



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO DE REVISÃO

Tutorial para execução de revisões sistemáticas e metanálises com estudos de intervenção em anestesia



Fabiano Timbó Barbosa ^{a,*}, Amanda Bastos Lira^a, Olavo Barbosa de Oliveira Neto^a, Leyna Leite Santos^a, Isabelle Oliveira Santos^b, Luciano Timbó Barbosa^c, Marina Viegas Moura Rezende Ribeiro^a e Célio Fernando de Sousa-Rodrigues^a

^a Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL, Brasil

^b Centro Universitário Tiradentes, Maceió, AL, Brasil

^c Hospital Geral do Estado Professor Oswaldo Brandão Vilela, Maceió, AL, Brasil

Recebido em 19 de março de 2018; aceito em 18 de novembro de 2018

Disponível na Internet em 2 de fevereiro de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Revisão sistemática;
Metanálise;
Ensaio clínico
randomizado;
PRISMA statement

Resumo

Justificativa e objetivo: A revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados é crucial para avaliar a segurança e a efetividade das intervenções médicas. O objetivo deste artigo é apresentar um tutorial para o planejamento e execução de revisões sistemáticas e metanálises de estudos de ensaios clínicos randomizados.

Método: A revisão sistemática da literatura é o tipo de pesquisa que organiza, critica e integra as evidências disponíveis publicadas na área da saúde. A sistematização leva a menos vieses, entretanto a qualidade das revisões sistemáticas nem sempre pode ser percebida devido à forma como têm sido descritas nos artigos. A informação divulgada nos artigos nem sempre está livre de vieses. Os passos para a revisão sistemática incluem o delineamento, o registro do protocolo, a execução, a análise matemática dos resultados e a divulgação. O PRISMA *statement* melhorou a qualidade dos relatos das revisões sistemáticas, pois fornece uma lista de itens a serem descritos, e este artigo enfatiza os principais passos para a execução de uma revisão sistemática de intervenção.

Conclusão: A evidência gerada por meio de uma revisão sistemática pode propiciar ao médico maior confiança na tomada de decisões no momento da prática clínica, aprimorar os benefícios aos seus pacientes e servir como ferramenta para auxiliar os gestores na tomada de decisões quanto à implantação de novas estratégias em prol da saúde da população.

© 2018 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

☆ Local da pesquisa: Universidade Federal de Alagoas.

* Autor para correspondência.

E-mail: fabianotimbo@yahoo.com.br (F.T. Barbosa).

KEYWORDS

Systematic review;
Meta-analysis;
Randomized clinical
trial;
Prisma statement

Tutorial for performing systematic review and meta-analysis with interventional anesthesia studies**Abstract**

Background and objective: The systematic review of randomized clinical trials is crucial to assess the safety and effectiveness of intermediate procedures. The objective of this article is to present a tutorial for the planning and execution of systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial studies.

Content: The systematic literature review is the type of research that organizes, criticizes, and integrates available evidence published in the health field. Systematization leads to less bias, however, the quality of systematic reviews may not always be perceived due to the way it is described in the articles. The information disclosed in the articles is not always free of bias. The steps for carrying out a systematic review include design, protocol registration, implementation, mathematical analysis of results, and dissemination. PRISMA statement has improved the quality of systematic review reports by providing a list of items to be described, and this article emphasizes the key steps for performing a systematic review of interventions.

Conclusion: The evidence generated through a systematic review can provide the clinician with greater confidence in decision making at the moment of clinical practice and optimize the benefits to his patients, serving as a tool to assist managers in making decisions regarding the implementation of new strategies in favor of the public health.

© 2018 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Anestesiologia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A revisão sistemática é um tipo de revisão de literatura que usa estratégias pré-definidas para minimizar as tendências na identificação e análise dos dados dos artigos originais.¹ Os dados dos estudos com potencial para responder a pergunta da revisão sistemática frequentemente são usados para os cálculos matemáticos.¹ As revisões narrativas relatam dados de artigos que enaltecem a opinião de especialistas e não são fundamentadas em evidências.² As revisões sistemáticas são amplamente conhecidas na área da saúde e recebem em média o dobro de citações nas revistas médicas em comparação com as revisões narrativas.³

O uso de revisões sistemáticas como uma ferramenta para tomada de decisões na prática clínica não é novo e conta com uma iniciativa mundial que oferece todo apoio para a execução das revisões sistemáticas, *Cochrane Collaboration* (<http://www.cochranelibrary.com/>). A metodologia divulgada pela Colaboração Cochrane é considerada padrão-ouro para análise de dados de estudos que envolvem intervenções.⁴ Esforços internacionais têm sido feitos para evitar as falhas na execução das revisões sistemáticas (*Mercir - Methodological Expectations of Cochrane Intervention Review guidelines*), assim como para o relato das publicações de revisões sistemáticas (*The Prisma Statement*).^{5,6}

