatores de confusão. Além disso, em caso de dúvidas, deve-se contatar os autores dos estudos primários, registrando as tentativas de contato em uma planilha de controle, com dados dos autores, como nome e e-mail, dados do contato, como data e informações solicitadas, e dados do retorno dos autores primários, como data e conteúdo das respostas. Após essa etapa, as informações são confrontadas e as discordâncias solucionadas por consenso ou por um terceiro revisor.

A apresentação das características dos estudos, em formato de tabela, na seção de resultados é imprescindível em revisões sistemáticas com meta-análise. A tabela permite comparar as variáveis dos estudos incluídos que podem afetar o efeito da intervenção, além de auxiliar na interpretação crítica e na validação da aplicabilidade dos resultados.

Dentre os tipos de dados que podem ser extraídos, podemos citar: dados dicotômicos (ou binários), dados contínuos, dados ordinais, contagem e taxas calculadas e tempo até o evento. Os dados de efeitos dicotômicos apresentam-se em situações nas quais só há 2 desfechos possíveis, como por exemplo vida ou morte. Nesse caso, é importante extrair tanto o número de pacientes avaliados para o evento dicotômico, o número de pacientes que experimentou esse evento e o que não experimentou. Em se tratando de desfechos contínuos, o resultado de cada indivíduo é uma medida de quantidade numérica, como por exemplo quilograma, estatura.

É primordial extrair média, o desvio-padrão e o número total de participantes avaliados (N) para o desfecho de interesse. Na ausência de dados de desvio padrão no estudo, há cálculos que podem ser realizados para obtê-lo, utilizando-se do intervalo de confiança. Já nos dados ordinais o resultado é um de várias categorias ordenadas, por exemplo escalas. Contagens e taxas calculadas se trata da contagem pelo número de eventos que um indivíduo experimentou. Tempo até o evento seria a análise do tempo até que o evento ocorra, por exemplo sobrevivência, morte.

5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE

Uma das etapas da elaboração que mais impacta na qualidade da revisão sistemática é a análise do risco de viés e da qualidade metodológica dos estudos incluídos na meta-análise. Atualmente, existem ferramentas que auxiliam nessa avaliação a partir do delineamento do estudo analisado.

A ferramenta **Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR)** foi desenvolvida em 2007 e atualizada em 2017, sendo publicada a AMSTAR 2 para avaliar a **qualidade metodológica**, com a inclusão da análise de estudos clínicos não randomizados, além dos randomizados já analisados pelo AMSTAR. Esse instrumento é estruturado na forma de questionário, o qual é respondido por “SIM”, “NÃO” ou “PARCIALMENTE SIM”. Após avaliar e responder de forma adequada e criteriosa cada item, a revisão é classificada em graus de confiança alto, moderado, baixo e criticamente baixo.

Outro recurso para avaliar qualidade metodológica e risco de viés é o **New Castle Ottawa (NOS)**, utilizado para analisar estudos observacionais, como de coorte e de caso-controle, por meio de escalas, que variam conforme o tipo de estudo. Na avaliação de estudos de coorte, a pontuação obtida desses estudos ocorre a partir da forma de exposição da amostra, como exposta ou não exposta, sendo a exposta de maior qualidade; a comparabilidade de duas coortes e a avaliação dos desfechos. Enquanto, para os estudos classificados como caso-controle, analisa-se: seleção de casos e controles, comparabilidade de casos e controles e determinação da exposição.

