

REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS COM METANÁLISE

META-ANALYSIS AND SYSTEMATIC REVIEW OF OBSERVATIONAL STUDIES

Sandra Costa Fuchs^{1,2}, Betina Soldateli Paim¹

RESUMO

Nas últimas décadas tem havido crescimento expressivo da produção científica brasileira e mundial. As informações disponibilizadas em bases de dados eletrônicas são acessadas mais facilmente, mas o processo de busca e revisão da literatura tornou-se progressivamente mais demorado. Nesse contexto, as revisões sistemáticas têm sido amplamente utilizadas, pois resumam evidências e possibilitam a tomada de decisões clínicas. As revisões sistemáticas baseiam-se em revisão da literatura focando uma pergunta claramente definida e para a qual são identificados, avaliados e selecionados artigos com o objetivo de sintetizar evidências relevantes. O processo envolve a aplicação de critérios explícitos, procedimentos rigorosos e padronizados. A metanálise é um tipo especial de revisão sistemática que adicionalmente usa métodos estatísticos para combinar quantitativamente e agregar resultados de pesquisas individuais. Nesse artigo, apresentam-se conceitos básicos aplicados à operacionalização de uma revisão sistemática de estudos observacionais e ao entendimento de uma metanálise.

Palavras-chave: *Revisão sistemática; metanálise; estudos observacionais; nutrição*

ABSTRACT

The last decades have shown a significant growth in the Brazilian and worldwide scientific production. The available information in electronic databases is easily accessed. However, the search and review of the literature has become progressively time consuming. In this context, systematic reviews have been widely used as a tool to summarize evidence allowing clinical decision making. Systematic reviews are based on literature review focusing on a clearly defined question, which should be used to identify, evaluate and select studies in order to synthesize relevant evidence. The process requires the application of explicit criteria, rigorous and standardized procedures. Meta-analysis is a special type of systematic review, which uses statistical methods to combine quantitative data and aggregating results of individual studies. In this paper, we present basic concepts applied to the generation of a systematic review and meta-analysis of observational studies.

Keywords: *Systematic review; meta-analysis; observational studies; nutrition*

Rev HCPA 2010;30(3):294-301

Nas últimas décadas tem havido crescimento expressivo da produção científica brasileira e mundial. A publicação de artigos científicos brasileiros foi duas vezes superior ao crescimento médio mundial e o mesmo ocorreu em pesquisas na área da saúde (1). Em epidemiologia, entre 1985 e 2004, foram identificados 211.727 artigos na base bibliográfica Medline/PubMed, 1.952 (0,9%) citando o Brasil, totalizando crescimento de 91 para 1.096 artigos, o que representou a duplicação em relação ao total de artigos indexados (2).

As informações disponibilizadas em bases de dados eletrônicas são acessadas mais facilmente, mas o processo de busca e revisão da literatura tornou-se progressivamente mais demorado. Nesse contexto, as revisões sistemáticas têm sido progressivamente mais utilizadas, substituindo revisões extensivas, pois resumam evidências e possibilitam a tomada de decisões clínicas. As revisões extensivas, por outro lado, não seguem normas padronizadas para selecionar, interpretar e avaliar a qualidade dos artigos selecionados. Frequentemente fornecem a perspectiva do autor ao selecionar e interpretar artigos e não provêm evidências adequadas para embasar condutas clínicas.

As revisões sistemáticas baseiam-se em revisão da literatura focando uma pergunta claramente definida e para a qual são identificados, avaliados e selecionados artigos com o objetivo de sintetizar evidências relevantes. O processo envolve a aplicação de critérios explícitos, procedimentos rigorosos e padronizados para conduzir revisões sistemáticas. Metanálise é um tipo especial de revisão sistemática que adicionalmente usa métodos estatísticos para combinar quantitativamente e agregar resultados de pesquisas individuais. Ela acrescenta à revisão sistemática o teste de hipóteses e a medida de efeito sumarizada dos resultados de estudos individuais. Em alguns casos, é possível acessar o conjunto de dados individuais de cada estudo e agregá-los diretamente para o teste de nova hipótese, mas usualmente as metanálises utilizam resultados disponibilizados nas publicações (3). A Figura 1 apresenta a diversidade de estudos usualmente identificados nas bases de dados, caracterizando o menor número de revisões sistemáticas com dados individuais, comparativamente a outros delineamentos de pesquisa, revisões sistemáticas de dados agregados e revisões extensivas.

1. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

2. Cardiolab-Hipertensão, Serviço de Cardiologia, Centro de Pesquisa Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Contato: Sandra Costa Fuchs. E-mail: scfuchs@terra.com.br (Porto Alegre, RS, Brasil).

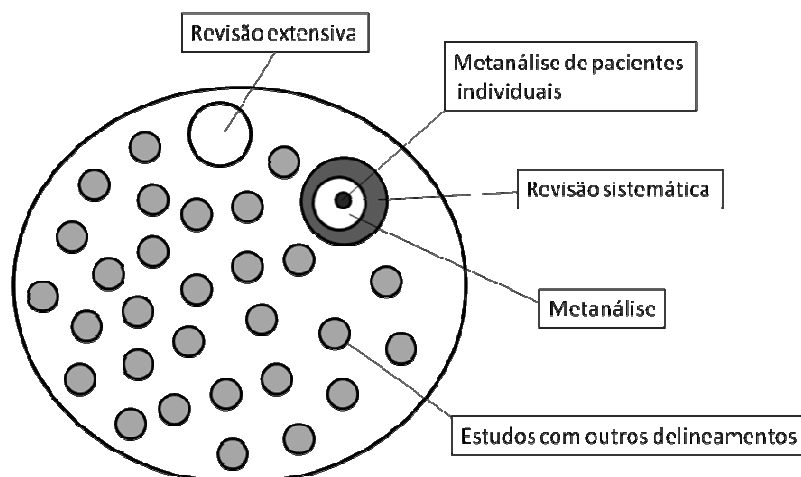


Figura 1 - Distribuição de tipos de estudos usualmente disponibilizados em bases de dados como PubMed/Medline.

Nos últimos anos cresceu o número de publicações (4-6) e houve atualização de diretrizes (7) que visam ampliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas e das metanálises. As revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados são mais frequentemente publicadas, permitindo avaliar eficácia de intervenções e, com maior número de participantes e de eventos, aumentando o poder estatístico para detectar diferenças entre tratamentos. Metanálises de estudos observacionais são mais propensas a vieses devido às características dos delineamentos observacionais (8).

Contudo, hipóteses etiológicas não podem ser testadas em delineamentos experimentais. Ainda que fatores de risco individualmente representem baixo risco, não seria possível alocar indivíduos para exposição associada a um risco com o objetivo de avaliar a incidência de doença. Mesmo exposições associadas a baixo risco absoluto de doença são capazes de determinar impacto em saúde pública se parte da população estiver exposta ao fator de risco. Metanálises de estudos observacionais em nutrição permitem, por exemplo, determinar referenciais para a ingestão de nutrientes, verificar a associação do padrão de dieta com doenças não transmissíveis e mesmo estabelecer prevalências de distúrbios nutricionais (9).

Nesse artigo, apresentam-se conceitos básicos aplicados à operacionalização de uma revisão sistemática de estudos observacionais com metanálise.

Definição da questão de pesquisa

A questão de pesquisa geralmente é gerada na prática clínica ou através da leitura de ar-

tigos, estruturada de maneira simples e direta, sendo refinada posteriormente. O acrônimo 'PICO' pode ser útil para formulá-la de maneira efetiva. PICO significa População (Participantes), Intervenção (ou Exposição, para estudos observacionais), Comparação e "Outcome" (desfechos clínicos, em português), sendo que alguns preferem acrescentar S (*study design*, ou seja, delineamento do estudo, em português) e denominando PICOS (10). As combinações desses termos, a adequação aos dados disponíveis, utilizando estudos com delineamentos identificados em fontes bibliográficas acessíveis, permitem viabilizar a investigação da questão de pesquisa, refinada a partir do PICOS. A questão de pesquisa determina os termos a serem empregados na estratégia de busca. Por exemplo, poderíamos verificar a prevalência de obesidade em adolescentes brasileiros através de revisão sistemática e sumarizar esse dado através de prevalência agregada, obtida em metanálise. Operacionalizando a questão de pesquisa, para população em estudo, poderíamos selecionar adolescentes, caracterizados por ter idade entre 10 e 19 anos. Tendo como objetivo determinar a prevalência de obesidade no Brasil, a exposição de interesse deve ser parte da população de adolescentes vivendo no Brasil. Portanto, deveríamos selecionar apenas estudos realizados no Brasil. Nesse caso, obesidade é o desfecho clínico de interesse, sendo determinada através do índice de massa corporal com pontos de corte estabelecidos de acordo com idade e sexo. De forma semelhante, os resultados dos artigos individuais deveriam descrever a prevalência de obesidade de acordo com sexo e por faixa etária. Assim, a questão refinada seria: Qual é a prevalência de obesidade, determinada pelo ín-