As falhas em publicações de revisões sistemáticas são perceptíveis apesar dos esforços para melhorar a qualidade dessas pesquisas.⁵⁻⁷ É importante que a *Revista Brasileira de Anestesiologia* divulgue um tutorial para possibilitar que as possíveis falhas não interfiram na avaliação do profissional anestesista quando esse considerar os resultados das revisões sistemáticas no momento da tomada de decisão clínica

perante o paciente, assim como possibilitar que esse conhecimento seja usado para fomentar mais pesquisas de boa qualidade metodológica dentro da especialidade no Brasil.

O objetivo deste artigo é apresentar um tutorial para o planejamento e execução de revisões sistemáticas e meta-análises com estudos de intervenção em anestesia.

Método

Foi executada uma pesquisa bibliográfica e transversal por meio de publicações de artigos científicos obtidos em meios eletrônicos na base de dados: PubMed (*National Center for Biotechnology Information*). Foram usados os seguintes descritores: revisão, metanálise e ensaio clínico randomizado. Os *mesh terms* usados foram: "review" [Publication Type] OR "review literature as topic" [MeSH Terms] OR "review" [All Fields], "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] e "randomized controlled trial" [Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic" [MeSH Terms] OR "randomized controlled trial" [All Fields]. Foram consideradas informações de livros que são usados como referências obrigatórias por pesquisadores de diversas áreas para confecção de projetos de revisões sistemáticas.

Importância das revisões sistemáticas

As revisões sistemáticas avaliam dados provenientes da literatura e os resumem de forma crítica, elucidam os resultados que poderiam ser opostos quando analisados isoladamente em cada artigo original. O uso dos dados em conjunto aumenta o poder estatístico da análise.⁴

A primeira importância é a redução das tendenciosidades na análise de dados da literatura devido à sistematização e transparência necessárias para a sua execução.⁸ A sistematização permite a identificação de artigos publicados que possam responder a uma pergunta de interesse clínico.⁹ A resposta, sem tendenciosidades, pode ser usada por clínicos, na tomada de decisão, por gestores de saúde, para implantar políticas públicas na resolução dos agravos a saúde, e por pacientes, uma vez que alguns periódicos usam os dados das revisões sistemáticas em seção especialmente voltada para o usuário.

A segunda importância é que as revisões sistemáticas têm sido usadas como uma ferramenta importante para a tomada de decisões na prática clínica por todas as especialidades médicas.⁹ Os conceitos da medicina baseada em evidência têm crescido nas últimas décadas e ganhado popularidade entre os clínicos.⁹ A hierarquia dos estudos permite classificar as revisões sistemáticas e metanálises como o mais alto nível de evidência.⁹

A terceira importância é a identificação de falhas no conhecimento e nas sugestões para a melhor execução em pesquisas futuras.⁴ As revisões sistemáticas fazem análises críticas sobre a metodologia empregada nos estudos e observam principalmente os vieses encontrados nos estudos analisados.⁴

Itens metodológicos

Pergunta da revisão

A relevância de uma revisão sistemática pode ser diretamente compreendida ao se analisar a pergunta que motivou sua execução.⁷ A pergunta deve ser específica para viabilizar uma resposta com a menor possibilidade de tendenciosidades.¹⁰ A orientação atual é usar o formato conhecido mundialmente como Picos, do inglês, *Patient, Intervention, Comparator, Outcomes* e *Study design*, ou seja, paciente, intervenção, comparador, desfecho e tipo de estudo. O tipo de estudo nem sempre é usado na pergunta e pode ser omitido. Um exemplo em anestesia pode ser: qual a efetividade do sugamadex (intervenção) comparado com a neostigmina (comparador) para reversão de bloqueadores da junção neuromuscular (desfecho) em crianças (paciente)?

Os pacientes que são usados na pergunta servem para orientar na busca dos artigos que serão avaliados, assim como indicar a quem se destinam os resultados de uma revisão sistemática.⁴

A intervenção deve ser claramente definida pelo revisor, é recomendável a sua descrição tanto no projeto da revisão sistemática como no artigo final.¹⁰ Os estudos têm potenciais diferentes para o surgimento de tendenciosidades. Por isso, é possível criar uma pirâmide hierárquica entre eles que demonstra que o estudo que estiver no topo é considerado como a melhor evidência.¹¹ A natureza da randomização faz com que o ensaio clínico randomizado seja o estudo que melhor avalia a intervenção terapêutica.¹¹

O comparador é a intervenção, o placebo ou a terapia com o qual se deseja comparar a intervenção.⁴ O grupo de comparação pode auxiliar também na identificação ou exclusão de artigos para seres usados numa revisão sistemática.