Existem ferramentas específicas para avaliação de risco de viés dos estudos experimentais, o **Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0)** é utilizada para estudos tipo ensaios clínicos controlados e randomizados, sendo um aprimoramento da ferramenta RoB 1.0, uma vez que cada domínio foi desenvolvido para ser avaliado com enfoque no resultado do estudo e não para o estudo como um todo. Já o **Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I)**, o qual se aplica a estudos que não utilizaram randomização para alocar intervenções, ou seja, para estudos de intervenção não randomizados. Com isso, ROBINS-I é uma ferramenta atual e que visa avaliar a validade interna de um estudo de forma clara e não baseada em perguntas isoladas. A ferramenta ROBINS-I pode ser aplicada em outros desenhos, como estudos de caso-controle, estudos transversais, séries transversais e estudos antes e depois, porém, ela deve ser utilizada principalmente em estudos de coorte em que os participantes são acompanhados por um longo período e pode ser utilizada como uma ferramenta alternativa a NOS para avaliação desses riscos.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após a etapa de síntese e análise dos resultados obtidos com avaliação da qualidade das evidências, os dados são sintetizados e identificam-se semelhanças entre os estudos, a partir disso, é possível combinar os resultados para se obter uma **medida-sumário** do efeito da intervenção por meio da média ponderada das estimativas dos estudos incluídos. Nessa média ponderada, os estudos com maior tamanho amostral (detentores de mais precisão) recebem maior peso.

Os resultados de uma meta-análise são comumente apresentados em um gráfico chamado *forest plot* ou gráfico de floresta, no qual é possível identificar informações específicas de cada estudo e os resultados da meta-análise em questão. A medida de efeito, isto é, a medida quantitativa escolhida para responder o problema da pesquisa, é repre-

sentada por um símbolo que depende do *software* utilizado, pode ser um quadrado ou um círculo, por exemplo. O tamanho desse símbolo é proporcional ao peso do estudo na meta-análise, ou seja, estudos mais precisos possuem um tamanho maior no gráfico. As medidas mais utilizadas em meta-análise são a razão de chance, do inglês *Odds ratio* (OR), e o risco relativo (RR). Para que estudos possam ser combinados em uma meta-análise, deve-se escolher uma medida de efeito e calculá-la para cada estudo.

O intervalo de confiança (IC) é descrito pela exibição de uma linha horizontal, sendo que o comprimento da linha indica, proporcionalmente, uma variabilidade maior ou menor dentro do estudo. A estimativa de efeito sumária com o intervalo de confiança é representada pelo diamante (losango) na parte inferior do gráfico.

Dentre as diversas ferramentas estatísticas utilizadas em meta-análises, ganham bastante destaque científico os métodos bayesianos, cuja base é o Teorema de Bayes, que busca correlacionar eventos probabilísticos futuros com outros que já ocorreram. Essa metodologia permite avaliar um conjunto de proposições sobre um determinado assunto, incorporando as pré-concepções do avaliador antes da análise, elementos denominados “priors” ou distribuições de probabilidade anteriores, e trazendo uma abordagem quantitativa para associá-las com as novas informações em estudo.

Ao seguir o modelo bayesiano, estabelece-se um paralelo de verossimilhança, que quantifica a plausibilidade dos dados informados, sendo fundamental para correlacionar as informações obtidas durante a pesquisa ou estudo. Dessa forma, obtém-se a posteriori, que representa uma correspondência estatística dos diferentes elementos introduzidos na análise, ou seja, o resultado quantitativo final do modelo. Atualmente, as inovações computacionais permitiram a criação de *softwares* que facilitam os procedimentos matemáticos envolvidos na análise entre ideias subjetivas e objetivas, inclusive para pessoas com menor conhecimento estatístico.

7. ANÁLISE DE HETEROGENEIDADE

Há possibilidades de heterogeneidades nos estudos, destacando como exemplo a heterogeneidade clínica, devido a diferença populacional, a intervenções concomitantes realizadas e aos métodos diagnósticos para acessar os desfechos, e a heterogeneidades metodológica, devido a vieses nos estudos originais. Isso geraria a heterogeneidade estatística e, conseqüentemente, menor capacidade de generalizar achados, diminuindo validade externa do efeito da intervenção.

Portanto, para avaliar a presença de heterogeneidade, pode-se ou observar nos gráficos de floresta se há sobreposição dos intervalos de confiança nos estudos obtidos, ou também utilizar os testes de quantificação, que servem para auxiliar a determinar se resultados dos estudos são consistentes para serem combinados significativamente na meta-análise, como o teste do Chi-quadrado, teste de inconsistência de Higgins (I^2) e teste de Hotelling (T^2).

