

Revisões sistemáticas: síntese das melhores evidências em Cardiologia

Alexandre Biasi Cavalcanti¹, Alexandre Gonçalves Sousa¹, Márcia Makdisse¹, Álvaro Avezum²

Hospital Israelita Albert Einstein (São Paulo)

Palavras-chave: Epidemiologia, Medicina baseada em evidências, Pesquisa clínica

Introdução

Diariamente nos defrontamos com pacientes portadores das mais variadas doenças e diferentes problemas. Para cada uma delas é importante que se tome a melhor decisão clínica. Caso haja uma opção terapêutica superior à outra, é preciso que a conheçamos para oferecê-la ao paciente. O esforço para identificar os melhores exames e tratamentos nunca foi tão intenso, e nossos pacientes e seus familiares esperam que possamos oferecer a eles o resultado proveniente deste esforço.

Os estudos randomizados constituem o método mais confiável para comparar o efeito de tratamentos¹⁻⁴. Frequentemente, entretanto, deparamo-nos com estudos que são considerados inconclusivos ou então com vários estudos sobre o mesmo tópico, muitas vezes com resultados conflitantes. O motivo mais comum para estas disparidades é a realização de estudos randomizados com tamanho de amostra insuficiente para detectar benefícios discretos a moderados, embora reais, sobre eventos clínicos relevantes, como óbito ou infarto.

Organizar a vasta quantidade de informações sobre terapêutica médica, de modo útil e eficiente, é um desafio para todos aqueles envolvidos na prática clínica. Infelizmente, é fácil passar despercebida a melhor alternativa disponível para o tratamento de nossos pacientes devido à imensa velocidade com

que cresce o volume de publicações médicas. É difícil precisar o número de estudos randomizados publicados, mas acredita-se que haja centenas de milhares⁵. Em 2002, por exemplo, são citados 11.836 ensaios clínicos no Medline.

Eficiência tem sido a palavra de ordem para a prática de uma medicina de qualidade em tempos de crescimento quase imponderável da literatura médica havendo, por outro lado, uma sobrecarga de trabalho e escassez de tempo disponível para estudo. As revisões da literatura são úteis justamente porque permitem a sumarização de diversas publicações, favorecendo a atualização médica com economia de tempo.

Revisões sistemáticas e revisões narrativas

Revisão narrativa é o artigo de revisão típico, encontrado na maioria das publicações médicas. Não apresentam definição metodológica explícita sobre como a informação foi coletada e interpretada. São interessantes para os autores, pois são relativamente fáceis de produzir. Entretanto, com grande frequência, recomendações provenientes de revisões narrativas podem ser incompletas ou fundamentadas em citações enviesadas de estudos clínicos^{6,7}.

Revisões sistemáticas, por outro lado, são investigações científicas, pois se caracterizam por uma definição *a priori* de metodologia científica (Quadro 1). Os estudos incluídos em uma revisão sistemática equivalem aos indivíduos incluídos em uma pesquisa. O objetivo de uma revisão

¹ Médicos do Hospital Israelita Albert Einstein (SP)

² Coordenador da Unidade de Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein e Doutor em Cardiologia pela USP.

sistemática é sintetizar os resultados de múltiplos estudos primários por meio do uso de estratégias que limitem vieses e o papel do acaso^{8,9}. Estas estratégias incluem uma pesquisa exaustiva por todos os artigos potencialmente relevantes e o uso de critérios reproduzíveis e explícitos na seleção de artigos para a revisão. As características dos estudos são analisadas, os dados sintetizados e os resultados interpretados.

As revisões sistemáticas geralmente abordam questões específicas, ou seja, são bem delimitadas e por isso mais aprofundadas. As revisões narrativas costumam tratar de diversos assuntos dentro de um tópico. Por exemplo, uma revisão sobre infarto agudo do miocárdio (por exemplo, de um jornal ou capítulo de livro) que inclua seções sobre fisiopatologia, epidemiologia, apresentação clínica, tratamento e prognóstico. Desta forma as revisões narrativas são úteis para se obter uma perspectiva ampla sobre um tópico; e menos úteis para se obter respostas quantitativas sobre questões clínicas específicas (Quadro 1).

Revisões sistemáticas e meta-análises são a mesma coisa?

Meta-análise é uma forma de investigação que analisa um conjunto de estudos já analisados de per si. Os resultados de diversos estudos independentes são combinados estatisticamente de forma a produzir uma estimativa única do efeito de uma intervenção particular¹⁰. Normalmente os resultados são apresentados em um gráfico onde a medida que sumariza o efeito de diversos tratamentos (geralmente *odds ratio*) é apresentada juntamente com o intervalo de confiança.

Portanto, apesar de a maioria das revisões sistemáticas incluir uma meta-análise, a sua presença não é obrigatória para caracterizar uma revisão como sistemática. Neste caso, tratar-se-ia de uma revisão sistemática qualitativa. Por outro lado, nem todas as meta-análises são revisões sistemáticas: para que ela seja uma revisão sistemática é necessária uma metodologia rigorosa para a identificação e seleção dos artigos, para que se obtenham resultados consistentes.

