

CURSO DE REVISÃO  
SISTEMÁTICA DA LITERATURA  
UNIFESP

# Aula 1 - Revisão Sistemática com ou sem Metanálise

## → O que é revisão sistemática?

A **revisão sistemática** é um tipo de estudo secundário (quadro 1.1) que facilita a elaboração de diretrizes clínicas, sendo extremamente útil para os tomadores de decisão na área de saúde, entre os quais estão os médicos e administradores de saúde, tanto do setor público como do privado. Além disso, as revisões sistemáticas também contribuem para o planejamento de pesquisas clínicas.

As revisões sistemáticas reúnem - de forma organizada, **grande quantidade de resultados de pesquisas clínicas** e auxiliam na explicação de diferenças encontradas entre estudos primários que investigam a mesma questão.

Uma revisão sistemática responde a **uma pergunta claramente formulada** utilizando métodos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar e avaliar criticamente pesquisas relevantes, e coletar e analisar dados de estudos incluídos na revisão (Clarke, 2001). Os métodos estatísticos (metanálise) podem ou não ser usados para analisar e sumarizar os resultados dos estudos incluídos.

Nas revisões sistemáticas **os "sujeitos" da investigação** (unidade de análise) são os **estudos primários** selecionados através de método sistemático e pré-definido. Os estudos primários podem ser ensaios clínicos aleatórios, estudos de acurácia, estudos coortes ou qualquer outro tipo de estudo. A escolha do tipo de estudo depende da pergunta que se pretende responder. Tradicionalmente, a revisão sistemática é um estudo retrospectivo, no entanto, podem existir revisões sistemáticas prospectivas. Existe ainda a possibilidade de realizar a revisão sistemática com dados individuais (Clarke, 2001).

<b>Estudos primários</b>			
Estudos de acurácia			
Ensaio de clínicos			aleatórios
Estudos coortes			
<b>Estudos secundários</b>			
1. Revisão sistemática com e sem metanálise			
2. Estudos com análise econômica			
a)	Estudo de		custo-minimização
b)	Estudo de		custo-efetividade
c)	Estudo de		custo-utilidade
d)	Estudo de custo-benefício		

**Quadro 1.1 Tipos de estudo primários e secundários**

## → Revisão Sistemática versus Revisão Narrativa

A expressão revisão sistemática **surgiu em oposição** à expressão revisão narrativa.

As **revisões narrativas** são bastante apropriadas para descrever a história ou desenvolvimento de um problema e seu gerenciamento, bem como para discutir o assunto do ponto de vista teórico ou contextual, estabelecer analogias ou integrar áreas de pesquisa independentes com o objetivo de promover um enfoque multidisciplinar.

No entanto, as revisões narrativas não fornecem respostas quantitativas para questões clínicas específicas. O quadro 1.2 sintetiza as principais diferenças entre as revisões sistemáticas e narrativas.

Itens	Revisão Narrativa	Revisão Sistemática
<b>Questão</b>	Ampla	Específica
<b>Fonte</b>	Freqüentemente não-especificada, potencialmente com viés	Fontes abrangentes, estratégia de busca explícita
<b>Seleção</b>	Freqüentemente não-especificada, potencialmente com viés	Seleção baseada em critérios aplicados uniformemente
<b>Avaliação</b>	Variável	Avaliação criteriosa e reprodutível
<b>Síntese</b>	Qualitativa	Quantitativa *
<b>Inferências</b>	Às vezes baseadas em resultados de pesquisa clínica	Freqüentemente baseadas em resultados de pesquisa clínica

\* Uma síntese quantitativa que inclui um método estatístico é uma metanálise. (Cook, 1997)

Quadro 1.2 Diferenças entre revisão sistemática e revisão narrativa

## → O que é metanálise?

A **metanálise** é o método estatístico aplicado à revisão sistemática que integra os resultados de dois ou mais estudos primários (Clarke, 2001). O termo metanálise é comumente usado para se referir às revisões sistemáticas com metanálise.

O prefixo *meta* tem origem no grego e significa *além, transcendência, reflexão crítica sobre*. A **grafia da palavra** freqüentemente gera discussão, podendo existir três formas distintas em português: *metanálise*, *meta-análise* e *metaanálise*.

No entanto, para efeito de indexação de artigos de revistas científicas, livros, anais de congressos, relatórios técnicos e outros tipos de materiais, bem como para pesquisa e recuperação de assuntos da literatura científica em bases de dados (como MEDLINE, LILACS e outras), a BIREME\* optou pela grafia *metanálise*. Os descritores em inglês e espanhol são, respectivamente, *meta-analysis* e *metaanálisis*. **Neste curso optou-se pela grafia metanálise.**

\*Centro Latino Americano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde.

## → Histórico da revisão sistemática e da metanálise

A história da revisão sistemática e da metanálise não é tão recente. Começa no início do século XX, embora sua popularidade tenha crescido somente no final da década de 90. A primeira metanálise foi publicada em **1904** no *BMJ* (Pearson, 1094) e sintetizava resultados de apenas dois estudos.

Foi só em **1955** que apareceu a primeira revisão sistemática sobre uma situação clínica, publicada no *JAMA* (Beecher, 1955). Antes dessa data, surgiram algumas publicações abordando métodos estatísticos para combinar resultados de estudos independentes (Yates, 1938; Cochran, 1954). O termo metanálise surge pela primeira vez em **1976**, em artigo da revista *Educational Research* (Glass, 1976).

A era das revisões sistemáticas com metanálises na área de saúde se consolidou no final da **década de 80** com a publicação do livro *Effective Care During Pregnancy and Childbirth* (Chalmers, 1989). Duas outras publicações da mesma época, uma em cardiologia (Yusuf, 1985) e outra em oncologia (EBCTCG, 1988), tiveram grande importância.

Em 1992 foi fundado o **Centro Cochrane do Reino Unido**, dando início à **Colaboração Cochrane**. Nesse mesmo ano, uma publicação no *BMJ* (Chalmers, 1992) enumera os objetivos de uma colaboração dedicada a facilitação e disseminação de revisões sistemáticas. Em 1994 são definidas, em outra publicação no *BMJ* (Dickersin, 1994), as estratégias de busca de ensaios clínicos aleatórios em bases de dados.

Também no ano de 1992 apareceram as duas **primeiras teses** que consistiam em revisões sistemáticas com metanálises, uma na Inglaterra e outra no Brasil. Em Oxford, Alejandro Jadad defendeu sua tese de doutoramento (Jadad, 1994) e em São Paulo, Jair de Jesus Mari defendeu sua tese de livre docência na Escola Paulista de Medicina (Mari, 1994). Em 1997, também na Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, foi defendida a primeira tese de doutoramento cujo tipo de estudo foi a revisão sistemática com metanálise (Soares, 1997).

Em **2001**, no fascículo 2 da Biblioteca Cochrane, foram publicadas **1.000 revisões sistemáticas** e 876 projetos de revisões sistemáticas. A marca de 1.000 revisões reflete a dedicação de milhares de pessoas envolvidas com a Colaboração Cochrane no mundo todo.

### → Por que fazer revisões sistemáticas?

Indiscutivelmente, a quantidade de informação científica disponível é, além de enorme, crescente. Para seu aproveitamento na prática clínica é imprescindível que as **informações sejam transformadas em conhecimento**, isto é, que tais informações sejam reunidas, organizadas, criticamente avaliadas e quantitativamente mensuradas. As diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas são **meios** que permitem essa **transformação**.

A revisão sistemática é uma técnica científica objetiva, eficiente e reproduzível, que permite extrapolar achados de estudos independentes, avaliar a consistência de cada um deles e explicar as possíveis inconsistências e conflitos. Além disso, é uma técnica que aumenta a acurácia dos resultados, melhorando a precisão das estimativas de efeito de uma determinada intervenção clínica (Mulrow, 1994).

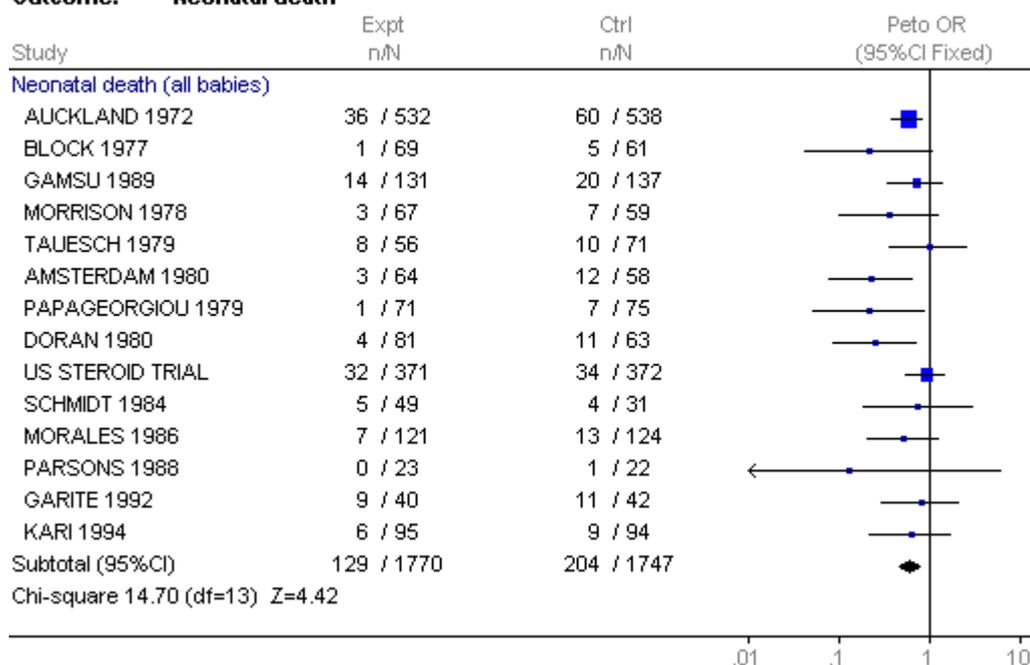
Em suma, as diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas consistem no **elo de ligação** entre as pesquisas e a prática clínica, sendo extremamente úteis para os tomadores de decisão na área de saúde, entre os quais se incluem médicos e administradores de saúde.

### → O Gráfico da Metanálise

O **gráfico da floresta** (Lewis, 2001) é um diagrama que ilustra o **resultado da metanálise**. A figura 1.1 mostra a metanálise de ensaios clínicos aleatórios (neste curso será usada a sigla em inglês, RCT, de *randomised clinical trial*) produzida a partir de uma revisão sistemática que comparou uma determinada intervenção terapêutica em relação ao placebo.

**Comparison: Corticosteroids versus placebo or no treatment**

**Outcome: Neonatal death**



**Figura 1.1 - Metanálise de ensaios clínicos aleatórios**

Na coluna à esquerda estão listados os estudos dos quais os dados foram coletados. A segunda coluna, de cabeçalho EXPT, contém dados do grupo experimental de cada estudo primário. Seus valores indicam o número de eventos (n) e o tamanho do grupo (N). A coluna seguinte, de cabeçalho CTRL, contém dados do grupo-controle e seus valores indicam o número de eventos (n) e o tamanho do grupo (N).

As linhas horizontais representam os intervalos de confiança. O intervalo de confiança é a variação de valores onde a razão de chances (*odds ratio*) pode estar com 95% de probabilidade se o acaso for responsável pelos resultados do estudo.

Se a linha horizontal tocar ou cruzar a linha vertical central do gráfico, isto indica que não há diferença estatística entre os grupos em relação ao benefício ou malefício do tratamento. A linha que terminar com uma seta indica que o intervalo de confiança estende-se além da escala do gráfico. É importante notar que a escala usada pode variar de revisão para revisão.

O ponto central de cada linha horizontal representa o *odds ratio* de cada estudo, ou seja, o tamanho ou a mensuração do efeito. No caso de eventos adversos (morte), se o ponto central estiver à esquerda da linha central do gráfico, isto indica que o tratamento avaliado reduziu a probabilidade de morte. Se o ponto central estiver à direita da linha central, isto indica que o tratamento avaliado aumentou a probabilidade de morte. Pode, em outras revisões, existir variação quanto a representação gráfica do ponto estimado (risco relativo, diferença de risco).

O tamanho do ponto central indica o peso relativo de cada estudo no resultado final. Esse peso é baseado no número de participantes e no número de eventos. Grandes estudos têm maior peso. A qualidade dos estudos não contribui para o peso.

O diamante (losango) localizado na parte inferior do gráfico indica o resultado final da combinação dos estudos (metanálise). O ponto central representa a razão de chances (*odds ratio*) da metanálise e seu tamanho representa o intervalo de confiança.

Na Biblioteca Cochrane o padrão de apresentação dos resultados é o Peto Odds Ratio (um modelo de efeito fixo). Se o diamante estiver à esquerda na linha vertical, ele é significativo; se ele tocar ou cruzar a linha vertical, não há diferença estatística na metanálise. O resultado combinado dos estudos é chamado 'Subtotal' ou 'Total' porque o gráfico representa apenas um subgrupo do desfecho clínico '*Neonatal death*'.

Na parte inferior do gráfico, o valor de **z** é um teste estatístico da significância do efeito global, isto é, uma medida matemática equivalente à localização e à largura do diamante no gráfico. O valor de qui-quadrado é um teste estatístico de homogeneidade do tamanho do efeito entre os estudos, isto é, uma medida de consistência do resultado entre os estudos individuais.

Se o intervalo de confiança não contiver o valor neutro (nulo), ou seja, não tocar nem cruzar a linha vertical, estes resultados são considerados "estatisticamente significantes".

### ..... → **Passos necessários da revisão sistemática**

Como já foi mencionado anteriormente, a execução de uma revisão sistemática se baseia em métodos sistemáticos e pré-definidos. Assim, uma revisão sistemática é executada em passos ou etapas que estão definidos em duas publicações.

1) Uma delas é o *CRD Report* (Khan, 2000), uma publicação do *NHS Centre for Reviews and Dissemination*, da **Universidade de York** (Inglaterra), que recomenda que as revisões sistemáticas sejam executadas em nove passos, agrupados em três estágios.

2) A outra publicação que estabelece passos para a execução da revisão sistemática é o *Cochrane Handbook* (Clarke, 2001), da **Colaboração Cochrane**, que recomenda que a revisão sistemática seja efetuada em sete passos.

### 1º Passo - *Formulação da pergunta*

Nessa pergunta devem ser definidos os pacientes, a doença e a intervenção terapêutica. Questões mal formuladas levam a decisões obscuras sobre o que deve ou não ser incluído na revisão.

### 2º Passo - *Localização e seleção dos estudos*

Não existe uma única fonte de busca de estudos. Para identificar todos os estudos relevantes é necessário pesquisar nas bases de dados eletrônicas (como Medline, Embase, Lilacs, Cochrane Controlled Trials Database, SciSearch etc.), verificar as referências bibliográficas dos estudos relevantes, solicitar estudos de especialistas e pesquisar manualmente algumas revistas e anais de congressos. Cada uma das fontes usadas deve estar identificada em relação ao método que se utilizou para encontrá-la.

### 3º Passo - *Avaliação crítica dos estudos*

Existem critérios para determinar a validade dos estudos selecionados e qual a probabilidade de suas conclusões estarem baseadas em dados viciados. Com a avaliação crítica identificam-se os estudos válidos para inclusão na revisão, bem como aqueles que não preenchem os critérios de validade. Cada estudo excluído deve ser citado juntamente com a justificativa de sua exclusão.

### 4º Passo - *Coleta de dados*

As variáveis de cada estudo, as características da metodologia e dos participantes e os desfechos clínicos são registrados e resumidos. A avaliação desses parâmetros é que permitirá a comparação ou não dos estudos selecionados. Eventualmente será necessário entrar em contato com os autores dos estudos para solicitar informações mais detalhadas omitidas na publicação.

### 5º Passo - *Análise e apresentação dos dados*

O agrupamento dos estudos selecionados para a metanálise é baseado na semelhança entre eles. Cada um desses agrupamentos deverá ser pré-estabelecido no projeto, assim como a forma de apresentação gráfica e numérica, para facilitar o entendimento do leitor.

### 6º Passo - *Interpretação dos resultados*

São determinadas a força da evidência encontrada, a aplicabilidade dos resultados, as informações sobre custo e a prática corrente e tudo mais que seja relevante para determinação clara dos limites entre riscos e benefícios.

### 7º Passo - *Aperfeiçoamento e atualização*

Depois de publicada, a revisão sistemática passa por um processo de avaliação no qual receberá críticas e sugestões que devem ser incorporadas às edições subseqüentes. Uma revisão sistemática é, portanto, uma publicação viva, que pode ser atualizada cada vez que surgirem novos estudos sobre o tema.

## → Identificação dos estudos primários

Como foi visto no item anterior, um dos passos para a execução de uma revisão sistemática é a identificação de estudos primários que se relacionam diretamente com a pergunta formulada. Esta identificação, que é uma das etapas fundamentais do processo, é feita através de métodos adequados e padronizados. Além dos estudos indexados em bases de dados, é preciso identificar ainda:

- a) estudos publicados e não indexados
- b) estudos não publicados
- c) estudos em andamento

A identificação dos estudos não publicados, embora seja mais trabalhosa, é importante para evitar o viés de publicação, uma vez que estudos que não demonstram benefícios de uma intervenção estão mais propensos a não serem publicados (Smith, 1997; Roberts, 1998).

No MEDLINE existem dois conjuntos de artigos: os facilmente identificáveis e os não facilmente identificáveis. Para se chegar até os estudos não facilmente identificáveis é necessário usar estratégias de busca otimizadas (Dickersin, 1994; Castro, 1999). Clique no atalho para acessar as estratégias.

Além do MEDLINE existem outras bases de dados, como o LILACS e o EMBASE, nas quais é possível identificar outros estudos indexados. Contudo, como as bases de dados indexam principalmente as revistas, é necessária a busca de outros tipos de publicação, como teses, resumos de congressos etc. O conjunto de todos esses tipos de publicações forma o conjunto de estudos publicados.

Mas existem ainda os estudos não publicados que, juntamente com os estudos publicados, formam o grupo de estudos finalizados. Além destes, é necessário também identificar os estudos em andamento, que podem ser encontrados em bases de dados de registros de ensaios clínicos, como o TRIALSCENTRAL. Clique no atalho para conhecê-la.

De posse do conjunto total de estudos é possível dar prosseguimento à revisão sistemática. De fato, essa é uma etapa meticulosa do processo, que se não for feita adequadamente, pode comprometer o resultado da revisão sistemática.

Para auxiliar nesse processo árduo de busca de estudos, a **Colaboração Cochrane** tem se dedicado à identificação de todos os estudos por meio de estratégias otimizadas, à busca em outras bases de dados que não o MEDLINE, à busca manual de publicações não indexadas e à identificação de estudos não publicados e em andamento.