dice de massa corporal, em adolescentes com 10 a 19 anos, em estudos de base populacional realizados em amostras aleatórias da população de cidades brasileiras?

Estratégia de busca

Os critérios de elegibilidade dos artigos a serem selecionados são definidos a partir do PICOS. Por exemplo, serão elegíveis artigos selecionados a partir de amostras aleatórias, de base populacional, portanto representativas de adolescentes da população. A medida de frequência do desfecho é a prevalência, portanto os delineamentos para responder a questão de interesse deveriam ser estudos transversais, de prevalência ou estudos de coorte, com descrição da linha de base. Como o desfecho baseia-se no índice de massa corporal, esse índice deveria ser descrito.

A estratégia de busca deve ser feita no maior número de bases de dados possível: PubMed, Embase, LILACS, Ovid, e SCIELO, por exemplo, além daquelas que permitam identificar artigos adicionais, como o banco de teses da CAPES, representante da chamada literatura cinza (*grey literature*), referências de artigos de revisão, etc. Embora haja sobreposição importante entre as bases de dados, o objetivo é identificar todos os artigos publicados. Assim, os critérios de elegibilidade seriam:

- Delineamentos: estudos transversal, de prevalência e de coorte.
- População: adolescentes, com idade entre 10 e 19 anos.
- Obesidade: índice de massa corporal com pontos de corte de acordo com idade e sexo, utilizando qualquer critério de anormalidade; de forma a incluir critérios de Percentil 95, 97, 99, aqueles da *International Obesity Taskforce* (IOTF), e *World Health Association*.
- Publicações realizadas, por exemplo, entre Janeiro de 1990 e dezembro de 2010.

- Sem restrição de idioma, uma vez que muitos artigos são publicados em inglês ou espanhol, mesmo tendo sido feitos no Brasil.
- Artigos identificados nas seguintes bases de dados: PubMed, Embase, LILACS, Ovid, e SCIELO.
- Dados obtidos em dissertações e teses publicadas no banco de teses da CAPES.
- Artigos identificados em busca manual nas referências de artigos, especialmente nos de revisão extensiva e em outras revisões sistemáticas.

Na base bibliográfica do Medline utilizam-se descritores em saúde - *Medical Subject Headings* – que permitem combiná-los através de operadores booleanos *OR*, *AND* ou *NOT*, conferindo à busca maior sensibilidade ou especificidade:

- OR*, seleciona artigos com qualquer termo
- AND*, seleciona apenas artigos que contêm ambos os descritores
- NOT*, exclui descritores que não deveriam fazer parte da busca

A estratégia inicial de identificação dos descritores apropriados deve incluir aqueles que permitam esgotar todas as possibilidades de obter artigos para responder a questão de pesquisa. No exemplo citado anteriormente, a estratégia de busca utilizada compreendeu os seguintes descritores: adolescente, obesidade, prevalência, estudos transversais, Brasil e sobrepeso; atendendo às especificidades das diferentes bases de dados, usando termos em português, inglês e espanhol. Buscaram-se também estudos não publicados, pelo critério da inclusão da literatura cinza. No caso de artigos brasileiros, alguns poderiam ter sido publicados em revistas não indexadas no Medline e também deveriam ser buscados.

Exemplo de **Mesh termos** utilizados:

```
(((((("Adolescent"(Mesh) AND "Obesity"(Mesh)) OR "Overweight"(Mesh)) OR "Body Mass Index"(Mesh)) OR "Weights and Measures"(Mesh)) OR "Body Height"(Mesh)) AND ("Prevalence"(Mesh) OR "Cross-Sectional Studies"(Mesh))) AND "Brazil"(Mesh)
```

Total: 415

Exemplo de **Busca simples**:

Obesity AND prevalence AND adolescent AND brazil

Total: 226

Para revisões que permanecem em andamento durante um período de tempo, a revisão deveria ser atualizada. Por exemplo, entre 1/1/2009 e 29/9/2010 a atualização apresentou o seguinte resultado:

- adolesc* = 89985
- adolesc* and prevalenc* = 9278
- adolesc* and prevalenc* AND obesi* = 986
- adolesc* and prevalenc* AND (obesi* or BMI) = 1172
- adolesc* and prevalenc* AND (obesi* or BMI) AND brazil = 72

Portanto, nesse período deveriam ser revisados 72 artigos.