O desfecho se refere ao resultado final após a intervenção.⁴ Os desfechos são as variáveis de interesse

aos revisores. Os desfechos podem ser tanto benéficos como tempo para alta hospitalar e necessidade de terapia analgésica, como podem demonstrar malefícios como a mortalidade e complicações atribuídas às intervenções anestésicas.

Registro do protocolo

Um protocolo de pesquisa deve ser desenvolvido antes da execução de qualquer revisão sistemática.⁷ É recomendável que esse protocolo esteja registrado em alguma base de dados que esteja disponível a outros pesquisadores e aos gestores da saúde, demonstra a transparência no processo de execução da revisão sistemática. A versão inicial, assim como as versões com modificações posteriores, fica disponível para análise aos que desejarem conhecer detalhadamente o processo da revisão sistemática ou para análises da qualidade metodológica dessas pesquisas.

O registro do protocolo permite: que os autores de estudos que possam responder a pergunta da pesquisa da revisão sistemática possam contribuir com seus dados ou com o envio do artigo já publicado; que outros revisores não iniciem revisões que busquem responder a mesma pergunta e evita duplicidade de publicações, plágio e o desperdício de energia na análise de artigos que já podem ter sido selecionados; e que as revisões finalizadas e publicadas sejam facilmente identificadas.

O registro pode ser feito em algumas bases de dados como: *The Cochrane Library* (<http://www.cochranelibrary.com/>); Prospero, *International prospective register of systematic reviews* (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>); e Camarades, *Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies* (<http://www.dcn.ed.ac.uk/camarades/default.htm>) para estudos pré-clínicos.

O registro do protocolo na *The Cochrane Library* é mais difícil e em alguns casos impossível de ser executado. O registro nessa base de dados requer inicialmente que a pergunta de pesquisa seja cadastrada em um grupo de pesquisa dessa colaboração. Entretanto, algumas perguntas de pesquisa são rejeitadas e inviabilizam o registro do protocolo. A base de dados Prospero não requer essa etapa preliminar e não faz cobrança monetária para o registro de revisões, o que torna o processo mais facilitado. Um exemplo em anestesia pode ser visto em http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42015017672.

O protocolo também pode ser publicado em revistas científicas no formato de artigo. As revistas *Systematic Reviews Journal* e o *BMJ Open* submetem os protocolos a revisores externos e pode haver modificações conforme sugestões. A publicação em revistas pode estar associada a taxas, assim como revisões e sugestões do texto submetido. Um exemplo em anestesia pode ser visto em <https://bmjopen.bmj.com/content/6/5/e010885.long>.

O protocolo deve conter as estratégias metodológicas para execução da revisão sistemática e devem conter ao menos as seguintes informações: a estratégia de busca para identificar artigos de interesse,¹² critérios de elegibilidade,⁴ dados que serão extraídos,⁴ as variáveis de interesse, análise dos dados e as formas para explorar as heterogeneidades.⁴ Os itens importantes inerentes a

execução de uma revisão sistemática podem ser vistos em <https://tinyurl.com/systematicr>.

Estratégias de busca

A estratégia de busca pode ser entendida como um conjunto de palavras ou termos que são usados em uma base de dados para identificação de títulos e resumos de artigos que têm potencial para responder a pergunta que motivou a revisão sistemática.

As palavras que podem ser usadas em cada base de dados são diferentes, portanto não é possível descrever o formato para cada base neste artigo de revisão narrativa. O método mnemônico Starlite sugere alguns elementos que são essenciais para conferir qualidade a descrição da busca na literatura e que devem ser relatados no artigo que divulga a revisão sistemática.¹³ O termo Starlite vem do inglês e representa as letras iniciais de: *sampling strategy, type of study, approaches, range of years, limits, inclusion and exclusions, terms used e electronic sources*.¹³ Os termos significam em português: estratégia de amostragem, tipo de estudo, condutas, amplitude de anos, limites, inclusões e exclusões, termos usados e fontes eletrônicas.

A estratégia de amostragem se refere à capacidade para identificação de todos os artigos originais possíveis, a seletividade se refere à identificação de artigos relevantes e a objetividade para manter o foco específico em um assunto de interesse.¹³

O tipo de estudo se refere ao tipo de delineamento usado.¹³ As revisões sistemáticas de intervenção têm preferência por ensaios clínicos randomizados pelo menor potencial de viés que esses apresentam. Entretanto, outros tipos de estudo podem ser usados e conferem maior poder estatístico aos resultados.¹⁴

O elemento condutas se refere às outras fontes de artigos científicos.¹³ As outras fontes conferem mais amplitude à busca e qualidade à amostragem e alguns exemplos são: listas de referências, outras revisões sistemáticas, busca manual, contato com especialistas e anais de eventos acadêmicos.