Todos esses itens formam o **Registro Cochrane de Ensaios Clínicos Controlados** (CCTR, do inglês, *Cochrane Controlled Trials Register*) que está disponível na **Biblioteca Cochrane**.

### → Possíveis conclusões de uma revisão sistemática

Uma maneira simplificada de ilustrar uma revisão sistemática é entendê-la como um **quebra-cabeça** (Castro, 2001). Através desse exemplo, a literatura pode ser vista como um amontoado desorganizado de peças para vários quebra-cabeças diferentes. Realizando uma revisão sistemática é possível identificar as peças que serão úteis em cada quebra-cabeça (metanálise).

No processo de identificação é possível encontrar duas peças iguais (estudos publicados mais de uma vez), peças difíceis de serem encontradas (estudos publicados em revistas não indexadas ou não publicados) e todas as possibilidades de vieses que possam existir.

**A figura 1.4 é uma representação simplificada que ilustra três possíveis conclusões a que uma revisão sistemática pode chegar. Clique no atalho para ver a figura.**

Outra forma de explicar as possíveis conclusões da revisão sistemática é apresentada a seguir (Castro, 2001). A presença de estudos primários (ensaios clínicos aleatórios) nos resultados de revisão sistemática é o ponto de partida para elaborar as conclusões.

Assim, se eles não existem a conclusão a que se chega é que não há pesquisas clínicas primárias sobre a pergunta inicialmente formulada. Por outro lado, se há estudos, é preciso determinar se eles são adequados ou inadequados para recomendar o uso ou não da intervenção. Isto é feito por meio da análise da qualidade dos estudos e do poder estatístico da metanálise.

Se os estudos são de boa qualidade e a metanálise possui poder estatístico (isto é, se há diferenças entre os grupos), a recomendação é pelo uso ou não daquela intervenção, de acordo com o grupo que se beneficiou.

Se as pesquisas primárias encontradas são inadequadas, a resultante da qualidade dos estudos e do poder estatístico da metanálise possibilita três diferentes combinações:

**a) qualidade ruim e poder estatístico bom:** acontece quando a metanálise mostra que uma intervenção é superior a outra, apesar de a diferença encontrada na qualidade dos estudos não possibilitar a confiança necessária para a aplicação clínica. Nestes casos, porém, a metanálise é importante para auxiliar no cálculo do tamanho da amostra dos próximos estudos que devem ser feitos para responder de forma adequada à pergunta inicial. Assim, é possível aprender como não cometer os mesmos erros dos estudos anteriores;

**b) qualidade boa e poder estatístico ruim:** ocorre quando, embora os estudos sejam de boa qualidade, a metanálise não demonstra superioridade de uma intervenção em relação à outra. Como no caso anterior, a aplicação clínica não é possível. Contudo, por serem estudos de boa qualidade, é possível utilizar o mesmo método para planejar novos estudos, nos quais o tamanho da amostra seja suficiente apenas para complementar a metanálise.

**c) qualidade ruim e poder estatístico ruim:** acontece quando, além de a metanálise não mostrar diferenças entre as intervenções, a qualidade dos estudos não é boa. Mais uma vez, estes resultados são importantes para o planejamento de novos estudos, a fim de concluir se uma intervenção é ou não superior à outra.

Em síntese, as conclusões de uma revisão sistemática têm dois tipos de implicações:

**a) implicação para a prática clínica:** permite fazer recomendações sobre o uso ou não de uma determinada intervenção;

**b) implicação para a pesquisa:** permite fazer recomendações sobre o planejamento de futuras pesquisas orientadas à mesma pergunta clínica.

## .....→ **A decisão clínica**

A revisão sistemática é **apenas uma das etapas** do processo que resulta na tomada de decisão clínica. A decisão clínica deve ser a resultante da experiência clínica associada aos resultados das pesquisas clínicas, das circunstâncias de atendimento (situação local e particularidades dos doentes) e dos desejos do doente.

A síntese das revisões sistemáticas é publicada no livro *Clinical Evidence*, umas das mais importantes publicações da área, que usa de forma racional os resultados gerados pelas revisões sistemáticas, reunindo pesquisas clínicas das mais diversas áreas de saúde. Clique na figura do

Contudo, apenas o resultado das revisões sistemáticas ainda não é suficiente. É necessário fazer **análises econômicas** das intervenções e, em seguida, elaborar as **diretrizes clínicas**, isto é, das recomendações clínicas que levam em conta os resultados das revisões sistemáticas, análises econômicas e a experiência clínica.

Assim, os resultados da pesquisa no processo de decisão devem ser diretrizes clínicas elaboradas a partir de análises econômicas de revisões sistemáticas de estudos primários de boa qualidade.

Neste processo dois conceitos devem ser lembrados. O primeiro é a **avaliação tecnológica**, que sistematicamente analisa o uso da tecnologia e suas conseqüências na área de saúde. Entenda-se como tecnologia todas as formas de diagnóstico, prevenção, tratamento e cuidados aos doentes, o que não implica necessariamente no uso de equipamentos.

O segundo conceito é a **monitorização da prática clínica** (em inglês, *clinical audit*) que consiste em um processo no qual profissionais de saúde analisam sistematicamente e regularmente as novas decisões clínicas, promovendo mudanças quando necessário.

## » **Aula 2 - Colaboração Cochrane**

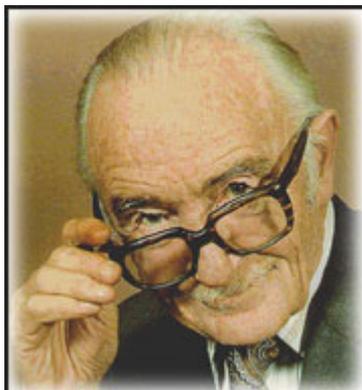
### .....→ **O que é a Colaboração Cochrane?**

A **Colaboração Cochrane** é uma organização internacional cujos objetivos são preparar, manter e assegurar o acesso a revisões sistemáticas sobre efeitos de intervenções na área de saúde. Foi criada em 1993 no Reino Unido como uma empresa sem fins lucrativos (número 1045921).

A **Colaboração Cochrane** desenvolveu-se em resposta ao pedido de **Archie Cochrane** (1909-1988) por revisões sistemáticas periodicamente atualizadas de todos os ensaios clínicos

aleatórios relevantes sobre intervenções em saúde (Cochrane, 1972). Archie Cochrane foi um médico e pesquisador britânico que muito contribuiu para o desenvolvimento da epidemiologia como ciência. Para saber mais sobre a biografia de Archie Cochrane, clique na figura do

atalho.



### Archie Cochrane

" É certamente uma grande crítica para nossa profissão que não tenhamos organizado um sumário crítico, por especialidade, subespecialidade e atualizado periodicamente, de todos ensaios clínicos aleatórios."

Archie Cochrane

Suas sugestões para que o método usado para preparar e manter revisões sistemáticas de ensaios clínicos aleatórios sobre gravidez e parto fosse aplicado amplamente (Cochrane, 1989) foram assumidas pelo Programa de Desenvolvimento e Pesquisa (*Research and Development Programme*) do Reino Unido.

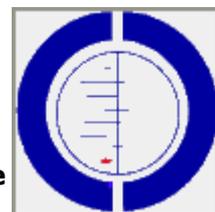
Esse programa foi iniciado para dar apoio ao Serviço Nacional de Saúde daquele país (*United Kingdom's National Health Service*). Desta iniciativa nasceu, em outubro 1992, o **Centro Cochrane Britânico**, uma organização que visa à colaboração entre instituições do Reino Unido e de outros países para facilitar a execução de revisões sistemáticas de ensaios clínicos aleatórios na área de saúde (Antman, 1992; Chalmers, 1992; Chalmers, 1997).

Com a criação do **Centro Cochrane Britânico**, em outubro de 1992, diversas pessoas envolvidas manifestaram-se a favor da criação de uma colaboração internacional. Essa manifestação foi discutida em uma reunião organizada seis meses mais tarde pela *New York Academy of Sciences* (Chalmers, 1993). Em outubro de 1993 - naquele que seria o primeiro de uma série de colóquios anuais - 77 pesquisadores de nove países fundaram a **Colaboração Cochrane**.

As atividades da Colaboração Cochrane resultaram na criação de uma organização semelhante, a **Colaboração Campbell**, cujos objetivos são preparar, manter e promover acesso a revisões sistemáticas nas áreas de educação, justiça criminal, política e cuidados sociais.

### → O significado do símbolo da Colaboração Cochrane

O símbolo da Colaboração Cochrane é formado, na sua parte central, por um **gráfico de metanálise** de sete ensaios clínicos aleatórios. Na sua parte periférica, duas partes simétricas formam um **útero estilizado**, decorrentes do fato de a Colaboração ter se originado com estudos na área de gravidez e cuidados perinatais.



Cada linha horizontal representa o resultado de um estudo, sendo que quanto mais curta é a linha, maior a confiança no resultado. Se uma linha horizontal (intervalo de confiança) tocar a linha vertical, que divide o diagrama ao meio, significa que o estudo não encontrou diferença entre as intervenções.

Quando uma linha horizontal se posiciona à esquerda da linha vertical, isso significa que a intervenção, naquele estudo, foi benéfica. E, ao contrário, se a linha se posicionar à direita da linha vertical, a intervenção trouxe prejuízos.

Este diagrama em particular mostra os resultados de uma revisão sistemática de sete ensaios clínicos aleatórios de curta duração e baixo custo, nos quais corticosteróides foram administrados a gestantes próximo ao nascimento de bebês prematuros. Neste caso, a pergunta da revisão sistemática foi: *o uso de corticosteróides próximo ao nascimento de bebês prematuros diminui a mortalidade neonatal?*

O resultado da metanálise mostra, conforme está ilustrado pelo diamante (**losango vermelho**), que os corticosteróides são eficazes na redução da mortalidade de bebês prematuros, que é consequência da imaturidade pulmonar.

O primeiro destes ensaios clínicos foi publicado em 1972, no entanto, até 1989 nenhuma revisão sistemática dos ensaios clínicos aleatórios disponíveis havia sido feita e a maioria dos obstetras não usava o tratamento por falta de pesquisas clínicas consistentes. Este é apenas um dos muitos exemplos do custo que resulta da falta de revisões sistemáticas de ensaios clínicos de intervenções nos cuidados à saúde.

## → **Metas e princípios da Colaboração Cochrane**

### **As metas da Colaboração Cochrane são:**

- produzir revisões sistemáticas de alta qualidade nas diversas áreas do cuidado em saúde;
- disseminar revisões sistemáticas, bem como maximizar seu acesso a uma ampla gama de profissionais envolvidos no cuidado em saúde;
- manter a eficiência e a transparência da organização;
- obter sustentabilidade financeira para viabilizar os trabalhos da colaboração.

### **A organização da Colaboração Cochrane está baseada em dez princípios:**

- na colaboração entre os membros;
- no entusiasmo mútuo;
- no compromisso com a relevância;
- na atualização periódica;
- na prevenção de duplicação de esforços;
- na minimização de erros sistemáticos;
- na facilitação do acesso;
- no aprimoramento contínuo da qualidade;
- na continuidade do processo;
- na ampla participação dos seus membros.

## → **A Biblioteca Cochrane - publicações e bases de dados da Colaboração Cochrane**

O conteúdo da **Biblioteca Cochrane** está distribuído nos seguintes itens:

- Base de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas** (CDSR, do inglês *The Cochrane Database of Systematic Reviews*), contém revisões regularmente atualizadas feitas pela Colaboração Cochrane;
- Registro Cochrane de Ensaio Clínicos Controlados** (CCTR, do inglês *The Cochrane Controlled Trials Register*), uma base de dados bibliográfica de ensaios clínicos controlados;
- Base de Dados de Avaliação Tecnológica em Saúde** (HTAD, do inglês, *Health Technology Assessment Database*, novo nome da base de dados DARE, do inglês *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*), inclui resumos estruturados de revisões sistemáticas avaliadas criticamente por revisores do *NHS Centre for Reviews and Dissemination* da Universidade de York (Inglaterra), bem como por instituições de outros países;
- Base de Dados de Metodologia de Revisões** (RMD, do inglês *Review Methodology Database*), um conjunto de artigos sobre métodos empregados nas revisões sistemáticas;

e) **Base de dados NHS de Avaliação Econômica** (NHS-EED, do inglês, *NHS Economic Evaluation Database*), inclui resumos do registro de avaliações econômicas do *National Health Service* (Inglaterra).

Fazem parte ainda do conteúdo da Biblioteca Cochrane o manual Cochrane do revisor, o glossário de termos técnicos e dos jargões da Colaboração e os detalhes para contato com grupos de revisão e outros grupos da Colaboração Cochrane.

### **Base de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas (CDSR)**

Esta base de dados é, sem dúvida, o principal conteúdo produzido e organizado pela Colaboração Cochrane. Para garantir que o trabalho da Colaboração possa ser amplamente disseminado, cada revisão incorporada à base de dados segue uma estrutura padronizada, que consiste em:

- uma folha de rosto, com título e detalhes de citação da revisão, nomes dos revisores, corpo editorial responsável pelo grupo colaborativo, fontes de fomento e outros detalhes para contato;
- um resumo estruturado;
- um texto estruturado da revisão com introdução, objetivos, materiais e métodos, resultados e discussão;
- implicações para prática clínica e pesquisa;
- citações completas dos estudos incluídos na revisão e também daqueles excluídos (juntamente com a justificativa da exclusão);
- tabelas com características dos estudos incluídos e informações necessárias para avaliação da qualidade;
- tabelas com resultados da revisão e apresentação da análise estatística (metanálise) quando possível e apropriado.

### **Registro Cochrane de Ensaios Clínicos Controlados (CCTR)**

Esta base de dados é resultado de um esforço internacional para busca sistemática de ensaios clínicos aleatórios em revistas na área de saúde e em outras fontes de informação. Para esta tarefa a Colaboração Cochrane mantém parceria com a *National Library of Medicine* dos Estados Unidos (que produz o MEDLINE) e a *Reed Elsevier* da Holanda (que produz o EMBASE) porque foi demonstrado que as bases de dados, isoladamente, são inadequadas para identificar todos os estudos relevantes (Dickersin, 1994).

### **Aplicativos**

Para promover a padronização das revisões sistemáticas em formato eletrônico, a Colaboração Cochrane desenvolveu dois programas de computador. Um deles é o **Review Manager** (RevMan), usado para preparar e manter as revisões atualizadas.

O outro programa é o **Module Manager** (ModMan), que permite ao corpo editorial reunir: a) projetos e revisões completas preparadas pelos membros de seu grupo colaborativo de revisão, b) informações sobre o próprio grupo colaborativo. Essas informações adicionais incluem, por exemplo, o âmbito de trabalho do grupo e a estratégia usada para reunir e manter o registro de estudos relevantes, derivados tanto de suas próprias atividades de busca quanto do CCTR/CENTRAL, para o qual o grupo também contribui com registros.

Os módulos de revisões da Colaboração, bem como as informações sobre os grupos colaborativos, juntamente com outros módulos de outros grupos são enviados periodicamente para a **Parent Database**, a base de dados matriz da Colaboração. A atualização contínua da

*Parent Database* com revisões da Colaboração é publicada eletronicamente na Biblioteca Cochrane.

## Mídia eletrônica

Dado que as revisões sistemáticas da Colaboração são atualizadas e corrigidas assim que novos estudos tornam-se disponíveis e erros são identificados, a mídia eletrônica oferece vantagens óbvias para disseminação e crítica de seu conteúdo.

A Biblioteca Cochrane é distribuída pela Internet e em CD-ROM. O acesso à Biblioteca Cochrane é pago, no entanto, a BIREME disponibiliza gratuitamente o acesso. Há também planos para distribuição de bases de dados menores, por especialidade, derivadas da base de dados principal.

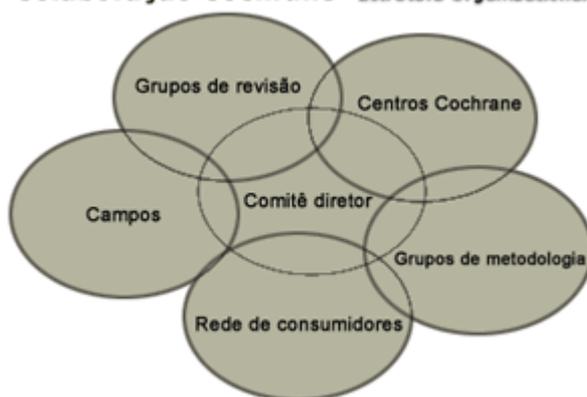
## Comentários e críticas

É importante a existência de meios eficientes para criticar as revisões preparadas pelos revisores da Colaboração. Atualmente, as críticas às revisões publicadas fora da Colaboração, antes de sua publicação, estão restritas aos relatores selecionados pelos editores. Depois da publicação impressa de uma revisão, as oportunidades para a crítica publicada são geralmente limitadas a poucas cartas que os editores podem aceitar, mas que são freqüentemente breves e inespecíficas. É também frustrante que não haja um caminho direto no qual os autores das revisões já publicadas possam corrigir seus trabalhos depois de levar em conta críticas recebidas.

Entretanto, a qualidade das revisões da Colaboração está sendo continuamente melhorada por meio de um sistema interativo através do qual versões consecutivas de cada revisão refletem, não apenas o surgimento de novos dados, mas também críticas recebidas de qualquer fonte. Novas versões de uma revisão em particular, somada a qualquer crítica, são disponibilizadas eletronicamente.

## → Estrutura e organização da Colaboração Cochrane

**Colaboração Cochrane - Estrutura Organizacional** A estrutura organizacional da **Colaboração Cochrane** divide-se em:



Grupos de revisão  
Centros  
Comitê diretor  
Campos  
Grupos de metodologia  
Rede de consumidores

## → Como participar da Colaboração Cochrane

A participação na Colaboração Cochrane é gratuita e aberta, podendo ser feita de várias formas:

- filiando-se a um grupo de revisão ou fazendo uma revisão sistemática;
- filiando-se a um campo, grupo de metodologia ou rede de consumidores;
- fazendo busca manual na literatura;
- por meio do fornecimento de fundos de investimento e apoio.

## → Boas decisões em saúde

Para a tomada de boas decisões clínicas **é preciso mais do que boas revisões sistemáticas** dos resultados de estudos primários. A Colaboração Cochrane disponibiliza resultados das intervenções mais comuns na área da saúde. Entretanto, como Archie Cochrane chamou atenção

em seu livro (Cochrane, 1972), os resultados de revisões sistemáticas confiáveis sobre uma intervenção, mesmo sendo essenciais para melhorar as decisões clínicas e as pesquisas, são apenas parte do que se necessita para a melhor tomada de decisão.

