

# REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA MÉDICA E METANÁLISE

Alvaro Nagib Atallah

*A melhor forma de evidência  
para tomada de decisão em saúde  
e a maneira mais rápida de  
atualização terapêutica*

A revisão sistemática da literatura médica constitui um método moderno para a avaliação de um conjunto de dados médicos. Embora possa ser aplicada em várias áreas da Medicina ou Biologia, a revisão sistemática é mais freqüentemente utilizada para se obter provas científicas de terapias médicas. Os colegas médicos precisam urgentemente familiarizar-se com este assunto, porque já existem centenas de revisões prontas a sua disposição. A publicação do "Effective Care in Pregnancy and Childbirth", considerada o divisor de águas da obstetrícia moderna, já inclui centenas de revisões sistemáticas para auxiliar as decisões clínicas dos obstetras, neonatologistas e pacientes, e a publicação subsequente do Cochrane Library, organizada pela rede internacional chamada Cochrane Collaboration, inclui revisões sobre terapêuticas em quase todas as áreas da Medicina, certamente já provoca grande impacto tanto na prática médica, quanto nas políticas de saúde e nas definições de prioridades em pesquisas clínicas nos países desenvolvidos.

O profissional de saúde interessado em saber se um tratamento é melhor do que outro deve sempre iniciar sua pesquisa na literatura

por uma revisão sistemática já realizada e, se não encontrá-la, realizá-la quando for possível.

Ao efetuar este roteiro, ele encontrará diversas possibilidades que requerem diferentes reações:

1. Se uma revisão sistemática bem realizada já existe e oferece evidências, confirmando qual é o melhor tratamento, o pesquisador pode decidir baseando-se nessa revisão.
2. Se ensaios clínicos controlados sobre o assunto existem, mas os resultados são inconsistentes, uma revisão sistemática deve ser levada a efeito. Ao final dessa revisão sistemática, faz-se a metanálise, que é o resumo estatístico dos dados dos estudos controlados de tratamentos com doenças e objetivos similares.

Essa metanálise levará a resultados finais que podem ser estatisticamente significantes - a favor ou contra determinado tratamento - ou inconclusivos. Se os resultados forem inconclusivos, ou se não forem constatadas diferenças estatísticas entre os tratamentos, existem duas possibilidades:

1. Um tratamento realmente não é melhor do que o outro. Neste caso, o número total de pacientes estudados deve constituir

amostragem suficiente para dar poder estatístico que permita a detecção de efeitos clinicamente relevantes.

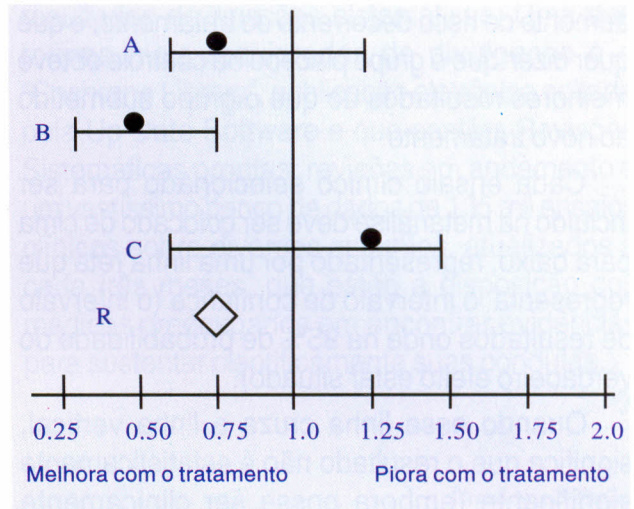
- O número de casos ou de eventos nos grupos estudados é insuficiente para responder a questão. Nesta circunstância, mais ensaios clínicos são necessários e devem ser apoiados.

Não é raro que, após exaustiva procura na literatura médica, não se encontre qualquer ensaio clínico para dar suporte a uma determinada terapia, que vem sendo utilizada na prática há décadas, às vezes, há milênios. Portanto, nesta situação não há dados suficientes para a realização de uma metanálise (não há dados para se agrupar); e o resultado será uma revisão sistemática, sem a metanálise.