O teste do Chi-quadrado, que calcula a estatística Q , é usado para verificar se há resultados diferentes nos estudos além do que seria esperado por acaso, permitindo obter o p -valor, que informa a probabilidade de obter os resultados observados se a hipótese nula for verdadeira. Quando o p -valor é baixo ($< 0,1$) indica evidência de heterogeneidade estatística, ou seja, significa que há evidências de que os estudos têm resultados diferentes entre si além do que seria esperado por acaso.

O Teste de I^2 é uma medida estatística que avalia heterogeneidade e avalia seu im-

pacto no resultado, descrevendo em porcentagem o quanto da variabilidade observada nas estimativas de efeito de tratamento pode ser explicada por heterogeneidade. Portanto, valores baixos de I^2 revelam que a variabilidade observada é fruto do acaso, ou seja, não há heterogeneidade estatística significativa.

O Teste de T^2 permite calcular medida de quanto os grupos se diferenciam uns dos outros acerca de determinada variável de interesse. O quanto maior o T^2 , mais as médias dos grupos são significativamente diferentes e, portanto, mais heterogêneos, e vice-versa.

Dessa forma, o primeiro passo na formulação de uma meta-análise após serem obtidos valores significativos de heterogeneidade estatística é revisar o processo de extração dos dados ou de inclusão deles no *software* da meta-análise. O próximo passo é explorar a heterogeneidade encontrada nos estudos, buscando entender a fonte de sua ocorrência e evitar, assim, uma superestimativa no efeito do tratamento. Explicar a heterogeneidade nos estudos pode ser feito por meio da análise de sensibilidade, permitindo avaliar o impacto de covariáveis nos resultados.

A análise de sensibilidade consiste em repetir a análise para o desfecho primário substituindo variáveis ou testes pré-definidos por decisões alternativas. Quando essa análise demonstra que o resultado da meta-análise não é modificado pelas diferentes decisões que possam ser tomadas durante o processo de revisão, os resultados do estudo podem ser considerados mais confiáveis.

Uma das formas para isso seria a exclusão de *outliers*, estudos cuja medida de associação diverge em exagero das demais, uma vez que superestimaria ou subestimaria a medida de associação. Assim, é possível realizar a meta-análise com e sem *outliers*, a fim de verificar sua real influência na magnitude da associação. Além disso, pode ser feita análises de subgrupo, dividindo a amostra em grupos e avaliando separadamente cada um, estudando-os por categorias, conhecidas como variáveis categóricas e meta-regressão, uma espécie de análise de regressão linear, explicando a heterogeneidade a partir da avaliação das variáveis contínuas dos estudos.

Nesse contexto de análise estatística, a meta-regressão é uma das formas de tentar explicar as causas de heterogeneidade, sendo útil quando se conhece características clínicas e/ou epidemiológicas dos estudos, para que se investigue se tais características se associam a diferenças nos resultados do estudo original. Esse recurso consiste em uma técnica estatística mais sofisticada em meta-análise, especialmente aquelas com modelo de efeitos aleatórios, na qual se busca avaliar efeitos de diferentes características dos estudos originais, de maneira simultânea, produzindo uma estimativa quantitativa do efeito global.

O uso da meta-regressão em estatística gera um coeficiente de regressão, no qual está a possível explicação de como as variáveis utilizadas influenciam o resultado da intervenção, de modo que um coeficiente de regressão com significância estatística indica uma relação linear entre a variável e o efeito final.

Um tópico importante utilizado na maioria das meta-análises é o uso de dois modelos estatísticos, utilizados para combinar resultados de estudos individuais: o modelo de efeito fixo e o modelo de efeito variável. No modelo de efeito fixo, presume-se que o efeito de interesse é igual para os diferentes tipos de estudos da meta-análise, possuindo, portanto, o mesmo efeito subjacente. Isso ocorre uma vez que os possíveis fatores que influenciam a estimativa de efeito são iguais nesses estudos.