Para implementação de boas decisões e do melhor cuidado em saúde são necessários **mecanismos eficientes**. Intervenções que têm mostrado mais benefícios do que prejuízos devem ser encorajadas, enquanto aquelas que causam mais danos do que benefícios merecem ser descartadas. As intervenções cujos efeitos são duvidosos, por sua vez, devem ser mais bem pesquisadas a fim de se conhecer sua real utilidade. Além disso, se os doentes estão recebendo a intervenção apropriada, os responsáveis pelas decisões - de ministros de saúde a profissionais da área da saúde, devem sempre considerar as necessidades particulares, a disponibilidade de recursos e as prioridades locais.

No que diz respeito à tomada de decisão para um único indivíduo, os resultados das revisões sistemáticas devem ser integrados à **perícia do profissional de saúde**, que por sua vez é adquirida através da experiência e da prática. Os resultados também devem ser integrados ao **conhecimento prévio do doente**, que deriva do conhecimento de sua condição (principalmente no caso de problemas crônicos ou recorrentes), dos tratamentos disponíveis e da resposta a esses tratamentos.

Quando usadas em conjunto e harmoniosamente, estas **formas complementares de conhecimento** resultam em diagnósticos mais eficientes, na identificação judiciosa e na consideração cuidadosa dos preconceitos, direitos e preferências de cada doente na tomada de decisão sobre seus cuidados à saúde.

As considerações anteriores também são apropriadas na avaliação da relevância das revisões sistemáticas da Colaboração na tomada de decisões para comunidades de todas as partes do mundo. Raramente, porém, os achados encontrados em uma revisão sistemática têm implicações universais. Além disso, a aplicação de recomendações e prescrições universais nem sempre são sábias nem funcionais.

As características locais das doenças e as barreiras para implementação das intervenções adequadas variam amplamente de país para país e, dentro de um país, de região para região. Portanto, a atenção para estes **itens locais** é que permitirá o uso dos resultados da pesquisa clínica para aqueles que mais se beneficiarão.

## .....→ **Estratégias e perspectivas futuras**

Grande parte das realizações da Colaboração Cochrane é fruto da boa vontade e dos esforços dos profissionais que contribuíram e que continuam contribuindo para as atividades da Colaboração.

Muitas dessas realizações têm sido feitas por pessoas que não recebem fomentos e entre aquelas que os recebem, tais fomentos têm variado amplamente entre países e agências. A variação em termos de fomento institucional não altera o fato de que as organizações que oferecem recursos para as atividades da Colaboração também tenham contribuído enormemente para seu sucesso.

Inicialmente, a maioria dessas instituições era de origem pública, como agências governamentais e universidades. No entanto, nota-se um aumento considerável da participação de instituições privadas de pesquisa (sem fins lucrativos) e de empresas.

Em relação a estas últimas, há um papel particular que elas podem desempenhar, especialmente no desenvolvimento de registros mais completos de ensaios clínicos que deveriam ser incluídos nas revisões da Colaboração. Parte desse trabalho de criação de registros foi financiado pelo programa *European Union's Biomed 1* (McDonald, 1996).

Na Colaboração Cochrane há um grupo diretor (em inglês, *steering committee*) que coordena a política de atividades e seu desenvolvimento. Em 1996, em um dos encontros do grupo, foi traçado um plano estratégico para o desenvolvimento da Colaboração, no qual quatro metas foram identificadas, refletindo aquilo que a Colaboração necessita buscar:

- a) assegurar a disponibilidade de revisões sistemáticas de alta qualidade para ampla variedade de tópicos de assistência em saúde;
- b) maximizar o acesso às revisões sistemáticas;
- c) adquirir sustentabilidade financeira;
- d) desenvolver e administrar a estrutura organizacional de maneira transparente e eficiente.

## .....→ **Alianças**

Uma das características-chave da estratégia da colaboração é o desenvolvimento de alianças locais, nacionais e internacionais. Já existem diversos exemplos encorajadores de alianças formadas entre a Colaboração e outras instituições. Essas alianças podem envolver, desde grupos de revisão com grupos comunitários locais, até parcerias entre Centros Cochrane e programas de desenvolvimento de recomendações clínicas de diversos países.

Um exemplo é o projeto financiado pelo programa *European Union's Biomed 2*, uma cooperação entre Centros Cochrane da Austrália e do Canadá, através da qual foi possível a união de esforços para tradução de materiais da Colaboração para outras línguas que não o inglês, treinamento de instrutores de revisão sistemática e estabelecimento de novos grupos de revisão e novos centros.

A Colaboração Cochrane, embora ainda muito jovem, já obteve grandes êxitos (Chalmers, 1997). O entusiasmo contínuo e a boa vontade dos colaboradores, combinados às alianças estratégicas, procuram assegurar o sucesso em responder e corresponder ao legado de Archie Cochrane.

## » **Aula 3 - O Que é Necessário para Fazer a Revisão**

### .....→ **A importância de determinar o que é necessário para uma revisão sistemática**

O conjunto de recursos (tangíveis e intangíveis), conhecimentos e habilidades necessários para fazer a revisão sistemática deve ser considerado antes do seu início.

O sucesso da revisão depende da disponibilidade desses recursos, bem como do compromisso do revisor principal. Assim, a identificação de tais recursos ajuda o revisor a determinar qual o grau de ajuda que ele irá necessitar para produzir a revisão sistemática.

Na Colaboração Cochrane, todo revisor está ligado a um Grupo de Revisão, que por sua vez possui um grupo editorial responsável pela produção do módulo das revisões para posterior difusão na Base de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas (em inglês, CDRS).

Além de garantir que a revisão seja editada apropriadamente, esta estrutura reduz a pressão sobre os revisores, uma vez que o grupo editorial é co-responsável por fornecer os seguintes tipos de apoio:

- a) condução da busca sistemática para estudos relevantes e coordenação da distribuição dos estudos potenciais para os revisores;
- b) estabelecimento de padrões específicos e procedimentos para fazer a revisão dentro do grupo de revisão.

### .....→ **O que é necessário para fazer uma revisão sistemática?**

#### **Os itens necessários**

O principal recurso solicitado do revisor é seu **próprio tempo** (Clarke, 2001). A maioria dos revisores contribui durante seu tempo livre porque esta atividade é vista como parte do esforço

para que ele se mantenha atualizado em sua área de interesse.

A quantidade de tempo necessária depende do assunto, do número de estudos, dos métodos usados (que determinam, por exemplo, o esforço para obter informações não publicadas), da experiência do revisor e do tipo de apoio oferecido pelo grupo editorial. A carga de trabalho associada à realização de uma revisão é, portanto, muito variável. No entanto, entender quais são as tarefas e o tempo necessário para cada uma delas ajudará os revisores a fazer esta estimativa.

Além do tempo, **outros recursos** necessários são:

- a)** segundo revisor, possivelmente um pesquisador assistente, para selecionar estudos, avaliar a qualidade dos estudos selecionados, extrair dados e realizar análises. Este trabalho em conjunto com um segundo revisor ajuda a evitar vieses;
- b)** equipamentos (computadores e aplicativos);
- c)** suprimentos e serviços (telefone, fax, papel, impressão, fotocópias, ferramentas audiovisuais e outros);
- d)** recursos financeiros. Várias entidades financiam revisões sistemáticas e cada vez mais a importância de apoiar este tipo de estudo vem sendo reconhecida. Essas entidades podem ser agências de fomento à pesquisa, instituições responsáveis pela avaliação tecnológica ou envolvidas na elaboração de diretrizes para prática clínica.

Além destes recursos prévios, alguns conhecimentos são necessários para realizar uma revisão sistemática. Esses **conhecimentos** são:

- a)** método da revisão sistemática, que é o assunto deste curso nos módulos 3, 4 e 5;
- b)** inglês;
- c)** estatística;
- d)** epidemiologia clínica, principalmente os fundamentos dos ensaios clínicos aleatórios;
- e)** informática;
- f)** tema da revisão sistemática para que o projeto e a revisão tenham um sentido clínico.

As **habilidades** necessárias ao revisor são:

- a)** redigir o projeto da revisão sistemática em inglês;
- b)** utilizar programas de computadores (processador de texto, correio eletrônico e RevMan);
- c)** elaborar estratégias de busca em bases de dados. Para o uso apropriado das diversas bases de dados pode ser necessário o apoio de um especialista na elaboração e execução das estratégias de busca;
- d)** acessar bases de dados e utilizar estratégias de busca;
- e)** selecionar estudos baseados em critérios de inclusão e exclusão;
- f)** coletar dados de cada estudo primário de acordo com o projeto da revisão sistemática;
- g)** analisar dados (qualitativamente e quantitativamente [análise estatística]) e apresentá-los. Na análise estatística pode ser necessário auxílio de um estatístico para sintetizar os resultados dos estudos incluídos e realizar análises de sensibilidade;
- h)** interpretar resultados;
- i)** redigir a revisão sistemática em inglês;
- j)** atualizar e aprimorar a revisão sistemática.

Este conjunto de **recursos, conhecimentos e habilidades** são decisivos para a realização de uma revisão sistemática de forma otimizada. O revisor principal deve fazer uma auto-avaliação para verificar se dispõe destes itens e, conseqüentemente, saber o grau de auxílio que irá necessitar.

..... → **Próximo passo: formulação da pergunta de pesquisa**

Uma vez determinados os recursos, conhecimentos e habilidades necessários para fazer a revisão sistemática, **o título da revisão pode ser registrado**.

Primeiramente é registrado o título e uma vez finalizado o projeto, este é enviado para o grupo

de revisão para ser avaliado. Depois da aprovação pelos editores, o projeto é incluído no módulo do grupo de revisão e publicado na base de dados de revisões sistemáticas da Biblioteca Cochrane.

Assim, outros pesquisadores com interesses semelhantes podem tomar conhecimento de que aquela revisão está em andamento. O projeto não é incluído no módulo do grupo de revisão a menos que haja o firme compromisso para execução da revisão em tempo razoável e de sua atualização uma vez terminada.

As informações sobre o **registro do título** da revisão são discutidas na aula 5 (Avaliando a Necessidade da Revisão Sistemática), mas antes é preciso saber elaborar cuidadosamente a **pergunta de pesquisa**, assunto que é o tema próxima aula (Aula 4 - Formulação da Pergunta de Pesquisa).

## » **Aula 4 - Formulação da Pergunta de Pesquisa**

### ..... → **A importância de formular boas perguntas**

Como em qualquer pesquisa, a primeira e mais importante decisão no planejamento da revisão sistemática é a determinação do foco. A pergunta é essencial para determinar a estrutura da revisão (Clarke, 2001). Perguntas mal elaboradas costumam conduzir a revisões sistemáticas igualmente mal elaboradas.

Todos os passos da revisão sistemática - elaboração do projeto, identificação e seleção dos estudos, extração dos dados, avaliação da qualidade, análise, apresentação e interpretação dos resultados - são guiados pela pergunta da pesquisa.

Além de orientar todo o processo de revisão, a pergunta de pesquisa e os objetivos são usados pelos leitores para julgar se aquela revisão é relevante para seu tema de interesse.

A elaboração e o refinamento da pergunta da revisão sistemática devem passar pelo crivo de quatro indagações básicas (quadro 4.1).

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- A pergunta é relevante?</li><li>- A pergunta é realística?</li><li>- O assunto é amplo ou limitado?</li><li>- Espera-se fazer uma revisão sistemática apenas ou uma revisão sistemática com metanálise?</li></ul> |
|---|

**quadro 4.1 Itens que a pergunta da pesquisa necessita responder**

Na primeira indagação testa-se a capacidade da pergunta para responder situações clínicas relevantes. A segunda indagação verifica se a pergunta de pesquisa é passível de ser respondida. A resposta à terceira questão depende da quantidade de ensaios clínicos existentes na área.

É importante ressaltar que a ausência de ensaios clínicos não é fator limitante para a realização da revisão sistemática, pois ao contrário, pode revelar uma lacuna no conhecimento que precisa ser preenchida. Com a quarta e última indagação verifica-se a possibilidade da aplicação de método estatístico (metanálise) para fazer a síntese quantitativa.

### ..... → **Itens fundamentais na formulação da pergunta**

Existem itens-chave que determinam critérios para seleção dos estudos da revisão sistemática e que são fundamentais para a elaboração da pergunta de pesquisa (Cooper, 1984; Richardson, 1995).

Uma pergunta bem definida e clara tem que especificar:

- a) os participantes (situação clínica);
- b) as intervenções (comparações feitas entre os grupos);
- c) os desfechos clínicos de interesse (variáveis estudadas);
- d) o tipo de estudo em questão.

No entanto, a precisão da descrição de cada um destes itens pode variar de revisão para revisão. Por exemplo, é possível que uma revisão sistemática pretenda avaliar diversos tratamentos para um determinado estágio de câncer de mama, ao passo que outra revisão tenha como objetivo a avaliação de apenas um medicamento em qualquer estágio do câncer de mama.

No que se refere aos **participantes**, o estágio da doença e o método diagnóstico devem ser explicitados. Também devem ser explicitados, as intervenções que serão analisadas. Em relação aos **desfechos clínicos**, é necessário listar e descrever as variáveis de efetividade e segurança que são usadas como critérios para determinar o sucesso daquela intervenção. Indica-se o **tipo de estudo** usado para responder à pergunta de pesquisa que apresente a menor possibilidade de vieses. Esses quatro itens - **participantes, intervenções, desfechos clínicos e tipo de estudo** - são fundamentais no momento em que se planeja uma revisão sistemática e são os critérios que norteiam a descrição do método.

Dado que uma revisão sistemática serve para mapear o conhecimento sobre um determinado tema, é preciso bom senso na hora de aplicar esses critérios, usando-os no seu sentido mais amplo. É necessário, por exemplo, aceitar a variação de definições entre os autores dos estudos primários. Isso também pode ocorrer com os participantes e os desfechos clínicos.

A descrição detalhada do diagnóstico permite avaliar se a comparação entre os estudos primários foi adequada e a melhor possível. Para o tipo de intervenção, recomenda-se, apenas, a citação do medicamento, sem detalhes sobre dose, duração do tratamento e associações medicamentosas, a fim de evitar que este critério restrinja o mapeamento do conhecimento no assunto.

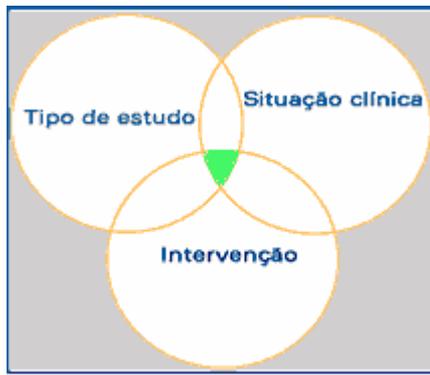
Portanto, dos quatro critérios fundamentais mencionados aqui, o **tipo de estudo é o mais rígido** de todos e aquele que influenciará mais fortemente a inclusão ou exclusão dos estudos na revisão sistemática.

### ..... → **Localizar e selecionar estudos por meio dos itens fundamentais**

A localização de estudos é direcionada por três dos quatro itens fundamentais da pergunta: a **intervenção**, o **tipo de estudo** e a **situação clínica**. Para cada um deles existe uma estratégia de busca. Os desfechos clínicos não entram na localização das pesquisas primárias porque são listados como resultados.

A **estratégia de busca para o tipo de estudo** é previamente definida. Por exemplo, para o **ensaio clínico aleatório** ver Dickersin (1994) e Castro (1999).

As **estratégias de busca para situação clínica e para a intervenção** são elaboradas através das palavras da pergunta, seus sinônimos e descritores associados.



Assim, obtém-se um grupo de estudos identificado pela estratégia do **tipo de estudo**; um segundo grupo de estudos localizados pela estratégia da **situação clínica** e um terceiro grupo de estudos localizado pela estratégia da **intervenção**.

A interseção (**área verde**) desses três conjuntos representa os estudos identificados pela busca eletrônica. A partir deles é que se realiza a seleção ou não dos estudos para a revisão sistemática.

### → Coleta de dados por meio dos itens fundamentais

A coleta de dados nos estudos primários também é guiada pelos itens fundamentais da pergunta, atividade que é exercida pelos revisores.

Os dados são apresentados em um formulário (figura 4.2) que contém quatro partes, cada uma delas dedicada a um dos itens fundamentais: **tipo de estudo**, **participantes**, **intervenção** e **desfechos clínicos**. Os formulários de coleta de dados serão apresentados mais detalhadamente na aula 6 (Projeto da revisão sistemática).

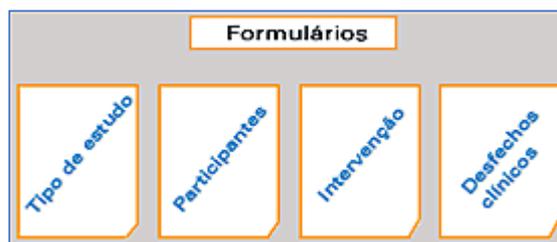


Figura 4.2 Formulários de Coleta de Dados

### → Perguntas gerais versus perguntas específicas

Uma pergunta pode ser geral ou específica e sua abrangência depende tanto do número de estudos encontrados como da experiência do revisor.

O exemplo abaixo mostra como, para uma mesma enfermidade, podem ser feitas perguntas gerais ou específicas (figura 4.3).

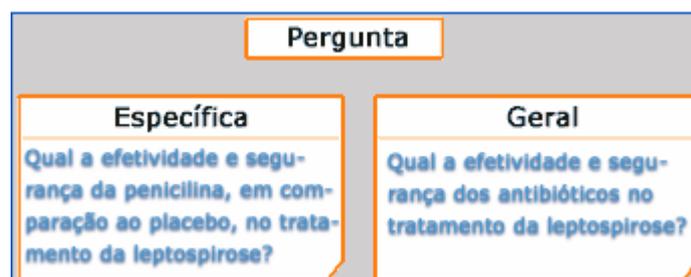


Figura 4.3 Exemplos de Perguntas Geral e Específica

Para decidir entre uma pergunta geral ou específica, recomenda-se fazer uma busca preliminar no MEDLINE, a fim de saber quantos estudos buscaram responder a essa mesma pergunta. Um revisor experiente pode formular mais facilmente a pergunta geral e conduzir a revisão sistemática com dezenas de estudos, o que para um revisor iniciante não é recomendável.

## .....→ **É possível mudar a pergunta da pesquisa?**

Para formular a pergunta da revisão sistemática é preciso conhecer alguns estudos relevantes sobre o tema. Entretanto, não é raro que, à medida que novas informações são acumuladas durante o processo de revisão, torne-se necessário modificar a pergunta original.