A amplitude de anos se refere à data de início e término da busca, assim como à justificativa para essa amplitude.¹³ As datas da busca devem ser citadas tanto no protocolo como no artigo que divulgará os resultados da revisão sistemática.

Os limites se referem a condições que podem limitar a busca.¹³ Os limites impostos podem ocultar artigos originais caso sejam muito específicos, como: preferência por um idioma, ano de publicação, preferência por determinada faixa etária ou fármaco anestésico.

O elemento inclusões e exclusões se refere aos itens característicos a um determinado escopo de interesse, como localização geográfica, cenário clínico específico ou foco em algum tipo de estudo.¹³

O elemento termos usados se refere às palavras e a síntese dessas palavras para cada base de dados.¹³ Os termos são diferentes para cada base de dados. Os termos da base Medline via Pubmed podem ser pesquisados em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>. Os termos podem ser usados isoladamente ou ser unidos e formam a estratégia de busca propriamente dita, como pode ser visto na tabela 1.

O elemento fontes eletrônicas se refere às bases de dados e às plataformas de acesso a essas bases.¹³ É recomendável

Tabela 1 Estratégia de busca usada em revisão sistemática que avaliou anestesia neuroaxial para cirurgias ortopédicas¹⁵

Base de dados	Estratégia de busca
	(Therapy/Broad[filter]) ^a
	AND
Medline (via Pubmed)	(“anesthesia, general” [MeSH Terms] OR “anesthesia, inhalation” [MeSH Terms] OR “anesthesia, intravenous” [MeSH Terms] AND “anesthesia, conduction” [MeSH Terms] OR “anesthesia, epidural” [MeSH Terms] OR “anesthesia, spinal” [MeSH Terms]) AND “orthopedics” [MeSH Terms] OR Orthopedics

^a “therapy” [Subheading] OR “therapeutics” [MeSH Terms] OR Therapy [Text Word].

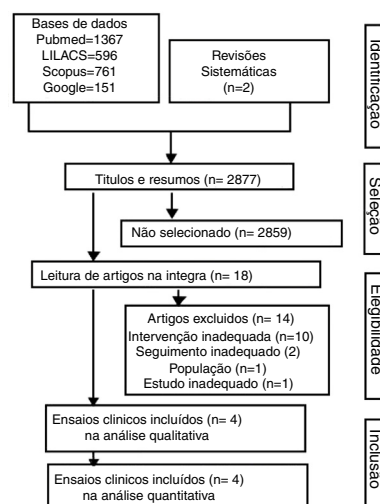


Figura 1 Fluxograma dos artigos originais incluídos.

que mais de uma base de dados seja usada, uma vez que não existe uma base com todas as revistas do mundo.⁴ As bases de dados Medline e Embase, quando usadas numa mesma revisão sistemática, oferecem grande amplitude de busca e ampliam a possibilidade de identificação de artigos que respondam a pergunta da revisão sistemática.⁷

O processo da busca e identificação de artigos originais para inclusão em revisões sistemáticas deve fazer parte do resultado e mostrado em forma gráfica conforme recomendação do *Prisma statement*.⁶ Um modelo hipotético pode ser visto na figura 1. Se existirem outras revisões sistemáticas na área de interesse, as suas referências devem ser avaliadas para identificação de artigos originais relevantes e essa informação também deve ser relatada aos leitores conforme mostrado a figura 1.

Crítérios de elegibilidade

Os critérios para identificar e selecionar os artigos originais são conhecidos como critérios de elegibilidade. Os critérios são definidos antes da execução da revisão sistemática e a diferenciam de uma revisão narrativa.⁴

Os critérios de elegibilidade são uma combinação de aspectos importantes da pergunta da revisão associados a especificações concernentes ao tipo de estudo que serve para responder a pergunta da revisão.⁴ É recomendável que o revisor especifique: tipo de estudo, tipo de participante e o tipo de intervenção.

Os ensaios clínicos randomizados foram historicamente criados para avaliar intervenções com baixa possibilidade de vieses.¹⁶ As revisões sistemáticas devem priorizar os estudos com menor possibilidade de vieses.⁴ Os estudos não randomizados geralmente são feitos com um número grande de participantes que pode resultar em maior precisão estatística, embora os resultados possam perder em acurácia devido aos vieses inerentes a esses estudos.¹⁴ As revisões sistemáticas mais recentes abrem espaço para os estudos observacionais e fazem ampla análise da sua qualidade.¹⁴ Os revisores devem citar o tipo de estudo que irá incluir e os motivos que os levaram a essa escolha.