Por outro lado, o modelo de efeito variável ou aleatório é o modelo mais utilizado em meta-análises que possuem estudos independentes, quando se quer combinar resultados que não são semelhantes. Dessa forma, nesse modelo, há uma suposição de que a inter-

venção verdadeira pode diferir nos diferentes estudos, sendo essa variação não explicada por erro amostral, tal como no modelo fixo.

Em síntese, para a escolha de qual metodologia deve ser utilizada em uma meta-análise deve-se considerar a heterogeneidade clínica e metodológica dos estudos. No modelo variável, cada estudo terá uma estimativa diferente, uma vez que o resultado final será uma média individual de cada estudo. Já no modelo fixo, os estudos com amostragens menores terão pouco impacto no resultado, por isso, há melhores informações quando os estudos são maiores.

8. VIÉS DE PUBLICAÇÃO

Primeiramente, é importante destacar que estudos com resultados positivos tendem a ser mais publicados do que estudos com resultados negativos, gerando viés de publicação na meta-análise. Portanto, para analisar se há esse tipo de viés, duas formas se destacam: o gráfico de funil (*funnel plot*) e o teste estatístico de Egger.

O gráfico de funil apresenta um eixo X, que corresponde ao tamanho do efeito, que pode ser representado por *odds ratio** ou *risk ratio*, enquanto o eixo Y corresponde ao inverso do erro padrão (EP) ou alguma outra medida que indique o tamanho da amostra ou a precisão dos estudos individuais. A base do gráfico é composta por estudos com amostras menores, cuja variação corre por equívoco ou acaso, enquanto no ápice são dispostos estudos com grandes amostras, que apresentam estimativas mais fidedignas. Ausências de estudos na base do funil, principalmente do lado direito (assimetrias de funil), demonstram que estudos de resultados negativos não foram incluídos ou publicados. Assimetrias de funil também podem ser causadas por uma grande heterogeneidade de estudos

Já no Teste de Egger, é feita uma regressão linear do efeito do estudo dividido pelo seu erro padrão, ponderada pelo inverso do erro padrão (1/erro padrão). Quando a interceptação desta regressão resulta em zero, infere-se que não há viés de publicação. Qualquer resultado diferente de 0 sugere presença de tal viés. Esse teste, todavia, não deve ser utilizado para desfechos dicotômicos nos quais a estimativa de efeito da meta-análise é o *odds ratio*, uma vez que a taxa de erro é alta.

9. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

A apresentação dos resultados deve ser feita de forma didática e de fácil visualização para entendimento dos principais pontos da pesquisa. Antes de abordar a seção dos resultados, é necessária a elaboração do “**sumário de achados**”, que é localizado antes da introdução, e destaca os achados de maior relevância da revisão, contendo seis itens:

1. Uma breve descrição da população e grupos de tratamento avaliados;
2. Principais desfechos de interesse dos pacientes (eficácia e segurança, sendo recomendado até sete desfechos);
3. Uma medida de impacto para cada desfecho no grupo comparador;
4. O efeito relativo e absoluto com o IC de 95%;
5. O número de estudos que foram incluídos e o número de participantes para cada desfecho;
6. A classificação da qualidade de evidência (alta, moderada, baixa ou muito baixa)

para cada desfecho e indicação para quais domínios a qualidade da evidência foi aumentada ou rebaixada com as respectivas justificativas.

Já na seção dos resultados, há o destaque para o fluxograma da seleção dos artigos seguindo o diagrama PRISMA, para as características clínicas de base dos pacientes incluídos na pesquisa em forma descritiva por meio de tabelas, e para o risco de viés também em formato de tabela. Os resultados da meta-análise precisam incluir uma medida de inconsistências, número de estudos e participantes incluídos em cada análise, além do peso de contribuição de cada estudo. Portanto, o *forest plot* (gráfico de floresta) deve conter efeito de tratamento agrupado, intervalo de confiança (IC), número de estudos e participantes incluídos em cada análise, além de demonstrar o peso que cada estudo tem para a meta-análise.