A estratégia de busca deveria ser realizada independentemente por dois ou mais pesquisadores, com resultados comparados para assegurar a confiabilidade da seleção de artigos, a efetividade dos descritores selecionados e, finalmente, a listagem mais ampla deveria ser utilizada. Artigos duplicados, com resultados idênticos publicados em diferentes revistas, deveriam ser checados para exclusão de uma publicação e, em caso de dúvidas, o autor responsável deveria ser contatado.

O rastreamento inicial dos artigos deveria ser baseado, por exemplo, na revisão do título e abstract, para determinar o preenchimento dos critérios de elegibilidade. Essa etapa visa, inicialmente, descartar os que não são relevantes. Ocorrendo discordância entre os pesquisadores é necessária a avaliação por árbitro independente e reunião de consenso.

No exemplo operacionalizado, a busca inicial resultou em 1939 estudos. Após a revisão de títulos e abstracts, foram elegíveis para a análise detalhada 180 artigos ou teses. Desses, 37 foram excluídos por motivo de duplicata. Após a exclusão, um total de 143 artigos foi avaliado. Nessa etapa houve exclusões por razões metodológicas e perdas (51 e 25, respectivamente), resultando na inclusão de 68 estudos para a análise qualitativa e quantitativa.

Extração dos dados

A obtenção de todas as informações pode depender da revisão de outros tópicos, como métodos ou resultados. E a comparação da extração de dados depende do emprego de um instrumento padronizado, pré-testado, desenvolvido ou adaptado para a coleta de dados direcionados à questão de pesquisa específica. Nessa etapa, já devem ser conhecidas as informações necessárias para realizar a metanálise, as variáveis que deverão entrar no software e o formato necessário dessas para realizar a análise.

Investigadores independentes devem extrair os dados utilizando o instrumento previamente testado e refinado. Discordâncias devem ser resolvidas através de consenso entre os revisores. Os estudos selecionados devem ter dados extraídos e registrados em formato tabular permitindo comparações entre estudos.

A pré-testagem do software de análise pode levar ao sucesso da extração e minimizar a necessidade de retornar aos artigos para buscar informações adicionais.

Por exemplo, em cada artigo foram extraídas as seguintes informações:

- a) Identificação do estudo
- b) Local de realização do estudo: cidade, estado, amostragem
- c) Características dos participantes: idade, sexo, cor da pele, escolaridade, critérios de exclusão e perdas
- d) Método usado para detectar obesidade: aferição direta ou auto-relato de peso e altura, critério de anormalidade
- e) Delineamento do estudo
- f) Tamanho de amostra
- g) Resultado em média e desvio padrão, percentual para adolescentes femininos, masculinos e por faixa etária

Qualidade metodológica dos artigos e risco de vieses

Embora as revisões sistemáticas sejam consideradas o padrão ouro para gerar evidências para a tomada de decisões em saúde, há potencial para vieses que podem ser minimizados pela adesão ao protocolo de padronização. (11). Considerando-se que os estudos individuais foram executados segundo diferentes protocolos, com nível de rigor variado e sendo os resultados descritos de múltiplas maneiras, podem haver discrepâncias de resultados entre estudos. Portanto, a etapa de detecção de risco de vieses e qualidade do estudo é fundamental e a análise crítica dos estudos é etapa indispensável para interpretar o efeito da heterogeneidade clínica e biológica sobre os resultados (9).