Como uma revisão sistemática é realizada?

Para a realização de revisões sistemáticas, as seguintes etapas devem ser seguidas para que o processo seja eficiente e metodologicamente correto:

- 1) formulação adequada da questão;
- 2) desenvolvimento do protocolo que deve conter uma descrição objetiva de como serão realizados os itens 3 a 6;
- 3) identificação dos estudos;
- 4) seleção e validação dos estudos;
- 5) coleta dos dados;
- 6) análise dos dados;
- 7) relato dos resultados;
- 8) conclusão e inferência;
- 9) publicação.

Da mesma forma que o grupo CONSORT¹¹ definiu os critérios mínimos para melhor homogeneizar a qualidade das publicações de ensaios clínicos randomizados, formou-se um grupo denominado QUORUM que definiu os parâmetros para a realização e publicação de meta-análises de ensaios clínicos controlados¹².

Quadro 1
Diferenças entre revisões sistemáticas e revisões narrativas

Característica	Revisão Narrativa	Revisão Sistemática
Questão	Freqüentemente ampla	Geralmente questão clínica específica
Identificação dos estudos	Geralmente não-especificada; potencial de viés	Estratégia de levantamento bibliográfico explícita; realizado de forma exaustiva
Seleção dos estudos	Geralmente não-especificada; potencial de viés	Seleção de acordo com critérios pré-especificados, aplicados uniformemente
Avaliação	Variável	Avaliação crítica rigorosa
Síntese	Freqüentemente uma síntese qualitativa	Síntese quantitativa
Inferências	Algumas vezes baseadas em evidências	Geralmente baseadas em evidências

Considerações metodológicas

Para que se possa assegurar qualidade metodológica à revisão, duas abordagens devem ser consideradas:

- a) Minimização de vieses e de erros aleatórios
Para a obtenção de dados confiáveis, devemos proceder à identificação completa e abrangente de estudos publicados e não-publicados, utilizando apenas os estudos randomizados quando a revisão for de terapia; buscar informação completa e sem vieses de todos os subgrupos para os desfechos clínicos avaliados e incorporar os estudos que utilizaram análise de intenção-de-tratar (os pacientes são analisados nos grupos onde foram originalmente randomizados) e com seguimento completo;
- b) Fontes de heterogeneidade
Os estudos combinados poderão apresentar diferenças metodológicas entre si (planejamento, seleção de pacientes, objetivos utilizados, randomização, análise e seguimento diferentes) chamadas heterogeneidade estatística, ou diferenças clínicas entre si, chamadas heterogeneidade clínica. A extensão da heterogeneidade (quantificação) é mais importante como limitação à revisão sistemática do que a evidência de sua existência. É importante salientar que heterogeneidade não-significativa, ou seja, não detectada através de testes estatísticos, não significa evidência de homogeneidade ou consistência total.

Questões a serem esclarecidas para caracterizar uma revisão sistemática relevante:

- 1) a pesquisa por evidências foi razoavelmente abrangente?
- 2) os vieses na seleção de artigos foram evitados?
- 3) a validade de cada artigo foi verificada?
- 4) os resultados dos estudos relevantes foram combinados apropriadamente?
- 5) as conclusões são apoiadas pelos dados e análises relatados na revisão?

Avaliação crítica da evidência derivada de revisões sistemáticas

Em uma revisão sistemática, alguns itens devem ser avaliados no que concerne à validade, à importância clínica e à generalização dos resultados¹³:

1. Os resultados da revisão sistemática (terapia) são válidos?
 - 1.1 Esta é uma revisão de estudos randomizados sobre a terapia que você está pesquisando?

- 1.2 Na seção de métodos há a descrição da:
 - a) procura e inclusão de todos os estudos relevantes?;
 - b) avaliação da validade individual de cada estudo?
- 1.3 Os resultados são consistentes entre os estudos?
2. Os resultados da revisão são importantes? (avaliação do NNT: número necessário para tratar)
3. Devem ser consideradas diferenças qualitativas na eficácia da terapia em alguns subgrupos de pacientes?
 - 3.1 Os resultados nestes subgrupos apresentam plausibilidade biológica ou clínica?
 - 3.2 As diferenças são clínica e estatisticamente significantes?
 - 3.3 As diferenças encontradas foram previamente delineadas como hipóteses secundárias antes de o estudo ser iniciado e foram confirmadas por outros estudos independentes?
 - 3.4 Este subgrupo em particular foi o único dentre vários subgrupos analisados na revisão?

Revisão sistemática prospectiva

Atualmente, estudos similares avaliando questões parecidas são conduzidos quase que simultaneamente. Devido à quase simultaneidade da condução dos estudos, seria possível a elaboração do protocolo da revisão sistemática que combinaria os resultados destes estudos no seu início. Assim fazendo, consegue-se uma maior comparabilidade entre os estudos, devido à similaridade de questões enunciadas, desfechos clínicos analisados e análise estatística realizada. Entretanto, este tipo de iniciativa é pouco factível e, em consequência, rara.