Assim sendo, o pesquisador, apesar de frustrado, deve sentir-se estimulado pela descoberta de uma rica nova linha de pesquisa, campo para a realização de ensaios clínicos na área. Esta conclusão, aparentemente banal, situa o problema e esclarece a situação para que pesquisadores e agências financiadoras de pesquisa possam embasar suas decisões.

As revisões sistemáticas permitem ao pesquisador, de uma maneira efetiva, distinguir um tratamento eficiente daquele que não o é, resolver controvérsias em tratamentos, e determinar terapêuticas que devem ser implementadas. Como já dissemos, elas também identificam áreas nas quais são necessárias realizações de ensaios clínicos controlados, sendo um ponto de referência cientificamente fundamentado para decisão sobre assistência médica e pesquisa. Por esses motivos, nos países desenvolvidos as atividades do “Cochrane Collaboration” são financiadas pelos Ministérios da Saúde e Agências de Fomento à Pesquisa.

Por outro lado, para o pesquisador que não quer fazer uma revisão de maneira sistemática, de maneira adequada, a outra opção é fazê-la à moda antiga, sem sistematização. Essa revisão poderá ser, e provavelmente o será, incompleta,



não reprodutível, imprecisa e, portanto, cientificamente inconclusiva. Outra alternativa ao fazer uma revisão sistemática é desenvolver e conduzir um grande ensaio clínico, que custa mais tempo e recursos para ser completado.

A figura 1 é um exemplo fictício do gráfico resultante de uma revisão sistemática com metanálise, e é a maneira mais prática de se apresentar e ler uma metanálise. Cada linha horizontal representa o intervalo de confiança de um ensaio clínico que passou pelos critérios de seleção de ensaios de uma revisão específica. Intervalo de confiança é o intervalo no qual as proporções de eventos (mortes por exemplo) seriam verificadas em 95% das vezes, se o mesmo estudo fosse repetido 100 vezes.

Portanto, a linha horizontal representa o efeito do tratamento e é dividida por uma linha vertical que marca o efeito zero, ou seja, o odds ratio ou o risco relativo é igual a 1,0. Se o resultado das diferenças nas proporções dos eventos nos dois grupos for igual a zero, ou a divisão das proporções dos eventos nos grupos controle e tratado for igual a 1,0, significa que o efeito do tratamento foi igual nos grupos tratado e controle.

À esquerda do eixo vertical estão os resultados que apresentaram a redução do risco devida ao novo tratamento, ou o efeito benéfico do tratamento em relação ao grupo controle. À direita estão os resultados que significam o

aumento de risco decorrente do tratamento, o que quer dizer que o grupo placebo ou controle obteve melhores resultados do que o grupo submetido ao novo tratamento.

Cada ensaio clínico selecionado para ser incluído na metanálise deve ser colocado de cima para baixo, representado por uma linha reta que representa o intervalo de confiança (o intervalo de resultados onde há 95% de probabilidade do verdadeiro efeito estar situado).

Quando essa linha cruza a linha vertical, significa que o resultado não é estatisticamente significativo (embora possa ser clinicamente significativo; a análise através do intervalo de confiança tem a vantagem de mostrar a tendência do efeito). Além disso, sabe-se que quanto maior o tamanho da amostra, menor é o intervalo de confiança.

Na figura 1, a linha A representa o resultado de um tratamento no qual o efeito não foi estatisticamente significativo, porém mostra uma tendência de redução do risco no grupo submetido ao novo tratamento. O ponto assinalado na reta, que é um ponto estimado, representa uma redução de 25% no número de eventos; resultado que, no entanto, não foi estatisticamente significativo ( $p > 0,05$ ).

A linha B representa o resultado de um estudo com uma redução de 50% na proporção de eventos no grupo tratado, estatisticamente significativo. B não cruza a linha vertical, conseqüentemente o intervalo de confiança não inclui o 1,0.