O tipo de participante e de intervenção é peça fundamental para a criação da pergunta que norteará a revisão sistemática e devem ser citados nessa seção da revisão sistemática.

Extração dos dados

Os dados dos artigos originais selecionados devem ser retirados para que a sistematização e a metanálise possam ser executadas. A coleta dos dados pode ser fonte de vieses devido a duas condições: a primeira, erro na transcrição ou na coleta de informações relevantes para responder a pergunta da revisão sistemática; e a segunda, pelo processo de extração devido à subjetividade e interpretação do revisor.⁷

As tendenciosidades podem ser evitadas quando dois revisores selecionam e extraem os dados de forma independente com posterior reunião de consenso para resolução das discrepâncias.^{17,18} As discrepâncias também podem ser resolvidas por um terceiro revisor.¹ Os artigos selecionados inicialmente para leitura na íntegra e depois excluídos devem ter os motivos explicitados no processo de revisão.¹⁸ Um fluxograma deve ser construído para facilitar o processo de seleção e inclusão, assim como os motivos para exclusão de artigos, e o número final de artigos que passaram pela análise qualitativa e quantitativa (fig. 1).⁶

Variáveis de interesse

As variáveis podem ser classificadas como primárias e secundárias.⁴ As variáveis primárias respondem diretamente a pergunta da revisão. As variáveis secundárias auxiliam na resposta da revisão, mas não a respondem diretamente. Um exemplo em anestesia pode ser dado considerando analisar acurácia da ultrassonografia para bloqueio de nervos periféricos onde a variável primária pode ser a acurácia do aparelho e a variável secundária pode ser a frequência de falhas.

Os dados das variáveis podem ser descritos no artigo de interesse, mas de forma inadequada para serem usados em uma revisão sistemática. É recomendável que os revisores entrem em contato com os autores dos artigos e solicitem os dados para que seja possível se chegar à resposta à pergunta da revisão e quando essa conduta for executada deve ser relatada no corpo da revisão sistemática.

Análise dos dados e heterogeneidade

A análise matemática de uma revisão sistemática é conhecida como metanálise.⁴ É usada para representar o método estatístico usado para avaliar os resultados dos estudos que serão integrados na revisão sistemática. O termo "Meta-analysis" foi cadastrado como descritor em ciências da saúde na década de 1990 e permite a identificação desse tipo de pesquisa publicada nas bases de dados Medline e Lilacs. Foi executada uma busca no início da construção deste artigo de revisão narrativa para identificar esse descritor em <http://decs.bvs.br/> e foram identificados três termos: Metanálise como Assunto (em inglês, *Meta-Analysis as Topic*), Metanálise (em inglês, *Meta-Analysis*) e Metanálise em Rede (em inglês, *Network Meta-Analysis*).

É importante ressaltar que a avaliação matemática só deve ser executada se houver homogeneidade nas intervenções avaliadas, ou seja, as características dos estudos incluídos devem ser similares e as variáveis dos estudos devem ser conceituadas e avaliadas da mesma forma. Se a revisão sistemática avaliar pneumonia após anestesia geral e três estudos incluídos avaliarem a variável de forma diferente, por exemplo, por radiografia de tórax, por tomografia e somente pela clínica, os estudos não podem ser avaliados matematicamente e nesse caso a revisão terá apenas uma avaliação qualitativa e descritiva.

A metanálise avalia o efeito combinado de vários estudos para uma mesma intervenção.¹⁸ A leitura da metanálise tem quatro componentes principais: a medida do efeito da intervenção, o resultado do gráfico em floresta, o efeito médio da intervenção e o que é válido combinar em metanálise.¹⁹

A medida do efeito da intervenção depende da natureza da variável: dicotômica ou contínua.¹⁸ A variável dicotômica, isto é, aquela cujos resultados podem ser inseridos numa tabela de dupla entrada (2×2), pode ser avaliada por meio do Razão de Risco ou Risco Relativo (RR), razão de chances ou diferença de risco.¹⁹ A variável contínua, isto é, aquela que pode ser medida, pode ser avaliada por diferença de médias ou diferença padronizada de médias.¹⁹

O resultado do gráfico em floresta representa a medida dos efeitos de cada estudo individualmente por meio de retas e dos efeitos combinados, representada por meio de um losango que representa a metanálise e chamado de diamante.⁴ A figura 2 mostra um gráfico de floresta para compreensão dos leitores.