Há divergências sobre o emprego de instrumentos e escalas para avaliar a qualidade metodológica dos artigos observacionais a serem incluídos na revisão sistemática, assim como nos critérios utilizados para verificar se os dados são adequados e suficientemente informativos. O instrumento *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) tem sido o mais amplamente utilizado para avaliar a qualidade metodológica de estu-

dos de casos e controles e de estudos de coorte quanto à amostragem, seleção, exposição e desfechos clínicos, sendo atribuída uma estrela para cada item completado, resultando em escores que variam de zero (pior) a sete (melhor) (11). Estudos transversais não estão contemplados com critérios específicos, necessitando de adaptações na NOS (12). Embora tradicionalmente utilizada e até solicitada por muitos editores, tem sido progressivamente substituída por outras alternativas. Iniciativas como a *The Cochrane Collaboration* (3), *the U. S. Preventive Services Task Force* (13) e do grupo de trabalho internacional *Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (14) propõem um passo adiante para julgar a força do corpo de evidências. A integração do risco global de viés, a partir da qualidade meto-

dológica do estudo, com estimativas da direção, consistência e precisão da evidência poderia ser mais informativa. Contudo, em nutrição, essa abordagem ainda não foi avaliada (9).

O documento *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) foi desenvolvido para aumentar a qualidade das revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos randomizados e também dos estudos não randomizados. O PRISMA consta de 27 tópicos essenciais para a descrição clara, detalhada, visualizada em fluxograma com todas as fases do estudo, acompanhada de um documento explicativo, detalhado e com exemplos (11). A Figura 2 apresenta o fluxograma do PRISMA, traduzido para o português, e artigo recente operacionaliza a revisão sistemática, de acordo com o PRISMA (15).

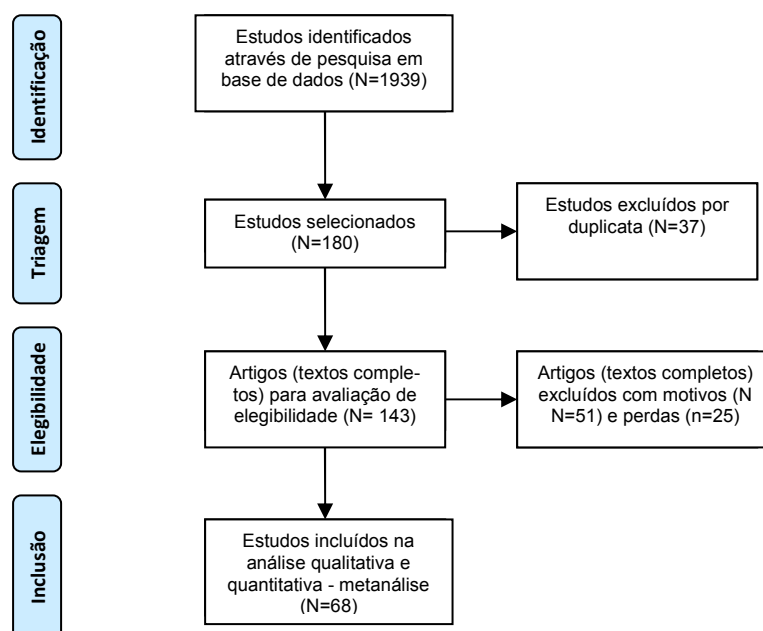


Figura 2 - Fluxograma do PRISMA. (Adaptado de Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097).

A Colaboração Cochrane é referência para a elaboração e publicação de revisões sistemáticas e metanálises, disponibilizando materiais *online* que auxiliam na elaboração de protocolos, com acesso livre. Adicionalmente à avaliação de qualidade metodológica de estudos incluídos, a detecção de risco de vieses nos estudos individuais e a própria geração da revisão sistemática são enfatizadas nas recomendações do PRISMA. Para ensaios clínicos randomizados, o risco de vieses, avaliado pelo protocolo da Cochrane, foi simplificado (11).

Como os procedimentos utilizados para fazer a revisão sistemática também podem gerar

vieses, controle de qualidade e quantificação do potencial para vieses, deveriam ser planejados e descritos no protocolo de pesquisa. Peculiaridades de cada estudo devem ser levadas em consideração baseando-se na avaliação clínica e nos aspectos metodológicos. Em todas as situações, os pesquisadores devem antever o potencial para viés de cada estudo e suas implicações sobre os resultados. Faz parte das recomendações para execução da revisão sistemática a descrição do risco de viés de cada estudo e dos procedimentos utilizados para minimizá-los. Na questão de pesquisa operacionalizada nesse artigo, a avaliação do risco de vieses deveria

considerar se a exclusão de algum estudo modificaria os resultados, a inclusão de apenas estudos com qualidade metodológica muito boa distorceria os resultados, mudando o sentido ou a magnitude da associação? Além disso, deveriam ser realizados procedimentos para verificar a robustez dos resultados e apresentada análise de sensibilidade, com a variação dos resultados dentro de uma margem de erro.