Quando ocorrer a mudança na pergunta de pesquisa é importante observar a possibilidade de vieses associados, que deve sempre estar documentada na versão publicada da revisão. Questões reformuladas depois da coleta e da análise de dados são comumente mais susceptíveis a vieses do que perguntas formuladas antes do início da revisão.

Para documentação da reformulação da pergunta os seguintes itens devem ser esclarecidos (Clarke, 2001) e descritos na publicação da revisão:

- a) a motivação da mudança da pergunta;
- b) a mudança foi influenciada por resultados ou porque não foram consideradas alternativas para definição dos participantes, intervenções ou desfechos clínicos de interesse?
- c) a estratégia de busca é apropriada para a pergunta modificada?
- d) a coleta de dados está adequada à pergunta modificada?

## .....→ **Elaborar o título da revisão sistemática**

Existem algumas regras para a elaboração do título, são elas:

- a) ser coerente no uso de letras maiúsculas e minúsculas. Em geral, usa-se a primeira letra da palavra maiúscula e as seguintes minúsculas;
- b) evitar abreviações e siglas;
- c) não usar termos dispensáveis como: *efeito de*, *comparação de*, *avaliação de*, *estudo de* ou *revisão sistemática de*;
- d) evitar mencionar o desfecho clínico no título.

### **Forma básica**

A forma básica do título da revisão inclui a intervenção investigada e a situação clínica, por exemplo:

<p><b>[<i>intervention</i>] FOR [<i>health problem</i>]</b> exemplo: <b><i>antibiotics for acute bronchitis</i></b></p>
---

### **Quando duas intervenções ativas são comparadas**

Se a revisão investiga mais de uma intervenção clínica é necessário explicitá-las no título (por exemplo, farmacoterapia, cirurgia, terapia psicológica etc).

<p><b>[<i>intervention A</i>] VERSUS [<i>intervention B</i>] FOR [<i>health problem</i>]</b> exemplo: <b><i>immediate versus delayed treatment for cervical intraepithelial neoplasia</i></b></p>
---

### Perfil dos doentes e condições de assistência

Quando a intervenção é aplicada a doentes com características particulares (por exemplo, idosos, mulheres, bebês prematuros etc) ou em locais de assistência muito bem definidos (por exemplo, UTI, hospital, domicílio etc), esses detalhes são explicitados no título.

**[intervention] FOR [health problem] IN [participant group/location]**

exemplo: *inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants*

### Quando não há problema clínico específico

Pode acontecer de a revisão sistemática não investigar um problema clínico específico - uma doença, mas sim o efeito de uma intervenção sobre um estágio do desenvolvimento ou uma situação diferenciada (por exemplo, social ou psicológica).

**[intervention] IN or FOR [participant group/location]**

exemplos: *restricted versus liberal water intake in preterm infants*  
*- home-based social support for socially disadvantaged mothers*

### Prevenção ou tratamento

Eventualmente pode ser necessário especificar se a intervenção é dirigida ao tratamento, à prevenção ou a ambos.

**[intervention] FOR PREVENTING AND/OR TREATING [health problem] IN [participant group/location]**

exemplos: *pool fencing for preventing drowning in children amodiaquine for treating malaria vitamin C for preventing and treating the common cold*

### → Diferenças entre título, pergunta e objetivo

Há diferenças fundamentais entre o título, a pergunta e o objetivo de uma revisão sistemática (quadro 4.2). O título segue as regras apresentadas no item anterior desta aula. A pergunta é mais detalhada que o título porque é ela que determina o que deve ser pesquisado. O objetivo segue as mesmas regras da pergunta, diferindo apenas por ser redigido em sentença afirmativa direta.

Cada um desses itens tem seu lugar no texto da revisão sistemática, sendo que a pergunta aparece freqüentemente no último parágrafo do contexto (introdução). No objetivo, as hipóteses testadas devem estar claramente redigidas. Essas hipóteses, ao final da revisão, são discutidas para verificar se foram ou não confirmadas. Caso não tenham sido confirmadas, as justificativas são exploradas.

<b>Título:</b>	<b>Antibióticos para tratamento da leptospirose</b>
<b>Pergunta:</b>	Qual a efetividade e segurança do uso de antibióticos no tratamento da leptospirose?
<b>Objetivo:</b>	Avaliar a efetividade e segurança do uso de antibióticos no tratamento da leptospirose.

Quadro 4.2 Comparação entre o título, a pergunta e o objetivo de uma revisão sistemática

## → Próximo passo: avaliar a necessidade da revisão sistemática

Uma vez elaborada a pergunta da pesquisa, é necessário checar a ocorrência de outras revisões sistemáticas com perguntas semelhantes, publicadas ou em andamento, para verificar se aquela revisão sistemática é realmente necessária.

## » Aula 5 - Avaliando a Necessidade da Revisão Sistemática

### → Justificativas para execução de uma nova revisão sistemática

Depois de formulada a pergunta de pesquisa, é preciso verificar a existência de outras revisões sistemáticas sobre o tema. Duas razões justificam a execução de uma nova revisão sistemática: a primeira se justifica pelo fato de essas revisões estarem **desatualizadas**, e a segunda razão pode ser **a baixa qualidade** de tais revisões. Para que não haja duplicação de esforços, convém também fazer o rastreamento de revisões em andamento ou registradas.

A melhor forma de identificar e avaliar a qualidade das revisões existentes é fazer uma **revisão sistemática de revisões sistemáticas** (Guidugli, 2000). Com a revisão das revisões é possível encontrar o maior número possível delas por meio de métodos reproduzíveis e pré-definidos de identificação e avaliação.

Não existe uma única fonte para rastrear revisões sistemáticas (publicadas ou em andamento). Eventualmente, o auxílio de um especialista em bases de dados pode ser útil nesta etapa do processo. Uma destas fontes certamente é a Biblioteca Cochrane. As bases de dados de revisões sistemáticas disponíveis na Biblioteca Cochrane são:

- a) Base de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas (em inglês, CDSR);
- b) Base de Dados de Resumos de Revisões de Efetividade (em inglês, DARE);
- c) Base de Dados de Avaliação Tecnológica em Saúde (em inglês, HTAD).

Embora não se deva usar uma única fonte de informação, a consulta às bases de dados da Biblioteca Cochrane dá uma idéia aproximada de quantas revisões existem sobre determinado assunto. Frequentemente o número total de revisões encontrados não é maior que o dobro do encontrado na Biblioteca Cochrane. Mas é preciso consultar outras bases de dados como PUBMED, EMBASE, LILACS e CINAHL.

As revisões sistemáticas em andamento podem ser rastreadas no *National Research Register* e no *Guide to Selected Registers*.

Além da busca em bases de dados disponíveis na Internet, o contato com pesquisadores da área sempre é muito útil, pois os autores de revisões sistemáticas geralmente sabem da existência de outras revisões em andamento.

Outros atalhos úteis que podem ser usados no rastreamento das revisões sistemáticas são: *TRIP database*, *HSTAT*, *Beck* e *SIGN database*. Na biblioteca do curso é possível acessar os endereços de todas as bases de dados mencionadas até aqui e outras mais.

### → Estratégia de busca de revisões sistemáticas

A estratégia de busca para identificar revisões sistemáticas nas bases de dados eletrônicas contém pelo menos três partes. Na primeira parte busca-se o tipo de estudo - a revisão sistemática (Castro, 1998; Hunt, 1998; Jadad, 2000). Na segunda parte, a situação clínica e na terceira, a intervenção. O resultado gerado por esta estratégia é bastante abrangente, resultando em um grande número de registros, dos quais a maioria é descartada.

A razão para se usar esta estratégia é garantir que nenhuma revisão sistemática fique de fora. A seleção das revisões sistemáticas que realmente interessam ao pesquisador é feita por meio da leitura cuidadosa do título, resumo, e se necessário, do texto completo daquela publicação.

### → Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas

O passo seguinte ao rastreamento das revisões sistemáticas (existentes ou em andamento) é a avaliação da qualidade de cada uma delas. A qualidade de uma revisão sistemática é definida pelo conjunto de critérios adotados no planejamento na execução e na análise, a fim de minimizar vieses.

A eficácia/efetividade de uma intervenção pode ser sub ou superestimada quando a qualidade da revisão não for satisfatória. A lista abaixo apresenta os itens que devem ser verificados durante a avaliação da qualidade de uma revisão sistemática. A lista de avaliação é certamente o mais conhecido deles, foi publicado no JAMA (Oxman, 1994) a partir de uma escala validada (Oxman, 1991) e possui três partes que se referem à validade, à importância e à aplicabilidade.

<b>Lista de avaliação:</b>
<b>Os resultados do estudo são válidos?</b>
A revisão sistemática responde a uma questão clínica específica?
Os critérios utilizados para a seleção dos artigos foram apropriados?
Estudos relevantes foram esquecidos?
A validade dos estudos incluídos foi avaliada?
A avaliação é reprodutível?
Os estudos têm resultados semelhantes?
<b>Quais são os resultados?</b>
Qual o resultado geral da revisão sistemática?
Qual a precisão do risco relativo?
<b>Os resultados irão ajudar no cuidado dos meus pacientes?</b>
Os resultados podem ser aplicados no meu local de trabalho?
Todos os desfechos clínicos importantes foram incluídos?
Os benefícios compensam os danos e custos?

<b>Escala de qualidade (Oxman, 1991; Oxman, 1994)</b>
Os métodos de busca foram descritos?
A estratégia de busca foi abrangente?
Os critérios de inclusão foram descritos?
O viés de seleção foi evitado?
Os critérios de validade foram descritos?
Os critérios de validade foram apropriados?
Os métodos para a metanálise foram descritos?
Os achados foram combinados apropriadamente?
As conclusões são adequadas para os resultados encontrados?
Qual foi a qualidade geral da revisão sistemática?
<b>Esta é uma escala validada para avaliação de revisões sistemáticas. Na avaliação da qualidade, a lista de itens e esta escala devem ser usadas em conjunto.</b>

### → Duplicidade de revisões

Não é raro encontrar duas ou mais revisões sistemáticas que respondem a mesma pergunta de pesquisa. Para selecionar a mais apropriada é possível contar com o auxílio de um algoritmo (**Figura 5.2**).

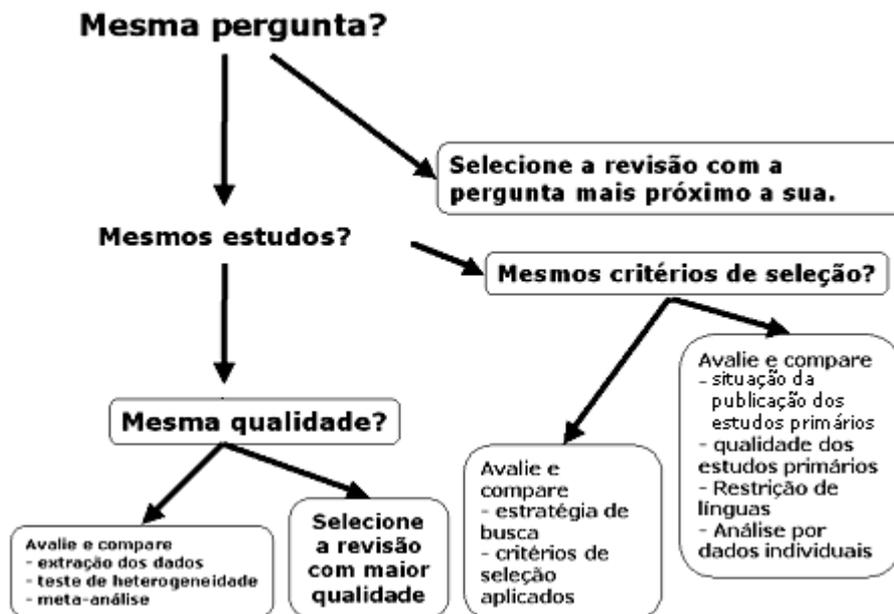


Figura 5.2 Algoritmo para seleção entre duas revisões sistemáticas (Jadad,1996)

As **fontes de discordância** (Jadad, 1997) geralmente são a pergunta clínica, os estudos selecionados e incluídos, a extração de dados, a avaliação de qualidade dos estudos primários, a forma como foram combinados os estudos e o método estatístico para a metanálise. Os **tipos de discordância** podem ocorrer na direção ou magnitude do efeito, na confiança estatística e nos métodos estatísticos.

#### → Registro do título da revisão sistemática

As revisões sistemáticas feitas na Colaboração Cochrane passam por três etapas: a) **registro do título**, b) **elaboração do projeto** e c) **elaboração da revisão**. Essas etapas se constituem como processos que envolvem intenso intercâmbio de idéias, comentários e críticas; somente depois do consenso nesta discussão é que é possível passar à etapa seguinte.

Cada grupo de revisão pode ter critérios próprios para registro do título. Alguns grupos usam formulários simples enquanto outros necessitam de formulários mais complexos. Portanto, é importante saber em qual grupo a revisão se enquadra e verificar estes critérios.

O meio de comunicação com o grupo de revisão é o correio eletrônico, tanto para o registro do título da revisão como para qualquer outro tipo de contato. A elaboração do projeto de revisão sistemática não é iniciada até que se tenha a confirmação do registro do título (**Figura 5.2**).

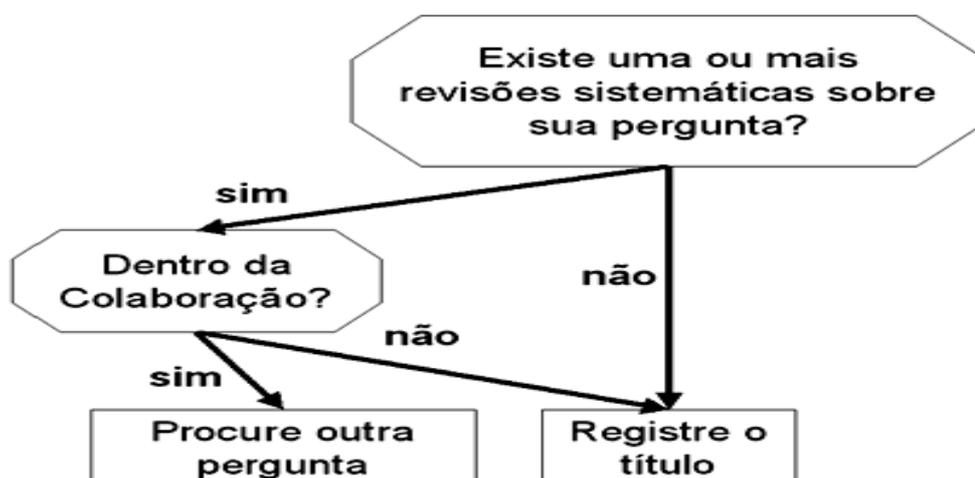


Figura 5.2 Roteiro para o registro do título da revisão sistemática

É importante lembrar que uma revisão sistemática pode ser feita de forma independente, sem o registro e avaliação do projeto pela Colaboração Cochrane. Nesse caso, o pesquisador perderá a oportunidade de usar os recursos (discussão com o grupo editorial e publicação na Biblioteca Cochrane) que a Colaboração tem disponíveis, no entanto poderá utilizar o manual Cochrane dos revisores e o aplicativo *Revman*.

### .....→ **Próximo Passo: elaboração do projeto**

A elaboração do projeto de revisão sistemática é iniciada depois do registro do título da revisão. Frequentemente o grupo de revisão recomenda a realização de um **curso** e envia um modelo de projeto ou outros materiais impressos sobre o grupo e a Colaboração.

A condução do processo de elaboração varia de acordo com o grupo Cochrane de revisão envolvido. O projeto deve conter informações como título e revisores, contexto, objetivos, detalhes sobre a amostra e método usados, que serão todos descritos na aula 6 (Elaboração do projeto de revisão sistemática).

## » **Aula 6 - Elaboração do Projeto de Revisão Sistemática**

### .....→ **A importância de elaborar o projeto**

A razão principal para elaboração do projeto de pesquisa da revisão sistemática é a redução da possibilidade de **vieses**, ou seja, a mesma razão para elaboração de qualquer projeto de pesquisa clínica. A descrição de todos os componentes necessários no projeto minimiza potenciais vieses que poderiam estar associados se não houvesse um projeto apropriadamente descrito.

A elaboração do projeto garante a **reprodutibilidade da pesquisa**, além de permitir comentários, sugestões e críticas ao método usado. A elaboração do projeto de revisão sistemática é necessária ainda para seu encaminhamento a uma **comissão de ética em pesquisa** e a uma **agência de fomento à pesquisa**. O projeto de pesquisa é, portanto, o documento usado na avaliação do mérito ético-científico e da possibilidade de financiamento.

### .....→ **Formato do projeto**

O formato do projeto de revisão sistemática pode ser resumido em seis itens básicos (Khan, 2000; Clarke, 2001a):

- a) página de rosto;**
- b) sinopse;**
- c) resumo;**
- d) texto da revisão;**
- e) tabelas e figuras;**
- f) referências.**

O **texto** da revisão sistemática se subdivide em oito itens (Khan, 2000; Clarke, 2001a):

- 1. introdução;**
  - 1.1 contexto (relevância da pesquisa);
  - 1.2 objetivo (descrição dos objetivos e das hipóteses);
- 2. material**
  - 2.1 critérios de seleção [tipo de estudo, participantes, intervenção, desfechos clínicos avaliados];
  - 2.2 estratégia de busca [fontes e estratégia usadas para identificar estudos];
- 3. métodos** (procedimentos da revisão);
- 4. resultados;**
  - 4.1 descrição dos estudos (onde foram identificados, participantes, intervenções, desfechos clínicos);
  - 4.2 qualidade metodológica (vieses de seleção, de condução, de acompanhamento, de mensuração, e as escalas ou listas de qualidade);

4.3 resultados das variáveis (resultado das metanálises e da análise de sensibilidade);

**5. discussão** (interpretações dos resultados, desvios do projeto);

**6. conclusão** (respostas à pergunta da pesquisa).

A elaboração do projeto vai até o item **método** no texto da revisão (Khan, 2000; Clarke, 2001a). O aplicativo *RevMan* - que é usado na elaboração do projeto e da revisão propriamente dita, contém os itens anteriormente mencionados como cabeçalhos, cabendo, ao revisor, apenas a tarefa de criar os subitens.

### .....→ **Descrição do contexto**

O contexto é a primeira das duas partes da introdução. Para melhor orientação das informações é necessário criar três subitens no contexto. O primeiro deles é a **situação clínica**, no qual são definidas a doença e sua importância (frequência, morbidade e/ou mortalidade). Descreve-se também o quadro clínico e as opções de tratamento, com ênfase nas vantagens e riscos da intervenção que está sendo avaliada.