À direita da figura 2 constam as informações referentes aos artigos incluídos na análise, assim como seus dados numéricos e à esquerda, a informação visual do gráfico em floresta. A linha vertical que se situa no centro do gráfico em floresta é a linha de nulidade estatística e indica ausência de diferença estatística entre os grupos.⁴ As caixas que contêm linhas horizontais representam a medida do efeito de cada estudo e a linha é o seu intervalo de confiança.⁴ O tamanho das caixas representa a porcentagem de contribuição para o resultado final e é chamada de peso.⁴ O losango representa a média ponderada dos efeitos de cada estudo analisadas em conjunto.⁴ A avaliação da homogeneidade é quantificada pelo I^2 e avaliada por testes estatísticos que constam na parte inferior da figura 2. A heterogeneidade estatística pode se dever à heterogeneidade clínica ou metodológica, mas essas não são representadas no gráfico.¹⁸ A análise dos

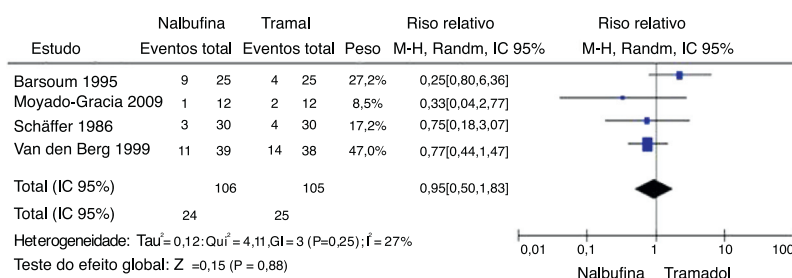


Figura 2 Gráfico em floresta da variável quantidade de pacientes com necessidade de analgesia de resgate. M-H, Mantel-Haenszel; Random, Modelo de efeito randômico; IC, Intervalo de Confiança.

resultados do gráfico em floresta pode ser vista com detalhes em <https://youtu.be/0kxJr2sJ8fc>.

O efeito médio da intervenção pode ser entendido como a medida quantitativa da magnitude do efeito da intervenção estudada.¹⁹ A metanálise e o seu intervalo de confiança representam a média ponderada dos efeitos combinados considerando o tamanho amostral de cada estudo.¹⁹

O que se deve combinar em metanálise são os resultados de estudos que representem homogeneidade clínica, ou seja, apresentem a mesma pergunta de pesquisa, com grupos de pesquisa similares e a mesma intervenção em amostras de populações semelhantes. Se existirem fontes de heterogeneidade é recomendável reanalisar os dados e considerar a influência dessas fontes no resultado da metanálise.⁴ Os resultados menos propensos a vieses não sofrem interferência dessas fontes e não se modificam estatisticamente com ou sem essas fontes presentes nos estudos.⁴

Os aplicativos de computador auxiliam nas análises e tornam o processo mais ágil e rápido. Os aplicativos podem ser: *R Statistical software*; o Stata com uso da função *metan* para gráfico em floresta, *metafunnel* para o gráfico em funil invertido e *metareg* para metaregressão; *RevMan*; e *Comprehensive Meta-Analysis*.¹⁸

Avaliação do risco de viés

Os ensaios clínicos randomizados são a principal unidade de análise das revisões sistemáticas de intervenção.²⁰ As inferências desstes estudos podem ser superestimadas ou subestimadas devido a falhas no planejamento, condução, análise ou no relato dos ensaios clínicos.²¹ É impossível saber a extensão dos vieses que interferiram nos resultados do ensaios clínicos, entretanto é possível averiguar a sua ocorrência.²² Os autores dos artigos de ensaios clínicos randomizados devem cumprir os itens do *Consort Statement* para garantir relato adequado dos itens que garantem melhor qualidade a um ensaio clínico randomizado.²⁰ O website <http://www.consort-statement.org> pode ser útil no momento da elaboração do manuscrito.²⁰

A Colaboração Cochrane desenvolveu uma ferramenta para análise do risco de viés e desde 2005 tem usando em suas revisões sistemáticas.²² A ferramenta que avalia o risco de viés abrange seis domínios: viés de seleção, viés de desempenho, viés de detecção, viés de seguimento, viés de relato e outros tipos de viés.²² Os domínios podem ser mais bem observados na [tabela 2](#). Os revisores devem classificar cada domínio como alto, indeterminado ou baixo risco de

vies.²² A classificação indeterminado ocorre se não houver dados suficientes para classificar como alto ou baixo risco de viés.⁴

A análise do risco de viés dos estudos incluídos aumenta a confiabilidade nos resultados de uma revisão sistemática. Se os resultados dos estudos primários foram de alguma forma tendenciosos, então o resultado da revisão sistemática não pode ser considerado definitivo e requer estudos futuros com menor risco de viés para se chegar à resposta definitiva à pergunta que motivou a revisão sistemática.