METANÁLISE

A seguir, apresentam-se fundamentos de uma visão geral de metanálise. Foge ao escopo desse artigo o detalhamento técnico, para o qual devem ser consultadas as referências citadas. A combinação de dois ou mais estudos para detectar uma medida sumarizada com poder estatístico adequado pode ser precedida ou não por revisão sistemática. Embora seja desejável, em alguns casos, a disponibilização de dados individuais para executar a metanálise suplanta a necessidade de revisão sistemática. Um exemplo são os estudos publicados em nome do grupo de *trialists* (16).

Diferentes programas estatísticos estão disponíveis e permitem realizar análises adequadas. Alguns deles são comerciais: Comprehensive Meta-Analysis (CMA, www.meta-analysis.com), MetaWin (www.metawinsoft.com), WEasyMa (www.weasy.ma.com); outros são gratuitos: RevMan (Review Manager), desenvolvido pela *Cochrane Collaboration* (www.cochrane.org), Meta-Analysis Version 5.3 (www.statistics.com/content/freesoft/mno/meta-ana53.html), Meta-analysis with Interactive Explanations (MIX 2.0, (<http://www.meta-analysis-made-easy.com>) e há ainda os programas estatísticos como SAS (www.sas.com), STATA (www.stata.com) ou WinBUGS (www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs).

O ganho em objetividade, generalização e precisão obtidos com a metanálise (17) envolve a inclusão de uma variedade substancial de participantes, com exposições associadas a risco ou proteção e desfechos clínicos, características presentes em todos os artigos incluídos. Portanto, particularmente em estudos observacionais é esperado algum grau de heterogeneidade clínica, que deve ser explorada. Diferenças clínicas têm efeito marcante sobre as medidas de efeito – *odds ratios*, riscos relativos – que podem oscilar em torno da nulidade, situando-se abaixo (proteção), sobre (ausência de efeito) ou acima (risco). A falta de compatibilidade entre os resultados quantitativos dos estudos gera a heterogeneidade estatística, seja causada por diferenças clínicas, metodológicas, ou mesmo por fatores não testados ou desconhecidos. A imprecisão dos estudos, vista pelo intervalo de confiança alargado, é parte da avaliação de heterogeneidade estatística, a qual gera a questão se há maior variação entre os resultados dos estudos

do que seria esperado pelo acaso. O teste estatístico altamente significativo fornece evidência de heterogeneidade estatística (17).

A medida usual de heterogeneidade é o Q de Cochran, que possui distribuição como o teste do qui-quadrado com k (número de estudos) menos 1 grau de liberdade. O Q possui baixo poder como teste de heterogeneidade quando o número de estudos é pequeno (18) e muito poder quando há grande número de estudos (19). A estatística I^2 descreve o percentual de variação entre estudos que é devida à heterogeneidade mais do que ao acaso. Diferentemente do Q, a interpretação do I^2 não depende do número de estudos considerados (19,20).

Outro aspecto a ser considerado é a escolha entre modelos fixos e aleatórios para análise. Os primeiros baseiam-se no pressuposto de que todos os estudos em análise foram realizados sob condições semelhantes e que a única diferença entre eles é o poder estatístico para detectar o desfecho de interesse. Modelos aleatórios permitem que os desfechos dos estudos variem dentro de uma distribuição normal, entre estudos. Efeitos aleatórios parecem estar mais próximos, do que os efeitos fixos, da variação encontrada entre estudos que subsidiam decisões em saúde (21,22). Contudo, o emprego de efeitos aleatórios na análise estatística não é a solução total para transpor os resultados de uma metanálise para condições da vida real. O grau de incerteza deve ser incorporado às tentativas de transcender a análise estatística (21).

Os programas com maiores recursos de análise permitem trabalhar com variáveis dependentes ou medidas sumárias como diferenças (variáveis discretas), médias (variáveis contínuas), *Hedges' g*, uma medida sumária para dados contínuos, que através da padronização elimina diferenças de escalas, mas incorpora a variação entre grupos (23).