A linha C representa os resultados de um estudo com um menor tamanho de amostra (note que C, a linha que representa o intervalo de confiança desse estudo, é a mais longa de todas). Nesse estudo, o tratamento aumentou 25% a proporção do evento adverso. Entretanto, o resultado não foi estatisticamente significativo.

O símbolo R representa a somatória dos resultados dos três estudos: houve aproximadamente 25% de redução na proporção dos eventos no grupo tratado (efeito benéfico) que se

verificou ser estatisticamente significativa. R sintetiza, então, a resultante dos três estudos que, por serem homogêneos e de boa qualidade, foram incluídos na metanálise. A metodologia detalhada da realização das revisões sistemáticas pode ser encontrada no Cochrane Handbook, presente no CD da Cochrane Library.

Como pode ser visto, esse método de pesquisa, largamente aceito como tese de doutorado e livre docência nas melhores Escolas de Medicina e nas mais rigorosas revistas médicas, apresenta numerosas vantagens pois a Revisão Sistemática :

1. Utiliza uma metodologia clara e é portanto reproduzível.
2. Previne a duplicação desnecessária de esforços, uma vez que quando se completa a revisão ela não precisa ser repetida por outro grupo.
3. Pode ser rapidamente atualizada, com a inclusão de novos ensaios clínicos publicados; se estes forem de boa qualidade serão incluídos na metanálise.
4. Previne controvérsias na literatura, uma vez que não é o número de estudos favoráveis que conta, mas a soma de todos os casos adequadamente estudados.
5. Antecipa em várias décadas o resultado de grandes ensaios clínicos, que ainda esperam para serem realizados devido a dificuldades técnicas e ou financeiras.
6. Detecta tratamentos inadequados em estágios mais iniciais de seu uso, portanto, salvando um grande número de pacientes de efeitos adversos de tratamentos desnecessários.
7. A revisão aumenta a precisão dos resultados, o intervalo de confiança se estreita.
8. Define em que áreas mais ensaios clínicos são necessários.
9. Economiza recursos em pesquisa clínica.

10. Economiza recursos em assistência médica.
11. Auxilia decisões para políticas de saúde.

Com o intuito de evitar duplicação de esforços, o Dr. Iain Chalmers de Oxford, no Reino Unido, criou a "Cochrane Collaboration", cujo objetivo é realizar, auxiliar e disseminar revisões sistemáticas de condutas médicas em diversas áreas da Saúde. A "Cochrane Collaboration" possui centros em vários países do primeiro mundo, unindo força e competência para que as decisões médicas sejam baseadas nas melhores evidências científicas disponíveis. Recentemente foi aprovado o Centro Cochrane do Brasil na UNIFESP em São Paulo, que é o primeiro a ser credenciado em um país em desenvolvimento.

A "Cochrane Collaboration" e os Centros Cochranes realizam revisões sistemáticas, auxiliam os interessados a realizá-las e divulgam

resultados de revisões sistemáticas. Uma das formas mais requintadas de divulgação é o "Cochrane Library", publicação eletrônica editada pela Up Date Software e que contém Revisões Sistemáticas prontas, revisões em andamento e um vastíssimo banco de dados de 135 mil ensaios clínicos sobre diversos assuntos, atualizados a cada três meses, que estão à disposição dos médicos preocupados em encontrar evidências para sustentar cientificamente suas condutas.



*Álvaro Nagib Atallah*  
*Chefe da Disciplina de Clínica Médica da*  
*Escola Paulista de Medicina - UNIFESP*  
*Diretor do Centro Cochrane do Brasil*  
**Centro Cochrane do Brasil**  
*Rua Pedro de Toledo, 598 - São Paulo/SP*  
*Tel.: (011) 575-2970 - Fax: (011) 570-0469*  
*E-mail: cochrane.dmed@epm.br*  
*URL: <http://www.epm.br/cochrane>*  
*Update Software, PO Box 696, Oxford, )X2 7 YX, UK*  
*Tel.: +44(0) 1865 513902 Fax.: +44 (0) 1865 516918 or,*  
*Update Software Inc., 936 La Rueda, Vista, CA 92084, USA*  
*Tel.: +1 760 727 6792 - Fax.: + 1 760 734 4351*