Qualidade da revisão sistemática

As revisões sistemáticas são publicadas em número cada vez maior e esse fato não parece ser surpresa, uma vez que a execução dessa pesquisa requer basicamente um computador e acesso à rede mundial de computadores e facilita a confecção da execução da revisão sistemática e do manuscrito.²³

Existem críticas quanto à presença de resultados inconclusivos atribuídos à falta de estudos primários, falta de homogeneidade nos estudos incluídos e falta de metanálises. A revisão sistemática não tem como única finalidade o uso de dados para confecção da metanálise, que, por sua vez, depende da existência de estudos primários e da homogeneidade desses.⁴ A finalidade da revisão sistemática também é contribuir para a melhoria da qualidade metodológica de estudos futuros, sugerir novas perguntas de pesquisa ao meio acadêmico e ser ferramenta aos gestores da área da saúde para planejamento de estratégias protetoras a população e essas finalidades independem da existência da metanálise e da homogeneidade dos artigos originais. A ausência da metanálise pela falta de estudos primários e a falta de homogeneidade não estão relacionadas ao maior ou menor risco de viés em uma revisão sistemática.⁷ O primeiro passo de qualquer pesquisador que deseje iniciar uma revisão sistemática é se perguntar “se uma revisão para determinado tópico é de fato necessária” para evitar conclusões do tipo “mais estudos são necessários...”.²³

As falhas e limitações no delineamento ou na execução têm potencial para introduzir vieses nos resultados da revisão sistemática.⁷ Os leitores devem avaliar a existência dessas falhas antes de dar crédito aos resultados.⁷ A minimização dessas falhas é que permite a extrapolação dos resultados de uma revisão sistemática a uma população com característica igual a dos participantes avaliados.²⁴

Tabela 2 Domínios da tabela do risco de viés²²

Domínio do viés	Fonte do viés	Suporte para decisão dos revisores
Seleção	Geração da sequência de randomização	Relato detalhado da sequência de randomização para permitir a comparabilidade dos grupos de análise.
Seleção	Sigilo da alocação	Relato detalhado do método usado para ocultar a sequência de alocação de forma que o grupo alocado não seja revelado antes ou durante a execução da intervenção.
Desempenho	Ocultamento dos participantes e do pessoal	Relato detalhado do ocultamento dos participantes e dos pesquisadores acerca do grupo que o participante pertence.
Deteção	Ocultamento para avaliação das variáveis	Relato detalhado do ocultamento do grupo que pertence ao participante no momento da mensuração da variável.
Seguimento	Dados ausentes	Relato da finalização, perda e exclusão dos dados para cada variável primária, assim como os motivos para perdas e exclusões da análise.
Relato	Relato seletivo	Relato completo das variáveis.
Outros	Qualquer outro tipo de viés	Outras fontes de viés não cobertas nos domínios anteriores.

O guia *The Prisma Statement* tem sido adotado para guiar os autores de revisões sistemática a relatar seus resultados da forma mais completa possível e assim permitir maior transparência no relato do processo de toda revisão sistemática.⁶ O guia tem uma lista de itens a serem relatados no artigo, assim como sugere um fluxograma para os resultados. A Colaboração Cochrane tem um guia próprio que também pode ser adotado por autores fora da colaboração como um guia para redução das falhas de uma revisão sistemática.⁵

O processo de introdução de falhas na execução das revisões sistemáticas ficou mais bem compreendido nos últimos anos e algumas ferramentas foram desenvolvidas no sentido de facilitar ao leitor identificar essas falhas.^{7,14} A mais usada é *The Amstar*, que avalia a qualidade metodológica da revisão sistemática.²⁵

O *Amstar* é um instrumento composto de 11 itens em formato de pergunta que permitem as respostas sim, não, não posso responder e não aplicável.²⁵ O conjunto das respostas permite a identificação de falhas e uma análise crítica do processo da revisão. A outra ferramenta é o *Robis*, que pode ser acessado no *Robis Web site* (www.robis-tool.info) assim como na seção “*Appendices*” no www.jclinepi.com. A ferramenta tem três fases e a primeira é opcional: 1) Avaliar a importância; 2) Identificar falhas nos processos como um todo e 3) Avaliar o risco de viés.⁷ A ferramenta mais recente é o *Amstar 2*, que avalia revisões que usaram ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais ou os dois tipos de estudo.¹⁴ Essa ferramenta tem 16 itens e pode ser acessada em seu Web Site (<https://amstar.ca/Amstar-2.php>).

Considerações finais

As principais etapas para o planejamento e a execução da revisão sistemática com metanálise foram relacionadas e explicadas neste artigo de revisão. É importante frisar que existem outros tipos de revisão sistemática e outras formas de executar essas revisões com outros tipos de estudo que não o ensaio clínico randomizado.