Na segunda parte do contexto avalia-se a **existência de revisões** sistemáticas prévias, sua qualidade e resultados; verifica-se também as **diretrizes oficiais** sobre o tema que recomendem alguma das intervenções e como a intervenção avaliada está situada nestas diretrizes.

No terceiro e último subitem do contexto esclarece-se qual a **pergunta da pesquisa** que está sendo respondida. Por mais que pareça redundante, é preciso deixar muito clara esta pergunta para que o leitor possa entender qual o problema que está sendo abordado.

### .....→ **Descrição dos objetivos**

Os objetivos são a segunda e última parte da introdução do projeto de pesquisa. Nesse item são descritos os objetivos e as hipóteses da revisão sistemática. Se for necessário rever como elaborar esses objetivos e hipóteses, volte à aula 4 (Formulação da Pergunta Clínica) do módulo 3 (Planejamento da Revisão Sistemática) deste curso.

### .....→ **Descrição da amostra**

A amostra se divide em dois itens: **critérios de seleção** e **amostragem**, os quais por sua vez, se dividem em outros subitens. Em relação ao critério de seleção são descritos:

**Tipo de estudo:** é uma descrição simples sobre qual tipo de estudo primário melhor responde à pergunta formulada. Para perguntas sobre tratamento, prevenção e reabilitação, a resposta é, via de regra, o ensaio clínico aleatório.

**Participantes:** é descrito o estágio da doença e como é feito seu diagnóstico.

**Intervenções:** são descritos quais grupos estão sendo comparados.

**Desfechos clínicos:** são listadas e descritas variáveis de efetividade e segurança que são usadas para determinar o sucesso do tratamento.

Apesar de o título deste item ser **critérios de seleção**, estes critérios precisam ser entendidos no seu sentido mais amplo. A descrição detalhada de como é feito o diagnóstico é usada para avaliar se a forma de fazê-lo nos estudos primários foi a melhor possível.

Na descrição da intervenção, é recomendável citar o medicamento apenas, sem detalhes sobre dose, duração de tratamento ou medicamentos associados, a fim de se evitar a restrição excessiva neste critério. A idéia é permitir o amplo mapeamento do conhecimento sobre o tema.

Na amostragem há dois subitens: **fontes de informação** e **estratégia de busca**. Aqui são descritas as bases de dados e outras fontes consultadas para identificação dos estudos. A estratégia de busca é a sintaxe da estratégia usada nas bases de dados.

### .....→ **Descrição do método**

Em relação ao método, são utilizados cinco subitens:

**Identificação dos estudos:** em que são descritas quantos revisores irão fazer esta atividade e de que forma.

**Seleção dos estudos:** a descrição de como é feita a seleção entre os estudos identificados e qual deles responde à pergunta da revisão (tipo de estudo, participantes e intervenção).

**Extração de dados:** são descritos quais dados coletados sobre o tipo de estudo, participantes e intervenção; quais são os desfechos clínicos, suas descrições e resultados.

**Análise e apresentação de dados:** são descritos quais os métodos estatísticos usados, sua apresentação e como será a análise de sensibilidade.

**Atualização e aprimoramento:** em que se explicita como e quando a revisão será atualizada.

### .....→ **Cronograma de atividades**

O cronograma tem pelo menos sete itens, começando pela elaboração do projeto e terminando com o relatório final. Revisores experientes têm mais facilidade para estipular os prazos. Para quem está iniciando, os tempos podem variar de acordo com a quantidade de estudos, a necessidade de adquirir novos conhecimentos e habilidades e, principalmente, segundo a forma de orientação e recursos disponíveis.

### .....→ **Fontes de financiamento**

Os projetos de revisão sistemática podem ser financiados por agências tradicionais de fomento à pesquisa, tais como o **CNPq** (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e a **CAPES** (Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) em âmbito federal. A CAPES vem financiando, através de bolsas de pós-graduação, a produção de teses de mestrado e de doutorado que tenham como tipo de estudo revisões sistemáticas. No estado de São Paulo, a **FAPESP** (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) é outro órgão que pode financiar este tipo de pesquisa.

### .....→ **Próximo passo: enviar o projeto pelo RevMan**

Depois de finalizado e revisado, o projeto de pesquisa da revisão sistemática é encaminhado ao grupo de revisão para que os editores ou seus designados façam comentários, sugestões e críticas. Até agora tudo que explicamos poderia ser feito com o auxílio de um processador de texto. Para o envio do projeto, no entanto, é necessário ter o aplicativo **RevMan** (6,7 Mb), que pode ser copiado gratuitamente no sítio da Colaboração Cochrane, onde também há instruções

Depois do envio é preciso esperar os **comentários e sugestões** do grupo de revisão, o que pode demorar entre semanas e meses. Seguindo as orientações aqui apresentadas e verificando os exemplos fornecidos, os erros mais frequentes são facilmente resolvidos e apenas pequenos detalhes serão sugeridos.

Com o retorno do projeto devidamente comentado e criticado, as modificações sugeridas que são pertinentes devem ser feitas no projeto. No caso das que não forem pertinentes, o revisor principal deve discutí-las mais um vez com o grupo de revisão. O número de **idas e vindas** deve ser o necessário para que se chegue a um consenso.

Só após a **aprovação** do projeto pelo grupo editorial é que a a revisão sistemática deve ser iniciada.

## » Aula 7 - Identificação e seleção de estudos primários

### .....→ O que é a identificação e a seleção dos estudos

No processo de revisão sistemática, a identificação dos estudos é a etapa seguinte à elaboração do projeto, na qual são usadas diversas fontes para identificar todos os estudos que potencialmente podem ser incluídos na revisão, segundo critérios pré-estabelecidos. À medida que os estudos são identificados é necessário organizá-los, classificando-os de acordo com as seguintes categorias (figura 7.2)

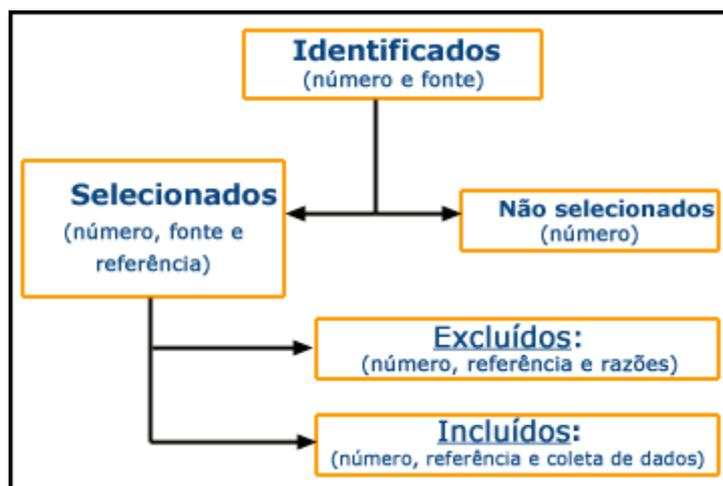


Figura 7.2 Seqüência de classificação dos estudos identificados

**a) estudos identificados** - são todos os estudos identificados por busca manual, eletrônica, na indústria e com especialistas. Deve-se registrar o número destes estudos para cada fonte;

**b) estudos não selecionados** - são todos aqueles estudos identificados que claramente não preenchem os critérios de inclusão. Deve-se citar apenas o número;

**c) estudos selecionados** - todos aqueles estudos identificados que aparentemente preenchem os critérios de inclusão. Nestes casos é necessário ler o artigo completo para determinar se o estudo preenche ou não tais critérios;

**d) estudos excluídos** - são os estudos selecionados que, após avaliação do texto completo, claramente não preenchem os critérios de inclusão da revisão sistemática. Deve ser descrita a razão para exclusão de cada estudo em particular;

**e) estudos incluídos** - todos os estudos selecionados que, após a avaliação do texto completo, preenchem todos os critérios de inclusão na revisão sistemática.

Usando a classificação acima, torna-se mais fácil elaborar a descrição dos estudos, que será a primeira das três partes dos resultados.

### .....→ A importância da identificação e seleção dos estudos

O processo de identificação de estudos deve ser uma busca tão ampla quanto possível. O objetivo é garantir que **todos os estudos (publicados, não publicados e em andamento)** sejam considerados na seleção.

O uso de diversas fontes e de estratégias otimizadas reduzir a possibilidade de vieses, pois um

estudo pode constar em uma base de dados e não em outras. O contato com pesquisadores ajuda a identificar estudos publicados em fontes de difícil acesso ou estudos não publicados.

Outra razão para a busca ampla é a necessidade de evitar o **viés de publicação** uma vez que se sabe que estudos que chegam a resultados positivos são publicados mais frequentemente que aqueles com resultado negativo (Roberts, 1997).

Caso algum estudo escape ao processo de identificação, as atualizações periódicas da revisão podem posteriormente corrigir esta falha.

## .....→ **A técnica de identificação de estudos**

### **Quais são as fontes de informação?**

As fontes para identificação dos estudos primários são cinco:

- a) grupo Cochrane de revisão;
- b) lista de referências de estudos selecionados;
- c) comunicação pessoal;
- d) bases de dados eletrônicas;
- e) busca manual.

Cada **grupo Cochrane de revisão** possui uma base de dados que é periodicamente atualizada e encaminhada para o Registro de Ensaio Clínicos Controlados (CCTR) e para a CENTRAL. O revisor principal recebe periodicamente uma lista referências de estudos identificados pelo seu respectivo grupo - o que ainda não é uma regra dentro de todos os grupos da Colaboração.

A **lista de referências** é verificada apenas nos estudos incluídos. É preciso ler os títulos e, caso seja necessário, os resumos e/ou uma cópia da versão completa dos estudos para determinar sua possível inclusão.

A **comunicação pessoal** é feita por meio do envio de correspondência (correio postal ou eletrônico) aos autores dos estudos incluídos e às indústrias (quando a intervenção envolve medicamentos ou equipamentos).

A **busca nas bases de dados** é feita por meio de estratégia otimizada (Dickersin, 1994; Castro, 1997; Castro, 1999) em diversas bases de dados.

A **busca manual** é feita em publicações regionais não indexadas, anais de congressos, teses e dissertações entre outras, e não se constitui como fonte obrigatória para o revisor.

### **Quais são as bases de dados eletrônicas?**

As bases de dados podem ser classificadas em gerais e específicas. As bases específicas são usadas segundo o tema da revisão sistemática (por exemplo, CancerLit, PsyLit, etc). As bases de dados gerais são usadas em qualquer tipo de revisão sistemática, são elas:

a) **EMBASE (Excerpta Medica Database)**: inclui mais de 3.800 revistas indexadas com cerca de 6 milhões de registros desde 1988, o acesso é pago. Anualmente são adicionados mais de 400 mil registros dos quais mais 80% contêm resumos (Ovid, 2000); 

b) **Registro Cochrane de Ensaio Clínicos Controlados (CCTR)**: base de dados da Biblioteca Cochrane, o acesso é pago, contém registros de ensaios clínicos, identificados por membros da Colaboração Cochrane e outros. Inclui artigos publicados em anais de congressos e outras fontes que não constam nas principais bases de dados eletrônicas.

c) **LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde)**: compreende referências bibliográficas em ciências da saúde publicadas nos países da América Latina e do

Caribe desde 1982. Contém 605 revistas da área de saúde, abrangendo mais de 290 mil registros (Bireme, 2000). Detalhes da base de dados podem ser encontrados clicando no atalho.

d) **MEDLINE (MEDLARS on-line)**: mantida pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (*National Library of Medicine*), contém referências bibliográficas de mais de 4 mil títulos de revistas biomédicas publicadas nos Estados Unidos e em outros 70 países desde 1966. Contém cerca de 12 milhões de registros (NLM, 2000); 

e) **SciSearch**: a versão para internet é conhecida como *Web of Science*, com acesso pago, é uma base de dados produzida pelo *Institute for Scientific Information (ISI)*, com informações sobre artigos publicados, a partir de 1945, em mais de 8.400 periódicos especializados, indexados pelo ISI, em todas as áreas do conhecimento (ciências, ciências humanas e sociais, artes e humanidades). De cada artigo podem ser obtidos o resumo, as referências e as citações. Da mesma forma, todas essas informações podem ser obtidas para aqueles artigos que citem ou sejam citados por um determinado artigo da base, que se constitui assim numa autêntica teia bibliográfica dentro da qual é possível navegar. Detalhes da base de dados podem ser encontradas clicando no atalho.

### Como desenvolver a estratégia de busca?

A estratégia de busca possui três dos quatro componentes da pergunta da pesquisa:

- a) a situação clínica (participantes);
- b) a intervenção (comparação);
- c) o tipo de estudo.

As estratégias da situação clínica e da intervenção eventualmente já podem ter sido elaboradas pelo Grupo Cochrane em que a revisão foi registrada ou estar disponível no módulo do grupo na Biblioteca Cochrane. Caso estas estratégias não estejam disponíveis, o ideal é elaborar outra através de palavras e descritores usados para se referir a situação clínica e intervenção.

O auxílio de um especialista em informação na área da saúde (bibliotecário) pode ser muito útil para a elaboração da estratégia otimizada. O terceiro componente da estratégia - o tipo de estudo, já foi desenvolvido e é usado em associação aos outros dois componentes. A estratégia de busca dos ensaios clínicos aleatórios está dividida em duas partes: a primeira (da linha #1 à linha #33) corresponde à estratégia de busca otimizada de ensaios clínicos aleatorizados (Dickersin, 1994; Castro, 1997; Castro, 1999); a segunda parte (linha #34) corresponde à estratégia para encontrar estudos para a situação clínica estudada (Guidugli, 2000). A sintaxe foi adaptada para a base de dados LILACS.

A aplicação da estratégia de busca nas bases de dados cria uma lista de estudos identificados a serem analisados pelos revisores. É importante ressaltar que a estratégia busca a ser usada é um dos itens que deve ser apresentado no projeto da revisão sistemática e por isso deve ser elaborado previamente.

### Como fazer a busca manual?

Na Colaboração Cochrane é uma busca planejada de periódicos (manual, página por página) incluindo editoriais, cartas, e qualquer tipo de comunicação relevante nos quais são identificados todos os itens referentes a ensaios clínicos aleatórios e ensaios clínicos controlados.

Geralmente a busca manual é iniciada no volume mais recente da revista, seguindo para volumes anteriores até que se chegue ao primeiro volume. Quando um ensaio clínico é identificado, ele é codificado segundo definições da Colaboração Cochrane. Todos os ensaios clínicos identificados são encaminhados ao *New England Cochrane Center* para sua inclusão na CENTRAL e no Registro de Ensaios Clínicos Controlados da Biblioteca Cochrane), e em seguida para a Biblioteca Nacional de Medicina (Estados Unidos) para sua reindexação no MEDLINE.

Os ensaios clínicos da área do grupo ou campo Cochrane são incluídos em seus respectivos registros especializados. O manual de busca manual está disponível no *New England Cochrane Center*. A versão eletrônica do manual pode ser acessada, clicando no atalho.

Caso deseje iniciar uma busca manual, o formulário de registro de busca manual de um periódico precisa ser preenchido e encaminhado ao *New England Cochrane Center* a fim de evitar a duplicação de esforços. Clicando no atalho é possível encontrar o Manual Cochrane de Busca Manual com as explicações e procedimentos deste tipo de busca.

### .....→ **A técnica de seleção dos estudos**

A seleção dos estudos é feita, de forma **independente**, observando-se a pergunta da pesquisa e o tipo de estudo. Conduzida por dois ou mais revisores, a seleção dos estudos é feita em duas fases:

- a) avaliação dos títulos e dos resumos de todos os estudos identificados;
- b) avaliação do texto completo.

Na dúvida sobre a inclusão ou não de um estudo durante a primeira fase, esta decisão pode ser feita na segunda fase. A partir deste processo é criada uma coleção de estudos (estudos incluídos) para que os revisores façam a coleta de dados. Este assunto será tratado mais detalhadamente na aula 8 (Coleta de Dados).

Na primeira fase verifica-se se cada estudo encontrado cumpre os critérios para inclusão: tipo de estudo, tipo de participantes e tipo de intervenções. Na segunda fase observa-se cuidadosamente a descrição do processo de sigilo de alocação (um dos componentes da aleatorização), classificando-se o estudo em quatro categorias (Guidugli, 2000):

**Categoria A:** significa que o processo de sigilo de alocação foi adequadamente relatado através de:

- aleatorização centralizada por um escritório central ou farmácia;
- administração seqüencial de pacotes pré-codificados ou numerados aos doentes selecionados para o estudo;
- sistema computadorizado disponível em tempo integral a distância;
- dados gerados por programa de computador contendo distribuição codificada;
- envelopes seriados opacos e numerados;
- outras maneiras que pareçam oferecer alocação adequada, combinadas com o fato de que a pessoa que fez o sigilo da alocação não está envolvida na sua utilização.

**Categoria B:** significa que o sigilo de alocação não foi descrito, mas é mencionado no texto que o estudo é aleatório, indicando que a alocação parece ser adequada embora não haja nenhuma outra informação disponível.

**Categoria C:** significa que o sigilo de alocação foi inadequado, no qual se observa, por exemplo, alternância, números de prontuários, datas de nascimento, dias da semana etc.

**Categoria D:** significa que o estudo não foi aleatório.

Depois desta classificação, cria-se uma lista que contém todos os artigos identificados, classificados como A, B, C ou D. Os artigos classificados como A ou B são incluídos. Os artigos classificados como C ou D são excluídos porque não são ensaios clínicos aleatórios.

### .....→ **Próximo passo: a coleta de dados**

A identificação e seleção dos estudos são **processos contínuos** durante a condução da revisão sistemática. Primeiramente são usadas as bases de dados e, à medida que a revisão prossegue, outras fontes de estudos são consultadas. Por isso é necessário o controle rigoroso do número de

citações recuperadas em cada fonte para sua descrição quando a revisão sistemática estiver finalizada.

Terminada a identificação e seleção dos estudos e depois da reunião de consenso, obtém-se uma **colecção de artigos** classificados como A e B (estudos incluídos) de acordo com o sigilo da alocação e outra colecção de estudos classificados como C e D (estudos excluídos). A coleta de dados da revisão sistemática é feita sobre os estudos incluídos.

### .....→ **O que é a coleta de dados?**

A coleta de dados é a etapa da revisão sistemática na qual é coletado **um conjunto de informações** sobre cada estudo selecionado.

Este conjunto de informações compreende itens sobre **o método, os participantes, a intervenção, os desfechos clínicos e os resultados**. Esta etapa é feita depois da identificação e da seleção dos estudos, quando é verificada a elegibilidade dos estudos.