No exemplo operacionalizado foi usado o modelo de efeitos aleatórios, definido *a priori* no protocolo de pesquisa, o qual considera a variabilidade no efeito não somente devida ao acaso, mas também à heterogeneidade entre estudos. A interpretação do valor z baseia-se na hipótese de nulidade, ou seja, o coeficiente é zero, segundo a distribuição normal (23). No exemplo da Figura 3, o valor z encontrado de -14,71, com um valor $P < 0,0001$, demonstrando que a inclinação provavelmente não é zero, confirmando a hipótese (23). Contudo o teste z pode ser usado para testar significância estatística de qualquer coeficiente sozinho, porém para avaliar o impacto de diversas co-variáveis simultaneamente, precisamos usar o teste qui-quadrado (Q), que reflete a dispersão total dos estudos sobre a grande média (23). No exemplo citado, o teste Q corresponde à probabilidade da variação observada no tamanho do efeito dos estudos individuais da revisão sistemática ser devido ao aca-

so. A alternativa de quantificar a heterogeneidade, em vez de tentar detectá-la, através da medida da inconsistência (I^2), dado pela fórmula: $I^2 = (Q - df / Q) \times 100\%$, onde Q é o valor do teste qui-quadrado e df é o número de graus de liberdade do teste. Representa o percentual da variabilidade na estimativa do efeito devido à heterogeneidade em vez do acaso. (19) Valores abaixo de 40% podem não representar heterogeneidade importante e acima de 75% sugerem hete-

rogeneidade considerável (3). No exemplo da Figura 3, o teste de inconsistência encontrado foi zero ($I^2 = 0$), com um valor Q de 39,1, quando analisados pelo modelo de efeito aleatório, demonstrando que o resultado é consistente, podendo ser agregado.

Na Figura 3 apresenta-se a prevalência de obesidade em adolescentes brasileiros, encontrada em análise preliminar.

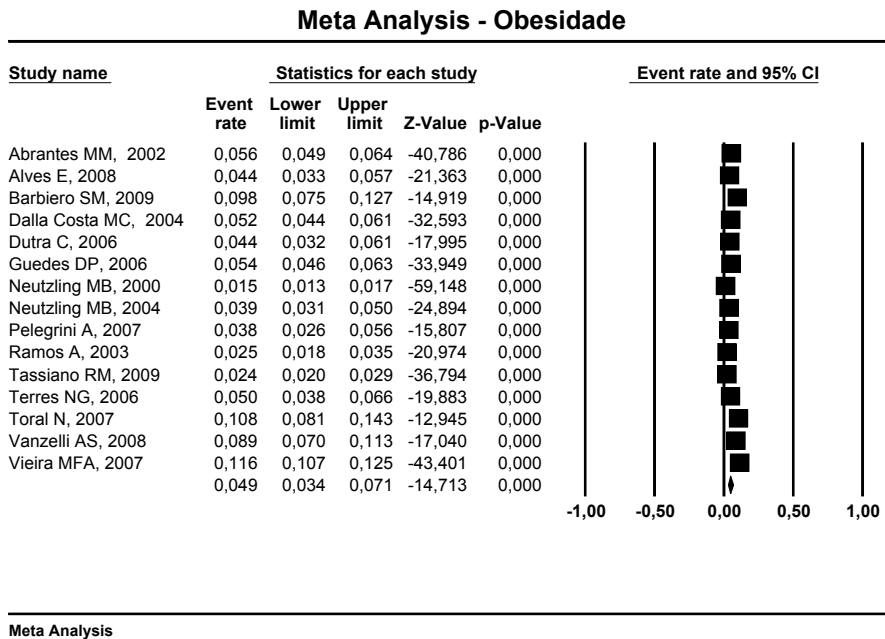


Figura 3 - Prevalência de obesidade em adolescentes brasileiros.

A presença de viés de publicação, detectado através da plotagem do tamanho do efeito pelo tamanho da amostra, é verificada por assimetria e desvio para um dos lados. A ausência desse viés é caracterizada pelo formato de um triângulo abrindo os plots dos estudos (24). Esse viés baseia-se na maior probabilidade de publicação de artigos com resultados significativos, escritos em inglês e em revistas indexadas no Medline (25). A Figura 4 mostra um exemplo de *funnel plot* (26) observado na avaliação de hipertensão e estresse psicossocial.