O método descrito neste artigo de revisão ajudará aos anestesistas brasileiros que nunca executaram esse tipo de

pesquisa a iniciarem sua primeira revisão sistemática. O presente artigo também traz links para sites da internet que contêm dicas e ferramentas com o objetivo de auxiliar nas etapas de uma revisão sistemática, assim como se houver necessidade de revisar, a qualquer momento, os conceitos ou ver outras ferramentas necessárias o leitor pode acessar <https://goo.gl/f8CE3q>.

A maior limitação da revisão sistemática com metanálise é o risco de ocorrer artefato estatístico em vez de associações verdadeiras. É necessária a execução de análises complementares para perceber se há robustez nos resultados ou se sob algumas características presentes nos estudos incluídos, os resultados se modificarem e não se mostrarem sólidos. A outra limitação importante é que os resultados de estudos com alto risco de viés influenciam os resultados de uma metanálise e isso faz a evidência gerada por meio da revisão sistemática ser fraca.

Conclusão

A evidência gerada por meio de uma revisão sistemática pode propiciar ao clínico maior confiança na tomada de decisões no momento da prática clínica, aprimorar os benefícios aos seus pacientes e servir como ferramenta para auxiliar os gestores na tomada de decisões quanto à implantação de novas estratégias em prol da saúde da população.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Vesterinen HM, Sena ES, Egan KJ, et al. Meta-analysis of data from animal studies: a practical guide. *J Neurosci Methods*. 2014;221:92–102.
2. Manchikanti L. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management, part I: introduction and general considerations. *Pain Physician*. 2008;11:161–86.

3. Mickenautsch S. Systematic reviews, systematic error and the acquisition of clinical knowledge. *BMC Medical Research Methodology*. 2010;10:53.
4. Higgins JPT, Green S, The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. 2011 [Online]. Disponível: <http://handbook.cochrane.org>. [acesso: 15/12/2017].
5. Chandler J, Churchill R, Higgins J, et al., The Cochrane Collaboration. *Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews (MECIR): methodological standard for the conduct of new Cochrane Intervention Reviews*. 2017 [Online]. Disponível: <http://methods.cochrane.org/mecir>. [acesso: 15/12/2017].
6. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6:e1000100.
7. Whiting P, Savovic J, Higgins JP, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:225–34.
8. Kranke P. Evidence-based practice: how to perform and use systematic reviews for clinical decision-making. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:763–72.
9. Wright RW, Brand RA, Dunn W, et al. How to write a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;455:23–9.
10. Mancini MC, Cardoso JR, Sampaio RF, et al. Tutorial para elaboração de revisões sistemáticas para o *Brazilian Journal of Physical Therapy*. *Braz J Phys Ther*. 2014;18:471–80.
11. Petrisor BA, Bhandari M. The hierarchy of evidence: Levels and grades of recommendation. *Indian J Orthop*. 2007;41:11–5.
12. Shojania KG, Bero LA. Taking advantage of the explosion of systematic reviews: an efficient MEDLINE search strategy. *Eff Clin Pract*. 2001;4:157–62.
13. Booth A. Brimful of STARLITE'': toward standards for reporting literature searches. *J Med Libr Assoc*. 2006;94:421–9, e205.
14. Shea BJ, Reeves BJ, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
15. Barbosa FT, Castro AA, Sousa-Rodrigues CF. Neuraxial anesthesia for orthopedic surgery: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sao Paulo Med J*. 2013;131:411–21.
16. Bothwell LE, Greene JA, Podolsky SH, et al. Assessing the Gold Standard - Lessons from the History of RCTs. *N Engl J Med*. 2016;374:2175–81.
17. Centre for Reviews and Dissemination. *Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care* [Online]. York: University of York; 2009. Disponível: <https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic.Reviews.pdf>. [acesso: 15/01/2018].
18. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, et al. *Introduction to meta-analysis*. Chichester: John Wiley & Sons; 2009. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1002/9780470743386>.
19. Perera R, Heneghan C. Interpreting meta-analysis in systematic reviews. *Evid Based Med*. 2008;13:67–9.
20. Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al., Consort Group (Consolidated Standards of Reporting Trials). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2001;134:663–94.
21. Wood L, Egger M, Gluud LL, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2008;336:601–5.
22. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al., Cochrane Bias Methods Group, Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
23. Edwards TB. What is the value of a systematic review? *J Shoulder Elbow Surg*. 2014;23:1–2.
24. Manchikanti L, Benyamin RM, Helm S, Hirsch JA. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: part 3: systematic reviews and meta-analyses of randomized trials. *Pain Physician*. 2009;12:35–72.
25. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.