### .....→ **A importância da coleta de dados**

A principal razão para a coleta de dados sistemática é o **rigor científico**. A revisão sistemática propriamente dita será baseada nos dados coletados nesta etapa. Sua sistematização é importante para evitar vieses e para conferir **reprodutibilidade** à revisão.

Além disso, é nessa etapa que serão identificadas as informações que faltam ou que não estão suficientemente descritas na publicação. Dessa forma é possível saber quais perguntas fazer aos autores para melhorar a qualidade da revisão sistemática.

A coleta de dados é feita por meio de **formulários padronizados**, sejam eles eletrônicos ou manuais. Estes formulários são os mesmos apresentados no projeto de revisão sistemática (aula 6 - Elaboração do Projeto de Revisão Sistemática). A escolha entre formulários eletrônicos ou manuais vai depender da facilidade de uso pelos revisores envolvidos.

O uso do formulário manual tem a vantagem de dispensar o computador. No entanto, em algum momento será necessário tabular os dados coletados em formulários eletrônicos que se encontram no aplicativo *RevMan* ou em alguma outra planilha eletrônica. O uso do *RevMan* tem a vantagem de tabular os dados no formulário definitivo.

Os **componentes fundamentais** a serem coletados são:

- a) informações sobre os estudos (referências);
- b) informações sobre os revisores (quem está fazendo a coleta de dados);
- c) características do estudo (método, participantes, intervenção, desfechos e resultados).

Cada um desses componentes é coletado de forma padronizada. Os revisores costumam fazer uma reunião prévia na qual definem **as instruções para a coleta de dados** e conduzem **um teste piloto** para determinar a exeqüibilidade do preenchimento dos formulários propostos.

Como em qualquer pesquisa, os dados coletados devem ser armazenados **com segurança**, havendo mais de uma cópia em lugares diferentes.

A coleta de dados mascarada não é uma regra, podendo ser usada ou não. Devido a dificuldades logísticas e à falta de provas de que o mascaramento evita vieses, esse procedimento não é uma rotina (Oxman, 1996).

Ao final da tabulação de cada estudo, ou de todos, uma **reunião de consenso** é promovida a fim de comparar os dados coletados. Em caso de discordâncias identificadas, os revisores devem

apresentar o local do estudo no qual foram coletadas as informações. Na tabulação dos dados definitivos no *RevMan* é necessária a verificação para evitar erros de digitação.

### ..... → **Como fazer a coleta de dados**

A coleta os dados deve ser a mais precisa possível, com o máximo de rigor na busca dos detalhes, procurando, inclusive, usar exatamente **as mesmas palavras** empregadas pelos autores na descrição de cada item. No formulário eletrônico do *RevMan*, há um roteiro ao qual foram acrescentados subitens de padronização e sistematização das informações necessárias.

A maior parte desses subitens é comum a qualquer revisão, no entanto, alguns deles precisam ser retirados ou acrescentados de acordo com a revisão que está sendo feita. Nas **figuras 8.2 a 8.6** são apresentados modelos de coleta de dados realizados em três fases:

a) **Identificação e marcação no texto**, são importantes na reunião de consenso caso haja discordância entre os revisores. Isso facilita a localização no texto onde os dados foram coletados. Veja abaixo as marcações.

b) **preenchimento dos formulários** de cada estudo;

c) **transferência dos dados** coletados nos formulário para o *RevMan*.

Esta divisão tem objetivos didáticos e visa facilitar o entendimento dos processos envolvidos. Foi usado como exemplo um estudo sobre o tratamento de trombose venosa (Koopman, 1996).

Este processo de identificação do **local exato da publicação** onde estão as informações que serão coletadas deve ser repetido para todos os itens. Esta identificação será importante quando houver divergências na reunião de consenso.

As informações são então transferidas para o formulário manual e depois para o eletrônico. O modelo de coleta de dados apresentado é **um exemplo possível**. O mais importante é que, independentemente de qualquer técnica usada, estes dados sejam transferidos para os formulários do *RevMan* com a menor possibilidade de viés.

### ..... → **Próximo passo: a análise dos dados**

Ao final da coleta de dados, teoricamente, os estudos originais poderiam ser dispensados, pois todas as informações necessárias para sua análise e entendimento estariam disponíveis nestes formulários. A necessidade de voltar ao estudo original é um sinal de que a coleta de dados não foi suficientemente precisa.

Antes da tabulação final dos dados no *RevMan* recomenda-se a verificação dos mesmos, o que geralmente é feito na reunião de consenso, a fim de se evitar erros sistemáticos. Com os dados devidamente coletados e tabulados, pode-se dar início à próxima etapa, que é a análise dos dados. Essa análise se divide em duas partes: análise da qualidade dos estudos e análise estatística, que serão o tema da próxima aula.

## » **Aula 9 - Análise e Apresentação dos Resultados**

### ..... → **O que é a análise de dados?**

A análise dos dados de uma revisão sistemática envolve dois processos:

- a) **análise da qualidade dos estudos;**
- b) **análise estatística.**

Na **análise da qualidade** dos estudos são observados a **validade interna**, a **validade externa** e o **método estatístico** usado em cada estudo e no conjunto. Dessa análise resultam a primeira e a segunda partes dos resultados de uma revisão sistemática - a descrição da qualidade metodológica.

**Na análise estatística** podem ser feitas múltiplas metanálises e análises de sensibilidade. Este conjunto de cálculos resulta na terceira e última parte dos resultados - os desfechos clínicos.

Vale a pena ressaltar que a análise da qualidade dos estudos tem caráter apenas qualitativo, enquanto que a análise estatística é quantitativa.

Uma revisão sistemática **não envolve obrigatoriamente uma ou mais metanálises**, seu planejamento precisa ser delineado antes do início da revisão sistemática. A análise estatística (**metanálise**) só pode ser executada se os estudos incluídos forem semelhantes, ou seja, se a amostra, a intervenção e os desfechos clínicos forem homogêneos. Se a combinação dos estudos não fizer sentido clínico e metodológico, a metanálise não deve ser executada.

### .....→ **A importância da análise de dados**

A principal justificativa para a avaliação da qualidade dos estudos incluídos é a detecção de semelhanças (**homogeneidades**) e diferenças (**heterogeneidades**) entre eles. Os aspectos analisados envolvem método, participantes, intervenção e desfechos clínicos.

Esta avaliação é fundamental para identificar os estudos que podem ser agrupados para a metanálise - e é ela que vai determinar se os estudos incluídos possuem amostra, intervenção e desfechos clínicos homogêneos. A metanálise só é executada se houver sentido clínico e metodológico na combinação dos estudos (análise qualitativa).

As **principais razões** para a realização da análise estatística (metanálise) são:

- a) obter **melhor acurácia** na estimativa do efeito do tratamento. Isto é obtido pelo cálculo global da estimativa do efeito de tratamento (por exemplo, risco relativo);
- b) obter **melhor precisão** na estimativa do efeito de tratamento. O que é feito pelo cálculo do intervalo de confiança da estimativa global.

A metanálise combina os resultados de cada estudo para obter uma estimativa global do efeito do tratamento, possibilitando a análise das fontes de heterogeneidade. Se os doentes, intervenções e desfechos clínicos de cada estudo são semelhantes, provavelmente, os resultados podem ser combinados.

Para cada estudo é necessário obter:

- a) **a estimativa do efeito** do tratamento (por exemplo, risco relativo);
- b) **o erro padrão** (ou variância) destas estimativas.

Nos desfechos clínicos dicotômicos são necessários o **número de eventos** e o **tamanho da amostra** de cada grupo. Nos desfechos clínicos contínuos são necessários, em cada grupo, **média, desvio padrão** e **tamanho da amostra**. O resultado final da metanálise é sempre **uma média ponderada** das estimativas do efeito de tratamento de cada estudo. Para cada teste estatístico existe ainda a possibilidade de usar modelos de **efeito fixo** ou de **efeito randômico**.

No aplicativo *RevMan* é possível estimar o efeito do tratamento e a estimativa global do tratamento com intervalos de confiança. De acordo com o tipo de desfecho clínico (variável) - se dicotômica ou contínua - a estimativa do efeito do tratamento é selecionada.

### .....→ **Como avaliar a qualidade dos estudos?**

Depois de coletar e tabular os dados é possível comparar os estudos entre si, a fim de verificar semelhanças e diferenças. A qualidade é avaliada pelos componentes que foram coletados em

quatro seções (método, participantes, intervenção e desfechos clínicos) e comparados ao **padrão de referência** que foi adotado no projeto.

A validade externa dos estudos é avaliada pelo **conhecimento da situação clínica**. Já a validade interna é verificada pelo conhecimento do método científico. Por mais que se queira simplificar e separar estas avaliações, na maior parte das vezes, os conhecimentos clínico e científico não podem ser separados - são, portanto, indissociáveis.

A descrição da validade interna de uma revisão sistemática fornece resultados que podem ser descritos de forma padronizada, como nos exemplos da quadro 9.1.

Os dois estudos localizados não descreveram como foi feito o cálculo do tamanho de suas amostras, nem se houve preocupação em fazê-lo. TAKAFUJI et al. (1984) acompanharam apenas soldados adultos jovens do sexo masculino, o que indica que os pacientes eram saudáveis e não tinham nenhuma doença de base.

No entanto, no estudo de GONSALEZ et al. (1998), 41,4% (34 de 82 indivíduos) eram adultos do sexo masculino e 58,6% (48 de 82) eram adultos do sexo feminino. Neste estudo, também não foi descrita qualquer doença de base dos participantes, nem a possibilidade de algumas das participantes estarem grávidas.

**Quadro 9.2 Descrição dos estudos (análise qualitativa).**

O processo de avaliação da qualidade pode e deve ser complementado pelo uso de listas e escalas de qualidade. Uma destas listas é a de **Delphi** (Verhagen, 1998). Há também duas escalas validadas descritas por **Jadad** (Jadad, 1996) e a de **Maastricht** (de Vet, 1997).

Estes instrumentos servem apenas para avaliar alguns itens, não devendo ser usados para incluir ou excluir estudos da revisão sistemática. No entanto, com eles é possível agrupar estudos homogêneos para a metanálise na análise de sensibilidade.

A descrição detalhada destes instrumentos pode ser encontrada nos apêndices A, B e C. A avaliação da qualidade com estes instrumentos é feita de forma independente por dois ou mais avaliadores, seguida de uma reunião de consenso. O formulário para coleta dos dados é usado depois de discussão prévia sobre os critérios para responder tais formulários e sobre os instrumentos validados.

## ..... → **A análise estatística: metanálise**

As análises dependem do tipo de desfecho clínico (variável) que está sendo analisado.

As variáveis podem ser:

- a) **dicotômicas**,
- b) **contínuas** ou
- c) **ordinais**.

De acordo com a categoria da variável, alguns dados específicos são coletados. No exemplo abaixo (quadro 9.3) está a descrição da análise estatística de uma revisão sistemática (Guidugli, 2000).

A análise estatística foi feita usando o módulo Metaview do aplicativo *Review Manager* (RevMan, 2000) produzido pela Colaboração Cochrane. Para as variáveis dicotômicas, foi utilizado o método da diferença de risco absoluto com o intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico) (Deeks, 1999).

Quando houve diferença estatística, o número necessário para produzir ou prevenir um desfecho foi calculado, utilizando o inverso da diferença de risco absoluto, o que é chamado de número necessário para tratamento (NNT) ou número necessário para causar dano (NNH), respectivamente. Adicionalmente, o intervalo de confiança de 95% destas medidas também foi calculado.

Para as variáveis contínuas, foi calculada a diferença de médias ponderadas (modelo de efeito randômico) com intervalo de confiança de 95%. Quando necessário, os dados originais foram transformados em bases logarítmicas para melhor distribuição ou em escalas que apresentam propriedades similares, estas escalas entraram na metanálise. Quando necessário, as variáveis contínuas e ordinais foram transformadas em variáveis dicotômicas.

**Quadro 9.3 Descrição da primeira parte da análise estatística (método).**

Uma vez obtido o consenso de que faz sentido executar a metanálise, os estudos podem ser agrupados. Como regra geral, pelo menos duas metanálises são produzidas: a primeira com todos os estudos classificados como A e outra com os estudos classificados como B, de acordo com o sigilo da alocação (figura 9.2). Estas duas metanálises podem ser apresentadas em um mesmo gráfico, no qual os estudos A são agrupados sendo calculado um subtotal para eles, assim como o mesmo é feito para os estudos B com seu subtotal. Ao final tem-se um total dos dois grupos de estudos.

- a) Selecione o número de estudos que serão incluídos na metanálise;
- b) Digite nos campos o nome do estudo, número de eventos e tamanho de cada grupo;
- c) Clique no botão calcular para obter o resultado de cada estudo e o resultado na metanálise;
- d) Clique no botão gráfico para ver o gráfico da metanálise.

### ..... → **Análises de sensibilidade**

A análise de sensibilidade (que é a segunda parte da análise estatística) é usada para determinar a sensibilidade dos resultados de um estudo ou de uma revisão sistemática quando suas premissas são alteradas (Clarke, 2001). Com a análise de sensibilidade é possível avaliar **o grau de confiança** dos resultados em situações de decisões incertas ou suposições sobre os dados e resultados usados. Em outras palavras, a análise de sensibilidade é fundamental para investigar a **heterogeneidade** dos estudos incluídos.

No esquema abaixo (quadro 9.3) há a descrição de possíveis análises de sensibilidade. O que existe é uma variação das possíveis formas de executar a análise de sensibilidade. Em qualquer revisão sistemática recomenda-se o uso de todas as formas possíveis.

- a) Mudando os critérios de inclusão (tipos de participantes, intervenções, medidas de desfechos e pontos de corte metodológicos); a metanálise de ensaios clínicos aleatórios foi feita através de duas comparações de ensaios clínicos: uma com todos os ensaios clínicos aleatórios e outra apenas com ensaios clínicos com sigilo da alocação adequado. Em cada comparação, os ensaios clínicos foram estratificados levando-se em conta o grupo experimental, de acordo com a homogeneidade clínica (validade externa);
- b) incluindo ou excluindo estudos que apresentaram alguma ambigüidade nos seus critérios de inclusão;
- c) excluindo estudos não publicados;
- d) excluindo estudos de baixa qualidade metodológica (estudos graduados na escala de Jadad de zero a dois);
- e) reanalizando os dados usando uma variação razoável dos resultados dos estudos, onde havia alguma incerteza sobre os resultados;
- f) reanalizando os dados colocando uma variação razoável de valores para dados perdidos: os revisores assumiram que participantes que se perderam do grupo experimental apresentaram insucesso no tratamento e aqueles que se perderam do grupo-controle apresentaram melhora, para as variáveis dicotômicas;
- g) reanalizando os dados usando métodos estatísticos diferentes;
- h) heterogeneidade estatística: a existência de heterogeneidade estatística nos estudos foi planejada para ser avaliada pela inspeção de apresentação gráfica (gráfico de dispersão: colocando o peso do estudo ou tamanho da amostra [no eixo y], contra a razão de riscos [no eixo x]) (Egger, 1997) e por um teste de heterogeneidade (teste do qui-quadrado com N graus de liberdade, onde N é igual o número de estudos que contribuíram com os dados menos um).

**Quadro 9.3 Descrição da segunda parte da análise estatística: análise de sensibilidade (Guidugli, 2000).**

O uso destas múltiplas análises de sensibilidade vai influenciar na determinação do **grau de certeza** dos resultados. A função delas é identificar se a modificação de alguns critérios é suficiente para modificar os resultados e a interpretação da metanálise. Se houver mudança no resultado da metanálise, a confiança nos resultados será menor. A análise de sensibilidade auxilia no aumento ou na redução da confiança nos resultados da metanálise. No entanto, a ausência de heterogeneidade estatística não implica que não exista heterogeneidade clínica e/ou metodológica.

O gráfico do funil (em inglês, *funnel plot*) onde se plota o tamanho do efeito no eixo x e o tamanho da amostra no eixo y. É útil para estabelecer a existência de assimetrias, as razões para as assimetrias (Egger, 1997) no gráfico do funil são:

## **1. Viés de seleção**

### 1.1 Viés de publicação

### 1.2 Vieses de localização

- 1.3 Viés de língua (inglês)
- 1.3.1 Viés de citação
- 1.3.2 Viés de múltiplas publicações

## 2. Heterogeneidade verdadeira

- 2.1 Tamanho do efeito difere de acordo com o tamanho do estudo
- 2.2 Intensidade da intervenção
- 2.3 Diferenças no risco basal

## 3. Dados irregulares

- 3.1 Estudos pequenos de baixa qualidade
- 3.2 Análises inadequadas
- 3.3 Fraude

## 4. Artefato

## 5. Escolha da medida do efeito

## 6. Acaso

### → Como lidar com as heterogeneidades?

A razão para todas as múltiplas análises de sensibilidade é procurar identificar as possíveis **heterogeneidades** nas metanálises. A heterogeneidade em revisões sistemáticas é a variabilidade ou diferença entre estudos em relação à estimativa de efeitos (Clarke, 2001).

Por vezes é feita a distinção entre as heterogeneidades:

a) **heterogeneidade estatística** (diferenças nos resultados dos desfechos), é a variação excessiva entre os resultados dos estudos, o que pode ser causado por: a) heterogeneidade clínica ou metodológica, b) escolha errada das medidas de efeito do tratamento ( $RD = RR / OR$ ;  $RR = OR$ ) ou c) acaso.

b) **heterogeneidade metodológica** (diferenças nos desenhos de estudo), consiste nas variações relacionadas à aleatorização, sigilo da alocação, mascaramento, perdas/exclusões.

c) **heterogeneidade clínica** (diferenças entre os estudos em características-chave dos participantes, intervenções ou desfechos), é a diferença real entre os estudos devido a suas características: participantes (critérios de inclusão e exclusão, diagnóstico, etc), intervenção (tipo, dose, duração, etc), desfechos clínicos (tipo, escala, ponto de corte, duração de acompanhamento, etc.).

Os testes estatísticos de heterogeneidade são usados para determinar se a variabilidade observada nos resultados de um estudo (tamanho de efeito) é maior que o esperado devido ao acaso. Contudo, esses testes possuem limitações e devem ser usados com cautela.

A identificação das heterogeneidades clínica e metodológica é feita pela avaliação das características dos estudos e da validade interna. A identificação da heterogeneidade estatística pode ser feita de duas formas:

a) A primeira é pela **inspeção visual** dos gráficos das metanálises (os resultados são semelhantes? os intervalos de confiança se sobrepõem?);

b) A segunda forma é pela **aplicação de teste estatístico** (qui-quadrado). Esse teste tem baixo poder estatístico quando os estudos incluídos na metanálise são em pequeno número. O módulo *MetaView* do aplicativo *RevMan* faz automaticamente esse teste e seu resultado aparece no canto inferior esquerdo nas figuras geradas.