Destaca-se que os resultados das análises de subgrupo, meta-regressão e sensibilidade devem seguir a mesma lógica dos resultados das análises principais, além de informar se essas análises foram pré-especificadas ou não. Os resultados das análises de subgrupo devem apresentar teste de interação entre os grupos e os dados de efeito de tratamento e IC de cada subgrupo. Ademais, os resultados de meta-regressão devem conter coeficiente de regressão com o IC, enquanto os resultados de sensibilidade devem possuir efeito da intervenção com o IC e informar se os resultados são similares aos da análise principal.

Na seção dos resultados também é encontrado o **sistema GRADE**, usado para classificar a certeza dos resultados incluídos em 6 domínios: risco de viés, inconsistência, imprecisão, indireção, viés de publicação e outras considerações. O GRADE classifica a força da recomendação para questões em saúde atribuindo níveis de evidência, o qual representa a confiança na informação avaliada. A qualidade da evidência é realizada em cada desfecho avaliado a partir do conjunto disponível de evidências.

10. DISCUSSÃO E IMPLICAÇÕES PRÁTICAS

O alinhamento da discussão à pergunta de pesquisa permite a clareza e objetividade dos resultados. Para isso se segue um passo-a-passo que pode ser organizado em 7 etapas, sintetizadas abaixo:

- **1ª etapa:** Revisão da pergunta de pesquisa, reafirmando-a e explicando sua importância no contexto.
- **2ª etapa:** Apresentação dos principais achados da meta-análise e incertezas pendentes.
- **3ª etapa:** Comparação com literaturas existentes, sejam outras meta-análises ou revisões sistemáticas, apontando discordâncias e contribuições da pesquisa atual frente aos dados já existentes.
- **4ª etapa:** Interpretação dos resultados, com a discussão das implicações dos achados dos estudos para a prática ou para teoria no contexto científico.
- **5ª etapa:** Destaque das limitações, relatando vieses dos estudos primários e heterogeneidade, e pontos fortes, como busca abrangente, sistematização da pesquisa, e esforço para redução de vieses.
- **6ª etapa:** Abordagem de implicações para pesquisas futuras, pontuando melhorias que podem ser implementadas em estudos subsequentes, permitindo investigar lacunas deixadas pela produção descrita.

- **7ª etapa:** Conclusão, resumindo os principais desfechos da meta-análise recém realizada e reafirmação da resposta encontrada com a pergunta de pesquisa definida, destacando sua importância para o campo de estudo abordado.

As implicações e possíveis aplicações permitem a tomada de decisão informada, aplicação do poder estatístico com o aumento da amostra total, identificação de padrões e variabilidade, a geração de novas hipóteses perante lacunas encontradas, economia de recursos pela resposta da pergunta de pesquisa sem necessidade de produzir um novo estudo primário. Destacando que nessa seção da meta-análise, não se deve fazer recomendação direta sobre uso ou não das intervenções, mas sim uma interpretação geral das evidências, destacando seus prováveis riscos e benefícios a partir dos estudos de meta-análise realizados.