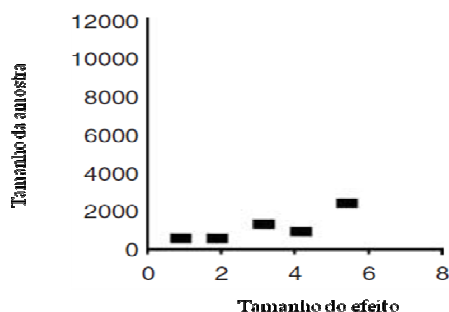


Figura 4. *Funnel plot* de revisão sistemática de estudos observacionais. Adaptado de Sparrenberger F et al (26).

CONCLUSÃO

As revisões sistemáticas com metanálises constituem-se em arsenal válido para a sumarização de evidências, desde que baseadas em rigor metodológico adotado em todas as etapas de sua realização. Uma revisão sistemática pode ou não incluir uma metanálise, cabendo aos autores decidir se é possível agregar os resultados. Caso não seja possível, permanece a utilidade de apresentar o artigo como uma revisão sistemática qualitativa. Análise crítica de estudos observacionais e sua agregação em revisões sistemáticas permitem delimitar o conhecimento disponível e gerar novas hipóteses, a serem testadas em outros delineamentos.

REFERÊNCIAS

- Guimarães JA. A pesquisa médica e biomédica no Brasil: comparações com o desempenho científico brasileiro e mundial. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2004;9:303-27.

2. Barreto ML. Crescimento e tendência da produção científica em epidemiologia no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2006;40:79-85.
3. Higgins JPT GSe. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration 2008.
4. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. *Systematic Reviews: Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions*. *Ann Intern Med*. 1997;126:376-80.
5. Greenhalgh T. How to read a paper: Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). *BMJ* 1997;315:672.
6. Oxman AD CD, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*. 1994;272:1367-71.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
8. Egger M SG, and Altman DG. ed. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. 2 ed: BMJ 2001.
9. Lichtenstein AH YE, Lau J. *Application of Systematic Review Methodology to the Field of Nutrition*. In: (US). AfHRaQ, ed.: *AHRQ Technical Reviews and Summaries*. 2009.
10. Santos CMdC, Pimenta CA dM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *scielo* 2007:508-11.
11. Wells GA SB OCD, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. .
12. Trevisol FS. Artigo 1: Physical activity among HIV-infected patients: systematic review of observational studies. Porto Alegre/RS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010.
13. Force USPST. *The Guide to Clinical Preventive Services 2006 - Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force*. Pocket Guide 2007.
14. Terracciano L, Brozek J, Compalati E, Schünemann H. GRADE system: new paradigm. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:377-83.
15. Wieseler B, McGauran N. Reporting a Systematic Review. *Chest*. 2010;137:1240-6.
16. Gustafsson F, Atar D, Pitt B, Zannad F, Pfeffer MA. Maximizing scientific knowledge from randomized clinical trials. *Am Heart J* 2010;159:937-43.
17. Thompson SG. Systematic Review: Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *BMJ* 1994;309:1351-5.
18. Gavaghan DJ, Moore RA, McQuay HJ. An evaluation of homogeneity tests in meta-analyses in pain using simulations of individual patient data. *Pain* 2000;85:415-24.
19. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
20. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine* 2002;21:1539-58.
21. Ades AE, Lu G, Higgins JPT. The interpretation of random-effects meta-analysis in decision models. *Med Decis Making* 2005;25:646-54.
22. Fleiss JL, Gross AJ. Meta-analysis in epidemiology, with special reference to studies of the association between exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer: A critique. *J Clin Epidemiol* 1991;44:127-39.
23. Borenstein M HL, Higgins JPT, Rothstein HR, ed. *Introduction to Meta-Analysis*: Wiley 2009.
24. Sterne JAC, Egger M, Smith GD. Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ* 2001;323:101-5.
25. Jüni P, Holenstein F, Sterne J, Bartlett C, Egger M. Direction and impact of language bias in meta-analyses of controlled trials: empirical study. *Int J Epidemiol* 2002;31:115-23.
26. Sparrenberger F, Cicheler FT, Ascoli AM, Fonseca FP, Weiss G, Berwanger O, et al. Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies. *J Hum Hypertens*. 2009;23:12-19.

Recebido: 15/08/2010

Aceito: 30/09/2010