Quando são identificadas heterogeneidades no efeito do tratamento pode-se optar pelas seguintes abordagens:

**a) Ignorar a heterogeneidade.** É o mesmo que usar o modelo de efeito fixo na estimativa do efeito do tratamento. A razão para usá-lo é a existência de um valor real para a variável de interesse; todos os ensaios clínicos estimam este valor único. As diferenças entre as estimativas (variação) são causadas pela variação nos estudos (variação amostral).

**b) Considerar a heterogeneidade.** A primeira opção é usar o modelo de efeito randômico para a estimativa do efeito do tratamento. A razão para usá-lo é a existência de vários possíveis valores reais para a variável que está sendo estudada; e cada ensaio clínico estima seu próprio real valor. Estes valores são próximos quando existem duas fontes de variação: variação nos estudos (entre os pacientes) e variação entre os estudos. A segunda opção é não agrupar todos os estudos.

**c) Explorar a heterogeneidade.**

As duas formas de explorar a heterogeneidade são:

- 1) análise de subgrupo (subgrupo de ensaios clínicos ou subgrupo de participantes),
- 2) meta-regressão (análise estatística que relaciona o tamanho do efeito às características do estudo, por exemplo, média de idade, proporção de mulheres, dose do medicamento).

Tanto a análise de subgrupo quanto a meta-regressão devem estar planejadas e descritas no **projeto de revisão sistemática**. Assim, a aplicação do gráfico do funil e o teste estatístico auxiliam na identificação de assimetrias e de heterogeneidades que, uma vez identificadas, devem ser exploradas.

Uma vez que é sabido de antemão que estas heterogeneidades clínicas, metodológicas e estatísticas sempre existem, é necessário que todo projeto de revisão sistemática aborde este assunto. Entretanto, ainda não há consenso entre os grupos Cochrane de revisão sobre como devem ser planejadas estas análises ou como devem ser tratadas as heterogeneidades quando identificadas.

O que se recomenda é que o grupo Cochrane de revisão seja consultado para estabelecer quais procedimentos devem ser adotados, em outras palavras, como deve ser redigido o projeto. As explicações das heterogeneidades, identificadas ou não, devem ser explicitadas na discussão da revisão sistemática.

## ..... → **A apresentação dos resultados**

Os resultados da revisão sistemática são divididos em três partes:

- a) descrição dos estudos;
- b) qualidade dos estudos;
- c) resultado das variáveis.

A primeira e segunda parte dos resultados são descritivas (e serão detalhadas na aula 12 - Formato da Revisão Sistemática). A terceira parte é quantitativa e os detalhes importantes da análise estatística devem ser apresentados. O uso do módulo *MetaView* do aplicativo *RevMan* soluciona a maior parte dos problemas na construção e elaboração dos resultados necessários, tanto para o gráfico da metanálise quanto para o gráfico do funil.

Na parte descritiva dos resultados (quadro 9.4) é preciso fazer a descrição das variáveis com os valores necessários para avaliar o efeito da intervenção, isto é, número total de participantes e de estudos, número de eventos e tamanho de cada grupo, número relativo de eventos, ponto estimado e intervalo de confiança de 95% para a medida do efeito da intervenção.

**ANTIBIÓTICOS versus PLACEBO** (ver quadros 6 e 7)  
Dos 1.022 indivíduos estudados (dois estudos), 509 receberam antibióticos (doxiciclina) e 513 receberam placebo. Os indivíduos alocados no grupo do antibiótico,

comparados àqueles alocados no grupo do placebo, mostraram:

**a) Caso confirmado** (como variável dicotômica): 0,6% (3 de 509 indivíduos) *versus* 5% (25 de 513 indivíduos); redução de risco absoluto (modelo de efeito randômico) - 4%, intervalo de confiança de 95% -6% a -2%; Número Necessário para Tratamento 24 (IC 95% 17 a 43).

**b) Efeitos colaterais** (como variável dicotômica): 3% (13 de 469 indivíduos) *versus* 0,2% (1 de 571 indivíduos); redução de risco absoluto (modelo de efeito randômico) 3%, intervalo de confiança de 95% 1% a 4%; Número Necessário para Causar Dano 39 (IC 95% 25 a 100). Este resultado foi baseado em 940 indivíduos (TAKAFUJI et al., 1984).

**Quadro 9.4** Descrição dos resultados das variáveis (Guidugli, 2001). Terceira e última parte dos resultados.

Uma vez estabelecido que faz sentido usar a metanálise, os estudos podem ser agrupados de acordo com o **sigilo de alocação**, como regra geral, pelo menos duas metanálises são conduzidas: a primeira com todos os estudos classificados como A e outra com os estudos classificados como B. Estas duas metanálises são apresentadas em um mesmo gráfico, no qual os estudos A e B são agrupados separadamente, ambos com seus subtotais. Ao final tem-se um total dos dois grupos de estudos, como na Figura 9.5.

A **interpretação do intervalo de confiança** de uma metanálise é semelhante à interpretação do intervalo de confiança de um estudo primário. A interpretação do intervalo de confiança permite determinar se o tamanho da amostra foi suficiente e se é possível descartar a possibilidade de benefício ou equivalência entre as intervenções (Guyatt, 1995).

**Onde obter ajuda?** Os Cochrane de Revisão e os Centros Cochrane disponibilizam pessoas para auxiliar os autores de revisões registradas na Colaboração Cochrane e cujos projetos foram publicados na Biblioteca Cochrane.

### → Próximo passo: interpretação dos resultados

As análises de dados (qualitativa e quantitativa) e sua apresentação são fundamentais para interpretação dos resultados. A descrição detalhada é importante para verificar se as conclusões dos revisores estão apoiadas pelos resultados encontrados. O auxílio de um **revisor experiente** é importante em todos os passos da revisão sistemática. Já na análise e interpretação dos dados, a presença desse revisor é fundamental.

## » Aula 10 - Interpretação dos Resultados

### → O que é a interpretação dos resultados

A interpretação dos resultados é um dos passos mais complexos de uma revisão sistemática. Por mais objetivas que sejam as regras, é neste estágio que a **subjetividade** é mais marcante. É neste estágio também que as pessoas envolvidas são postas à prova no que diz respeito a suas capacidades de interpretar os resultados de pesquisas clínicas, de aplicar o bom senso clínico e de elaborar suas conclusões de forma clara e adequada.

Na interpretação deve-se levar em conta as **três partes dos resultados** (descrição dos estudos, qualidade dos estudos, análise estatística [metanálise e análise de sensibilidade]). A análise estatística é a única que pode não estar presente, pois só será executada se os estudos forem homogêneos.

### → O conteúdo da discussão

A discussão de uma revisão sistemática se divide em quatro partes (Clarke, 2001).

<b>Roteiro para a seção "Discussão" da revisão</b>
<b>1) Enunciado dos principais achados da revisão</b>
<b>2) Forças e fraquezas da revisão</b>
2.1) Apreciação da qualidade da revisão 2.2) Relação com outras revisões, particularmente, qualquer diferença na qualidade e nos resultados.
<b>3) Significado dos achados da revisão</b>
3.1) Forças e fraquezas dos estudos incluídos 3.2) Direção e magnitude dos efeitos observados na metanálise 3.3) Aplicabilidade dos achados da revisão
<b>4) Recomendações</b>
4.1) Implicações práticas para clínicos e administradores de saúde 4.2) Perguntas não respondidas e implicações para pesquisas futuras

Os principais achados da revisão podem ser explicados de forma mais elementar como possíveis peças de um **quebra-cabeça**. Cada estudo na literatura pode ser visto como uma peça de quebra-cabeça (Mulrow, 1994). A literatura, por sua vez, pode ser vista como um amontoado desorganizado de peças para vários quebra-cabeças diferentes. A revisão sistemática pode identificar peças que serão úteis em cada um destes quebra-cabeças (Castro 2001).

Nesta identificação é possível encontrar duas peças iguais (estudos publicados mais de uma vez), peças difíceis de serem encontradas (estudos publicados em revistas não indexadas ou não publicados) e todas as possibilidades de vieses que podem existir. Uma vez selecionados e analisados os estudos, podemos ter ao menos três situações (**figuras 1, 2 e 3**):

A interpretação dos resultados ocorre depois da análise geral (de sensibilidade e de heterogeneidade). A boa redação é fundamental para o apontamento adequado das conclusões e sua normalização é essencial para que se evitem os vieses.

A seguir, são apresentadas as possíveis conclusões as quais se pode chegar ao fim de uma revisão sistemática (versão completa). A presença de ensaios clínicos aleatórios é definida pela seleção dos estudos incluídos. Quando eles não existem a conclusão é de que não há ensaios clínicos aleatórios que respondam à pergunta inicial.

Se há estudos, é preciso determinar se eles são adequados ou não para recomendar o uso ou não daquela intervenção, e isto é feito por meio da análise da qualidade dos estudos primários e do poder estatístico da metanálise.

Se os estudos primários são de boa qualidade e existe poder estatístico (foram detectadas diferenças entre os grupos) na metanálise, a recomendação é pela utilização ou não de acordo com o grupo que se beneficiou. No caso dos ensaios clínicos aleatórios encontrados serem inadequados, a combinação da qualidade deles e do poder estatístico da metanálise fornece três possibilidades:

a) **qualidade ruim e poder estatístico bom**, é aquela revisão sistemática na qual a metanálise demonstrou que uma intervenção é superior a outra; apesar da diferença encontrada, a qualidade dos estudos não permite que se confie nestes resultados para aplicação clínica. No entanto, em resultados como estes a metanálise é importante para auxiliar no cálculo do tamanho da amostra dos próximos estudos que devem ser realizados para responder de forma adequada à pergunta inicial. Aqui, aprende-se como não cometer os mesmos erros e a testar adequadamente uma boa hipótese.

b) **qualidade boa e poder estatístico ruim**, é aquela revisão sistemática na qual a metanálise não demonstrou que uma intervenção é superior à outra e a qualidade dos estudos é boa. Como no caso anterior, existe uma frustração para as implicações práticas, porém, novamente, é fundamental este mapeamento pois ele possibilita o correto planejamento dos próximos estudos, ou seja, utilizando o mesmo método será possível aumentar o tamanho da amostra.

c) **qualidade ruim e poder estatístico ruim**, é aquela revisão sistemática na qual a metanálise não demonstrou que uma intervenção é superior à outra e a qualidade dos estudos não é boa. Mais uma vez estes resultados são importantes no planejamento adequado da pesquisa e para a indicar que a intervenção estudada não tem pesquisas adequadas que provem que ela é melhor ou equivalente à outra.

Quando as conclusões indicam que o resultado da metanálise de ensaios clínicos aleatórios encontrado é insuficiente, acaba sendo desapontador, pois nossa intenção ao final de uma revisão sistemática com metanálise é determinar a utilidade ou não de uma intervenção. Porém, estas conclusões são tão importantes quanto aquelas onde os resultados encontrados têm qualidade e poder estatístico, pois estabelecem que a intervenção estudada, que foi comparada com um padrão ou com o placebo, não possui pesquisas adequadas que comprovem seu benefício, além de permitir o planejamento de um estudo apropriado.

É importante diferenciar a **ausência de evidência do efeito** (que significa que não foi incluído nenhum estudo na revisão sistemática) da **evidência de ausência de efeito** (que significa que possuímos poder estatístico para dizer que as intervenções são equivalentes ou descartar possibilidade de benefício da intervenção experimental). Esta última interpretação é baseada na análise do intervalo de confiança do ponto estimado da metanálise.

Toda essa explicação sobre os principais resultados da revisão também deve levar em conta quais as hipóteses formuladas inicialmente. Neste momento também deve ser declarado se as hipóteses foram ou não confirmadas e quais os motivos.

### **Forças e fraquezas**

Nesta segunda parte da discussão dos resultados é enfatizada a qualidade, assim como o que pode ser feito para melhorá-la. A comparação com outras revisões sistemáticas, quando houver, deve explicitar as diferenças encontradas entre elas, bem como seus possíveis motivos.

### **Significado**

Na terceira parte da discussão são tecidas considerações sobre pontos fortes e fracos dos estudos incluídos na revisão. Avalia-se a qualidade dos estudos ou validade interna, a direção e a magnitude dos efeitos (benéficos e maléficos) levando-se em conta possíveis heterogeneidades presentes e a variação dos benefícios/malefícios em função do risco ou gravidade da doença e da frequência de eventos no grupo controle.

### **Recomendações**

A quarta e última parte da discussão inclui as recomendações, que se dividem em duas (Clarke, 2001):

**a) implicações para a prática clínica:** a efetividade da intervenção estudada é explicitada para que clínicos e administradores de saúde conheçam qual a situação atual do conhecimento sobre a intervenção.

**b) implicações para a pesquisa:** são apresentadas as perguntas que permaneceram sem resposta e os detalhes necessários para condução de novos estudos.

### **Erros comuns**

É comum perceber certos vícios que se repetem nas conclusões de revisões sistemáticas. Um deles é a **confusão** que se faz entre "**não evidência de efeito**" com "**evidência de não efeito**" (Clarke, 2001). A "não evidência do efeito" significa que não foi incluído nenhum estudo na revisão sistemática. Já a "evidência de não efeito" quer dizer que o poder estatístico é bom e suficiente para concluir que as intervenções são equivalentes, bem como para descartar a possibilidade de benefício da intervenção experimental. Esta última interpretação se baseia na análise do intervalo de confiança do ponto estimado da metanálise.

O segundo erro mais comum é estender as conclusões **além dos resultados encontrados** (Clarke, 2001), o que não deve ser confundido com apontamentos sobre como a revisão pode ser melhorada com dados ou recursos adicionais. Expressões como "mais pesquisas são necessárias" devem ser evitadas. Os revisores devem declarar exatamente que pesquisa é necessária e porquê. Opiniões sobre como a revisão pode ser melhorada com dados adicionais ou recursos devem ser apontados.

### .....→ **Elaboração da conclusão final**

Apesar de todos os esforços pela padronização, o conteúdo da discussão de uma revisão sistemática sempre está sujeito a variações. As orientações aqui apresentadas servem de **guia** para que se evite suposições incorretas ou equivocadas.

No **formato de revisão da Colaboração Cochrane** os itens "implicação para a prática clínica" e "implicação para a pesquisa" são subitens da conclusão. A razão para colocar estes dois itens nas conclusões foi a de destacar estas duas aplicações dos resultados da revisão sistemática. No **formato tradicional** de publicação científica estes itens estariam no final da discussão, deixando para a conclusão única e exclusivamente a resposta ao objetivo da revisão.

Por exemplo, se o objetivo foi avaliar a efetividade e a segurança das vacinas na prevenção da leptospirose, a conclusão poderia ser: a revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados não conseguiu determinar a efetividade e a segurança da vacina quando comparada ao placebo, a outras vacinas ou a antibióticos. De acordo com o veículo em que será publicada a revisão sistemática, **adaptações** podem ser necessárias.

### .....→ **Próximo passo: atualização e aprimoramento**

Uma vez concluída a primeira versão da revisão sistemática, o revisor principal deve colocá-la no formato de publicação. É um engano pensar que o trabalho termina aqui. A revisão publicada receberá comentários, críticas e sugestões que, quando pertinentes, deverão ser incorporadas à revisão por meio de aprimoramentos. Além disso, após a publicação, a revisão deve ser periodicamente atualizada para que leve em conta novos estudos publicados ou em andamento.

## » **Aula 11 - Atualização e Aprimoramento da Revisão Sistemática**

### .....→ **Garantia de atualização**

Uma das condições para o registro de uma revisão na Colaboração Cochrane é o compromisso entre o revisor principal e o grupo editorial de que aquela revisão será **atualizada**. Essa atividade é repetida periodicamente por meio dos passos da revisão sistemática.

Esses passos, por vezes, podem ser muito simples (como rever a pergunta da pesquisa para garantir sua relevância), mas eventualmente é necessário um substancial investimento de tempo e esforço. A principal razão para manter uma revisão sistemática atualizada é **a identificação de novos estudos**.

Para grupos de revisão suficientemente organizados, a busca periódica de novas pesquisas relevantes é função do corpo editorial, geralmente do coordenador de ensaios clínicos do grupo, mas também pode ser compartilhada entre revisores e editores.

Esta função deve, no mínimo, incluir a busca sistemática e periódica nos registros dos grupos de revisão da Colaboração, no Registro Cochrane de Ensaios Clínicos, no MEDLINE, no LILACS e no EMBASE. A data de busca deve ser expressa junto com o nome da base de dados.

A Colaboração Cochrane mantém um sistema de gerenciamento crítico que permite e auxilia aos usuários das revisões fazer comentários e críticas, assunto que será mais discutido na aula 12 (Formato da Revisão Sistemática).

### **Alterar quando necessário**

Os formulários originais de coleta de dados podem ser alterados em função de novos ensaios clínicos aleatórios encontrados, como nos casos de variáveis não consideradas nos estudos anteriores e conseqüentemente não presentes no formulário. Por exemplo, se a revisão inclui estudos com dados de morbidade e mortalidade e uma nova pesquisa relata resultados sobre qualidade de vida, a alteração será necessária.

Em casos com esse, os revisores vão precisar verificar novamente todos os estudos incluídos para saber se em algum deles essa variável foi excluída da revisão. Ocasionalmente, os revisores podem decidir incluir um novo tipo de análise estatística na atualização da revisão, usando, por exemplo, métodos estatísticos disponíveis na versão mais recente do *RevMan*.

Em geral, novas análises representam uma mudança importante que merecem avaliação do grupo editorial. A freqüência das atualizações da revisão sistemática depende da produção de novos estudos. Os revisores e o grupo editorial estabelecem critérios que, aplicados aos novos estudos, determinam se a revisão deve ser aprimorada. As datas de cada atualização são registradas na seção *What's New* do texto da revisão.

### **Freqüência e prazos**

A política da Colaboração Cochrane recomenda que as revisões sejam atualizadas **anualmente**. Se esta freqüência for inadequada, pode-se optar por intervalos menores ou maiores, desde que as razões sejam devidamente explicitadas e acordadas com o grupo editorial.

Mesmo que nenhum novo estudo seja identificado na atualização anual e nenhum aprimoramento seja feito, esta informação deve ser apresentada, com **a data da última busca de estudos**. Também é uma norma na Colaboração que os projetos que não tenham sido convertidos em revisões no período de dois anos devam ser retirados da Base de Dados de Revisões Sistemáticas.

### **Transparência e confiabilidade**

Boas decisões clínicas, aplicadas tanto aos cuidados de saúde como às pesquisas, dependem da confiabilidade e transparência das informações.