REFERÊNCIAS

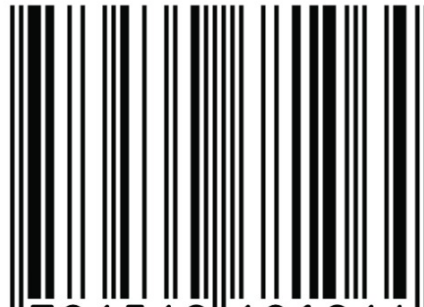
1. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_elaboracao_revisao_sistematica_meta-analise.pdf ISBN 978-65-5993-021-0. Acesso em: 03/04/2024.
2. Rodrigues CL. Meta-análise: um guia prático. Porto Alegre. Trabalho de conclusão de curso [Graduação em Estatística] - Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/24862>. Acesso em: 03/04/2024.
3. Lovatto PA, Lehnen CR, Andretta I, Carvalho AD, Hauschild L. Meta-análise em pesquisas científicas - enfoque em metodologias. R. Bras. Zootec. 2007; 36:285-294.
4. Pereira RS, Santos IC, Oliveira KDS, Leão NCA. Meta-análise como instrumento de pesquisa: Uma revisão sistemática dos estudos bibliométricos em Administração. R. Adm. Mackenzie; 2019;20(5). doi:10.1590/1678-6971/eRAMG190186.
5. El Dib R. Como interpretar uma meta-análise? Jornal Vascular Brasileiro. 2022; 21:e20220043. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.202200431>
6. Rodrigues CL, Zielgelmann PK. Meta-análise: Um guia prático. Rev HCPA; 2010; 30(4):436-447.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p. ISBN 978-85-334-2171-4.
8. Massignan C, Stefani CM, Canto GL. Introdução à análise do risco de viés em revisões sistemáticas. In: Massignan C, Stefani CM, Canto GL, editors. Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC; 2021. Capítulo 1. Disponível em: <https://guiariscodeviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-1-introducao/>. Acesso em: 27/06/2024.
9. Pauletto P, Stefani CM, Massignan C, Canto GL. Análise da qualidade metodológica de Revisões Sistemáticas com a ferramenta AMSTAR 2. In: Massignan C, Stefani CM, Canto GL. Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC, 2021. Cap. 14. Disponível em: <https://guiariscodeviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-14-analise-da-qualidade-metodologica-de-revisoes-sistematicas-com-a-ferramenta-amstar-2/>.
10. Shea B J, Reeves B C, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ 2017;358:j 4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.

11. Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, Reeves B, Eldridge S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V (editors). *Cochrane Methods*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016. dx.doi.org/10.1002/14651858.CD201601.
12. Reis A, Loguer A. Análise do risco de viés em ensaios clínicos randomizados (ECR) com a ferramenta da Colaboração Cochrane RoB 2.0. In: Massignan C, Stefani CM, Canto GL. *Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático*. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC, 2021. Cap. 5. Disponível em: <https://guiariscodeviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-5-analise-do-risco-de-vies-de-ensaios-clinicos-randomizados-ecr-com-a-ferramenta-cochrane-rob-2-0/>.
13. Massignan C, Stefani CM, Canto GL. Análise do risco de viés de estudos de intervenção não randomizados (EINR) com a ferramenta ROBINS-I. In: massignan C, Stefani CM, Canto GL. *Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático*. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC, 2021. Cap. 7. Disponível em: <https://guiariscodeviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-7-analise-do-risco-de-vies-de-estudos-nao-randomizados-de-intervencao-einr-com-a-ferramenta-robins-i/>.
14. Sterne JAC, Higgins JPT, Elbers RG, Reeves BC. *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I): detailed guidance*; 2016. Disponível em: <http://www.riskofbias.info>. Acesso em 27/06/2024.
15. Sterne JAC, Higgins JPT, Reeves BC. Uma ferramenta Cochrane de avaliação de risco de preconceito: para estudos não randomizados de intervenções (ACROBAT-NRSI), versão 1.0.0;2014. Disponível em: <http://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/centers/cresyda/barr/riskofbias/robins-i/acrobat-nrsi/>. Acesso em: 27/06/2024.
16. Falavigna M. ROBINS-I: Risco de viés de estudos de intervenção não randomizados [Internet]. HTANALYZE Economia e Gestão em Saúde; 23 de junho 2021. Disponível em: <https://www.htanalyze.com/blog/robins-i-risco-de-vies-de-estudos-de-intervencao-nao-randomizados/>
17. Bijak J, Bryant J. Bayesian demography 250 years after Bayes. *Popul Stud (Camb)*. 2016;70(1):1-19.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos de acurácia diagnóstica. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2014.
19. Dos Santos JA, de Oliveira GS, de Fatima Faria Borges TD. Meta-análise como método para desenvolver pesquisas científicas. Disponível em: <https://revistas.fucamp.edu.br/index.php/cadernos/article/view/2563/1595>. Acesso em: 27 junho 2024. EL DIB, R. Como interpretar uma meta-análise? *Jornal vascular brasileiro*, v. 21, p. e20220043, 2022.
20. Gates S, Brock K, Ryan EG. Bayesian statistical methods and their application to resuscitation trials. *Resuscitation*. 2020;149:60-64.
21. Roever L. *Guia prático de revisão sistemática e meta-análise*. Rio de Janeiro, RJ: Thieme Revinter; 2020.
22. Rösing CK, et al. Revisões sistemáticas e meta-análise. In: Estrela C, editor. *Metodologia científica: ciência, ensino, pesquisa*. Porto Alegre, RS: Artes Médicas; 2018. p. 339-351.
23. Universidade Federal de Santa Catarina. *Introdução à Análise do Risco de Viés em Revisões Sistemáticas*. Santa Catarina: UFSC; 2018. Disponível em: <https://guiariscodeviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-1-introducao/>
24. Oliveira RCS, Rosa IR, Araújo MEL, Aranha MFAC. *Revisão sistemática de literatura: uma abordagem prática*. 1. ed. São Luís. Pascal; 2023.
25. Castro AA. Formulação da pergunta de pesquisa. In: *Revisão sistemática com e sem meta-análise*. [s.l.] UNIFESP Virtual; 2001. p. 41-47.
26. Cooper HM. The problem formulation stage. In: Cooper HM, editor. *Integrating research: a guide*