As revisões da Colaboração Cochrane visam, através de seus **métodos explícitos**, facilitar o acesso a informações criteriosamente analisadas e criticadas, o que é raro na literatura médica em geral. Um exemplo disso é a forma extremamente resumida como a seção **material e métodos** costuma aparecer na maioria das revisões, livros e artigos.

Contudo, apesar do esforço pela padronização, a Base de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas acaba revelando uma certa variação no nível de qualidade metodológica entre os trabalhos dos revisores.

### **Método e negociação**

Segundo a definição do *Cochrane Handbook*, o **padrão-ouro de revisão sistemática** é aquele produzido por revisores qualificados, baseado em dados individuais de todos os doentes incluídos nos ensaios clínicos que preencheram os critérios de inclusão para a revisão (Clarke, 2001).

Mas a experiência mostra que uma revisão sistemática não requer apenas recursos substanciais (como o tempo, inclusive); ela depende também do sucesso da negociação entre os

pesquisadores - fator que não pode ser subestimado. Deve-se ter em conta ainda que será preciso fazer pesquisas empíricas sobre diversas questões metodológicas naquela área de conhecimento; o que será fundamental para poder entender os vieses que podem ocorrer.

### .....→ **Respostas aos comentários e críticas**

O formato eletrônico da Base de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas foi desenvolvido para responder e incorporar críticas e comentários dos usuários das revisões. Este processo não só melhora a qualidade das revisões, mas também permite **a participação ativa do usuário** no processo de publicação da revisão sistemática. Pede-se, obviamente, que o usuário use este recurso com bom senso e de forma construtiva.

Os comentários são automaticamente enviados ao **editor de críticas** do grupo Cochrane de revisão. Para evitar redundância, o usuário deve ler as críticas já enviadas por outros usuários.

Os comentários recebidos pelos editores são resumidos e cópias são enviadas ao revisor e ao Centro Cochrane de São Francisco (Estados Unidos). Os revisores dispõem de um tempo determinado para elaborar as respostas, que são posteriormente incluídas na seção de críticas do *RevMan*.

### .....→ **Próximo passo: divulgação da revisão sistemática**

Após o entendimento de como é feita a atualização e aprimoramento da revisão sistemática, o passo final é colocá-la no **formato de publicação**. Nesta etapa, cabe ao revisor principal realizar esta tarefa com o máximo de rigor.

O texto completo da revisão é então enviado para o grupo editorial que o encaminha aos relatores, que por sua vez, tecem seus comentários, críticas e sugestões. Quando pertinentes, estes são incorporados à revisão antes da publicação. O formato da revisão sistemática será apresentado no próximo módulo (Módulo 5 - Divulgação da Revisão Sistemática).

## » **Aula 12 - Formato da Revisão Sistemática**

### .....→ **Formato da revisão**

O formato apresentado a seguir é o recomendado pela Colaboração Cochrane. Esta aula é uma tradução do apêndice 2a (**Guia do formato de uma revisão Cochrane**) do Cochrane Handbook (Clarke, 2001). Por esse motivo a aula está dividida em:

- Folha de rosto
- Sinopse
- Resumo
- Texto
- Conflito de interesse
- Referências
- Tabelas e figuras
- Comentários e críticas
- Elementos publicados
- Futuras adaptações

## → Resumo

Todas as revisões completas incluem um resumo claro e sucinto de, no máximo, 400 palavras. Os resumos ficam disponíveis na internet, incluem os métodos e conteúdos principais e não devem conter qualquer material que não esteja na revisão.

O conteúdo do resumo tem que ser consistente com o texto, dados e conclusões da revisão e não incluir referências a qualquer informação fora deste contexto. Veja um exemplo hipotético de resumo no **quadro** no final desta página.

Os resumos devem ser tão legíveis quanto possível e não comprometer a integridade científica. Não são dirigidos a pesquisadores, mas principalmente a tomadores de decisão em cuidados de saúde como clínicos, consumidores e pessoas envolvidas na formulação de políticas de saúde.

A terminologia deve ser razoavelmente compreensível por um generalista. Abreviações são evitadas, exceto quando são facilmente compreendidas (por exemplo, HIV). Quando siglas são essenciais, seus significados devem aparecer escritos por extenso e entre parênteses na primeira vez em que forem citadas no texto. Os nomes de medicamentos e intervenções usadas devem ser entendidos internacionalmente.

### **Flesch Reading Ease Score**

Uma forma para medir a legibilidade de um resumo é usando o *Flesch Reading Ease Score*, uma ferramenta disponível no *Microsoft Word*. Quando conclui a verificação de ortografia e gramática, o *Word* pode exibir informações sobre o nível de leitura do documento, incluindo um escore de legibilidade.

Cada escala de legibilidade calcula uma taxa baseada no número médio de sílabas por palavra e de palavras por frase. A escala *Flesch Reading Ease* classifica o texto em uma escala de 100 pontos: quanto maior o valor, mais fácil será entendimento do documento. São recomendados valores entre 60 e 70.

O conteúdo de cada item do resumo deve seguir as seguintes recomendações:

**a) Introdução:** uma ou duas frases que expliquem o contexto, propósito e razão da revisão;

**b) Objetivo:** o significado preciso do objetivo primário da revisão, preferencialmente em uma única frase. Tanto quanto possível, o estilo deve obedecer a seguinte forma: para avaliar os efeitos de [*intervenção ou comparação*] para [*problema de saúde*] para/em [*tipos das pessoas, doença ou problema e local se especificado*].

**c) Estratégia de busca:** uma lista das fontes de estudos com a data da última busca.

Quando houver mais de um revisor deve-se usar a voz ativa, por exemplo, "Nós procuramos..." ou, sendo apenas um revisor, deve-se usar a voz passiva, por exemplo "Os bancos de dados de X, Y, e Z foram pesquisados". Se for usado o registro especializado de ensaios clínicos do grupo de revisão, este deve ser listado primeiramente na forma registro especializado do Grupo Cochrane.

A ordem para listar qualquer outra base de dados deve ser o Registro Especializado de Ensaios Clínicos do GRC, MEDLINE, EMBASE, ou outras bases de dados. A diferença entre as datas de busca para cada base de dados tem que ser citada. Para o Registro Especializado de Ensaios Clínicos do grupo de revisão, recomenda-se o formato: Cochrane Library fascículo 2, 1999. Para a maioria dos outros bancos de dados, como MEDLINE, deve-se usar a forma de MEDLINE (janeiro de 1966 até dezembro de 1998).

Pesquisa de citações bibliográficas pertinentes pode ser referida através da frase genérica ou lista de referência de artigos. Se há qualquer restrição de idioma ou tipo de publicação, esta deverá ser citada. Se foram contatados indivíduos ou organizações para localizar estudos isto deverá ser

anotado, usando preferencialmente a forma: "Nós contatamos companhias farmacêuticas", em vez da lista de todas as companhias farmacêuticas contatadas.

Deverá ser anotado também se a busca de periódicos específico foi feita manualmente, exceto para as buscas manuais feitas por revisores com objetivo de ajudar a construir o Registro Especializado do grupo de revisão.

**d) Critério de seleção:** são definidos da seguinte forma: [*tipo de estudo*] de [*tipo de intervenção ou comparação*] em [*doença, problema ou tipo das pessoas*]. Apenas os desfechos específicos deverão ser incluídos.

**e) Coleta de dados e análise:** é restrita ao modo como os dados foram avaliados e extraídos, não incluindo detalhes. Deve ser mencionado se mais de uma pessoa esteve envolvida na extração e a avaliação da qualidade dos estudos e se houve eventualmente o contato com alguns autores. Se os efeitos adversos foram investigados, é preciso citar os passos adotados para identificá-los.

**f) Resultados principais:** primeiramente é citado o número total de estudos de participantes incluídos na revisão, bem como detalhes breves pertinentes à interpretação dos resultados (por exemplo, a qualidade dos estudos ou um comentário sobre a comparabilidade dos estudos, se apropriado). Em seguida, são mencionados o objetivo primário e os principais resultados qualitativos e quantitativos (geralmente não incluindo mais que seis resultados principais).

Os resultados devem ser selecionados tendo-se em conta qual deles será mais útil em uma tomada de decisão - se uma intervenção particular deve ou não ser adotada. Os efeitos adversos são incluídos apenas se foram abordados na revisão. Se necessário, o número de estudos e de participantes que contribuíram para os resultados deve ser citado. Os resultados são expressos qualitativamente, e quantitativamente se os resultados numéricos não estiverem claros.

Os resultados estatísticos são expressos da mesma maneira como está na revisão, seguindo o modo padrão, por exemplo, odds ratio 2,31 (intervalo de confiança de 95% 1,13 a 3,45). Idealmente, taxas de eventos (porcentagem) ou médias (para dados contínuos) são relatados para ambos os grupos da comparação.

Se não forem calculados resultados globais na revisão, uma taxa qualitativa ou uma descrição da variação e do padrão dos resultados podem ser apresentados. Porém, contagem de votos, na qual os números de estudos positivos e negativos são informados, devem ser evitados.

**g) Conclusões dos revisores:** o propósito primário da revisão é apresentado como informação e não como recomendação. As conclusões dos revisores devem ser sucintas e obtidas diretamente dos achados da revisão, de forma que elas reflitam direta e objetivamente os resultados principais.

Não devem ser feitas suposições sobre circunstâncias da prática, valores, preferências. Deve ser mencionada qualquer limitação importante dos dados e análises, bem como incluídas conclusões importantes sobre as implicações para pesquisa, se estas estiverem óbvias.

## Quadro - Exemplo hipotético de um resumo.

Amêndoas e passas no tratamento da gripe em adultos

Pêssego UM, Albricoque D, Ameixa P.

**Contexto.** Amêndoas e passas têm propriedades antivirais, mas elas não são usadas amplamente, devido ao conhecimento incompleto de suas propriedades e preocupações sobre possíveis efeitos adversos.

**Objetivos.** O objetivo desta revisão foi avaliar os efeitos das amêndoas e passas em adultos com gripe.

**Estratégia de pesquisa.** Nós pesquisamos o Registro de Ensaios Clínicos do Grupo Cochrane de Infecções Respiratórias Agudas (pesquisado em 15 de dezembro 1998), no Registro de Ensaios Controlados da Cochrane (Cochrane Library volume 1, 1999), MEDLINE (janeiro de 1966 para dezembro de 1998), EMBASE (janeiro de 1985 para dezembro de 1997) e lista de referência de artigos. Nós também contatamos os fabricantes e investigadores na área. Critério de seleção. Estudos aleatorizados e quase-aleatorizados comparando passas e (ou) amêndoas com placebo, ou comparando doses ou esquemas de amêndoas e/ou passas em adultos com gripe.

**Coleta de dados.** Dois revisores avaliaram a qualidade dos ensaios clínicos e dos dados independentemente. Autores dos estudos foram contatados para obtenção de informações adicionais. Foram coletadas informações sobre efeitos adversos.

**Principais Resultados.** Foram incluídos dezessete estudos que envolveram 689 pessoas. Cinco estudos envolvendo 234 pessoas comparando amêndoas com placebo. Comparado com o placebo, amêndoas encurtaram a duração da febre significativamente em 23% (para 1,00 dia, intervalo de confiança de 95%, 0,73 a 1,29). Seis estudos envolvendo 256 pessoas compararam passas com placebo. Passas encurtaram duração da febre significativamente em 33% comparados com o placebo (para 1.27 dias, intervalo de confiança de 95%, 0.77 a 1.77). Os poucos dados disponíveis comparando amêndoas e passas diretamente (dois estudos envolvendo 53 pessoas) indicam que a eficácia dos dois medicamentos foi equivalente, embora os intervalos de confiança tenham sido muito largos. Baseado em quatro estudos com 73 pessoas, efeitos sobre o sistema nervoso central foram significativamente mais comuns com amêndoas do que com passas (risco relativo 2,58, intervalo de confiança de 95%, 1,54 a 4,33).

**Conclusões dos revisores.** Amêndoas e passas parecem ser igualmente eficazes no tratamento da gripe. Ambos os medicamentos parecem ser relativamente bem tolerados, embora passas possam ser mais seguras.

### → Texto

O texto da revisão deve ser o mais sucinto possível e escrito de forma que alguém que não seja um perito na área possa entendê-lo. **As revisões Cochrane têm como alvo pessoas que tomam decisões sobre cuidados em saúde.**

Fazem parte desse público profissionais de saúde, consumidores e responsáveis por políticas de saúde com compreensão básica da doença ou da situação clínica. É parte da missão e princípio básico da Colaboração Cochrane promover a acessibilidade das revisões sistemáticas dos efeitos de intervenções na área da saúde para qualquer um que queira tomar alguma decisão sobre cuidados de saúde.

Porém, isto não significa que as revisões Cochrane devam ser compreensíveis para qualquer pessoa, a despeito de seus fundamentos. É importante traduzir o conteúdo, ou elementos do conteúdo das revisões, para diferentes idiomas e formatos, levando em consideração diferentes audiências, aí incluídos os profissionais de saúde, consumidores e responsáveis pelas políticas de saúde em uma variedade de circunstâncias.

A simplicidade e clareza também são vitais para a legibilidade. A legibilidade das revisões da Cochrane devem ser comparáveis a de um artigo bem escrito em uma boa revista científica.

**Fundamentos:** a revisão deve começar com uma síntese breve da biologia subjacente e do tratamento do tópico que está sendo revisado. Este fundamento torna claras a motivação e razão da revisão. Os fundamentos devem ser apresentados de modo que sejam compreensíveis aos consumidores.

**Objetivos:** começa com uma declaração precisa do objetivo primário da revisão, incluindo as intervenções revisadas e o problema-alvo. Também menciona por que esta revisão foi empreendida. Qualquer hipótese anterior é declarada e as comparações feitas na revisão têm que ser consistentes com tais hipóteses. Se uma revisão abrange mais de uma hipótese e inclui várias comparações, essas devem ser agrupadas para cada hipótese ou pergunta.

**Crítérios para considerar estudos para esta revisão:** os critérios usados para seleção e inclusão dos estudos na revisão devem ser declarados nos seguintes subitens: a) tipos de estudos (por exemplo, todos os ensaios clínicos aleatórios ou todos ensaios clínicos aleatórios duplo-cegos); b) tipos de participantes; c) tipos de intervenções e d) desfechos clínicos (variáveis).

**Estratégia de busca para identificação de estudos:** as bases de dados usadas para identificar os estudos são apresentadas, incluindo bases de dados bibliográficos, listas de referência de artigos e livros pertinentes, resumos de congressos e contato pessoal com especialistas ou organizações ativas na área.

As bases de dados pesquisadas e os termos usados devem ser declarados, bem como qualquer tipo de restrição como o idioma. Por exemplo, se um grupo de revisão desenvolveu um registro especializado de estudos que foi pesquisado para a revisão, uma descrição padrão desse registro pode ser citada; informações sobre quando e como o registro especializado foi procurado devem ser incluídas.

Se periódicos foram especificamente pesquisados para a revisão, isto deve ser anotado. Deve-se mencionar pesquisas manuais feitas por revisores para ajudar a construir o registro especializado do grupo de revisão. É listada ainda qualquer fonte de dados adicional usada, inclusive qualquer contato feito entre indivíduos ou organizações (incluindo companhias farmacêuticas) para identificar estudos.

**Métodos de revisão:** inclui o método aplicado para os critérios de seleção (por exemplo, se eles foram aplicados independentemente por mais de um revisor); os critérios usados para avaliar a qualidade dos estudos e como eles foram aplicados; a forma de obtenção dos dados (por exemplo, se foram pesquisados dados individuais dos doentes ou se o número de eventos foram calculados a partir de curvas de sobrevivência publicada); a forma de síntese dos dados; análises de sensibilidade executadas e qualquer outra técnica estatística.

Se um grupo de revisão usou um método padrão para todas suas revisões, a seção de métodos deve citar uma descrição destes métodos no módulo do grupo de revisão. De forma semelhante, se uma revisão adotou uma conduta padrão elaborada por um grupo de metodologia, a seção de métodos deve citar o relatório pertinente ou módulo deste grupo (por exemplo, método de coletar os dados ou avaliar a qualidade de estudos).

**Descrição dos estudos:** refere-se à informação contida nas tabelas de Características dos Estudos Incluídos e dos Excluídos. Descreve características importantes dos participantes, intervenções e resultados dos estudos incluídos e qualquer diferença importante entre os estudos. Deve ser declarado o sexo e a faixa etária dos participantes, exceto quando isto seja óbvio (por exemplo: como no caso de todos os participantes serem gestantes). Os revisores devem anotar qualquer outra característica dos estudos que considerarem importantes para os leitores.

**Qualidade metodológica de estudos incluídos:** descreve a qualidade geral dos estudos incluídos e qualquer falha importante de um estudo individual. Se foi avaliada a qualidade de cada estudo usando um critério explícito, este deve ser descrito. Como todos os estudos são avaliados, cada critério pode ser resumido nesta seção, ou, preferentemente, incluído nas Características dos Estudos Incluídos.

**Resultados:** é um resumo dos achados principais da revisão e de qualquer análise de sensibilidade que foi aplicada. Subtítulos podem ser usados se eles tornarem a leitura mais fácil (por exemplo, caso a revisão tenha mais de uma hipótese, para cada uma, um subtítulo). Os resultados dos estudos individuais e qualquer resumo estatístico destes são incluídos nas tabelas de dados. Os revisores devem evitar fazer conclusões nesta seção.

**Discussão:** são comentários breves sobre qualquer limitação metodológica dos estudos incluídos e uma apresentação do que é importante para decisões sobre prática ou pesquisas futuras. Os comentários sobre como os estudos incluídos se ajustaram ao contexto de outras revisões sistemáticas podem ser incluídos aqui, desde que claramente declarados se outra revisão é válida. Os comentários sobre como os resultados se ajustaram no contexto da prática clínica atual

também podem ser incluídos, embora os revisores devam ter em mente que a prática clínica atual pode variar internacionalmente.

**Conclusões dos revisores:** o propósito primário da revisão deve ser apresentado como informação e não como recomendação. As implicações para prática e para pesquisa são subtítulos nesta seção. As implicações para prática devem ser objetivas e sem ambigüidade, não devendo ir além dos resultados encontrados. As implicações para pesquisa não devem incluir declarações vagas como "mais pesquisas são necessárias". Os revisores devem afirmar exatamente que tipo de pesquisa é necessária, por que e qual a urgência. Opiniões sobre como a revisão pode ser melhorada com dados ou recursos adicionais também podem ser incluídas aqui.

**Agradecimentos:** esta seção é usada para agradecer a pessoas ou organizações, desde que não tenham feito alguma contribuição importante à revisão a ponto de serem incluídos na seção Contribuições.