- for literature reviews. Newbury Park: Sage Publications; 1984. p. 19-37.
27. Graziosi MES, Liebano RE, Nahas FX. Elaboração da pergunta norteadora de pesquisa. 2011. Disponível em: https://www.unasus.unifesp.br/biblioteca_virtual/esf/1/modulo_cientifico/Unidade_12.pdf.
 28. Richardson WS, Wilson MS, Nishikawa J, Hayward RSA. The well-built clinical question: a key to evidence based decisions. ACP J Club. 1995;A12-3. Disponível em: http://www.cche.net/principles/education_all.asp.
 29. Sampieri RH, Collado CF, Lucio PB. Metodologia de pesquisa. 3. ed. São Paulo: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda.; 2006.
 30. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. [citado 2024 mai 24] Disponível em www.training.cochrane.org/handbook.
 31. Santos JA, Oliveira GS, Borges TDF. META-ANÁLISE COMO MÉTODO PARA DESENVOLVER PESQUISAS CIENTÍFICAS. Cadernos da Fucamp, [Internet]. 2021 Sep 26 [cited 2024 May 25];20(48):77-91. Available from: <https://revistas.fucamp.edu.br/index.php/cadernos/article/view/2563>
 32. <https://revistas.fucamp.edu.br/index.php/cadernos/article/view/2563>
 33. Legramanti RC. Meta-análise: um guia prático. Porto Alegre. Tese [Bacharelado em Estatística] - Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010 [cited 2024 May 25]. Available from: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/24862>
 34. Ministério da Saúde (BR). Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS). Diretriz de revisão sistemática com meta-análise em rede [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. 117 p. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2023/Consulta/Diretriz_Revisao_Sistemtica_com_Meta-analise_em_rede.pdf
 35. https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2023/Consulta/Diretriz_Revisao_Sistemtica_com_Meta-analise_em_rede.pdf
 36. Silva RR, Santos MM. Descrição do estudo de meta-análise. Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade 2022;17(47):e0431. DOI: 10.1590/1677-5449.202200431\
 37. Lin L, Chu H. Quantifying publication bias in meta-analysis. Biometrics. 2018 Sep;74(3):785-794. doi: 10.1111/biom.12817. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29141096; PMCID: PMC5953768.
 38. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes Metodológicas: O sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/ct/PDF/diretriz_do_grade.pdf
 39. Cheung MWL, Vijayakumar R. A guide to conducting a meta-analysis. Neuropsychol Rev. 2016;26(2):121-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9319-z>.
 40. Souza MC. Métodos de Síntese e Evidência: Revisão Sistemática e Meta-análise [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2010 [citado 2024 jul 03]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/mirian_metodo_de_sintese_e_evidencia.pdf

ISBN: 978-65-6068-106-4

BR



9 786560 681064