Virtudes e limitações das revisões sistemáticas

Como foi mencionado acima, as revisões sistemáticas facilitam a atualização médica por sumarizar os dados de vários estudos relativos a uma questão clínica específica, minimizando as possibilidades de vieses na seleção das informações apresentadas, comuns em revisões narrativas.

Adicionalmente, as revisões sistemáticas que incluem meta-análises, ou seja, quantitativas, apresentam as seguintes vantagens:

- 1) obter uma estimativa mais estável sobre o efeito de um tratamento;

- 2) avaliar a variabilidade entre os estudos e como os resultados podem ser generalizados;
- 3) realizar análises de subgrupos;
- 4) reforçar os relatos de eficácia de tratamento para submeter aos órgãos reguladores (por exemplo, para registro de um novo fármaco);
- 5) identificar a necessidade e dar subsídios para o planejamento de novos ensaios clínicos;
- 6) avaliar os resultados de um ensaio clínico randomizado em particular por meio da comparação com os resultados de estudos similares¹⁴.

No entanto, as revisões sistemáticas também apresentam limitações devido ao fato de que, em última instância, constituem uma pesquisa observacional retrospectiva e compartilham muitas das falhas e potenciais para vieses que outros delineamentos desta natureza¹⁵. Embora o pesquisador que realiza a revisão sistemática possa avaliar a qualidade dos dados, ele nunca terá controle real sobre os mesmos. Não existe garantia de que todas as observações relevantes estão disponíveis. Segundo Walker (1999)¹⁶, a transparência e a adequação de critérios utilizados para a realização de uma revisão sistemática diz mais sobre a integridade do pesquisador que conduz a revisão do que sobre os fatos que o mesmo considera. O mesmo autor afirma ainda que o revisor não pode extrair os dados individualmente pela sua "raiz"; sendo assim, a revisão pode ser ao mesmo tempo exaustiva, ainda que, paradoxalmente, superficial.

Quando um ensaio clínico randomizado de grande porte, com poder suficiente para avaliar desfechos clínicos relevantes, apresenta resultados incongruentes com uma meta-análise, qual deve ser a conclusão do leitor? E se apenas um dos dois for disponível, quanta incerteza deve pairar sobre os resultados apresentados? LeLorier e cols (1997)¹⁷ pesquisaram quatro publicações médicas importantes para identificar todos os ensaios clínicos randomizados grandes (com 1000 ou mais indivíduos) publicados entre 1991 e 1994, e identificaram também todas as meta-análises sobre tópicos similares publicadas antes de cada estudo randomizado. Encontraram 12 estudos randomizados e 19 meta-análises que preencheram os critérios pré-definidos. Consideraram 40 desfechos avaliados simultaneamente pelos estudos randomizados e pelas meta-análises. Os resultados foram considerados concordantes se ambos, estudo randomizado e meta-análise, eram positivos (tratamento superior ao controle) ou negativos (tratamento semelhante ou pior do que o controle). Encontraram concordância levemente superior ao acaso entre os resultados das meta-análises (valor de kappa de 0,35). Em 35% dos casos as meta-

análises apresentaram resultado discordante do estudo randomizado de grande porte subsequente.

Não somente se verifica a discordância entre os resultados de meta-análises e estudos randomizados, mas também, ocasionalmente, de meta-análises realizadas em períodos próximos em que os investigadores chegam a conclusões incompatíveis ou mesmo contraditórias¹⁸⁻²¹.

Por que estes problemas acontecem? Devido à qualidade inadequada de estudos menores, que não permitem uma avaliação e, quando ela é feita, há a dificuldade de se atribuir um peso adequado à qualidade do estudo no momento de sumarizar os resultados dos diferentes estudos. Outra explicação é que, geralmente, existem diferenças entre os estudos que são agrupados, no que concerne à população, à intervenção e mesmo ao desfecho estudado. Adicionalmente, as revisões sistemáticas são sujeitas a um tipo particular de viés, denominado viés de publicação: estudos com resultados positivos apresentam maior probabilidade de serem publicados (ou são publicados mais rapidamente) do que estudos com resultados negativos. Há testes que podem e devem ser realizados em uma revisão sistemática para se estimar o impacto deste tipo de viés nos resultados da revisão, mas que de qualquer forma não eliminam o problema.

Devido às limitações apresentadas, a resposta à questão formulada sobre se existe "hierarquia" entre revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados é controversa. As revisões sistemáticas que incluem diversos pequenos estudos clínicos são as que apresentam maior potencial para vieses, que são minimizados, mas não eliminados, por meio de metodologia rigorosa para a sua realização. Dificilmente políticas de saúde são modificadas baseadas apenas nos resultados destas revisões, as quais são utilizadas para nortear a pesquisa clínica, gerando hipóteses a serem confirmadas ou refutadas em ensaios clínicos de grande porte²². Revisões sistemáticas que incluem apenas ensaios clínicos de grande porte contêm resultados muito mais confiáveis, e auxiliam a responder questões clínicas adicionais, por exemplo, efeitos em subgrupos²³; no entanto, as questões centrais devem ter sido respondidas pelos estudos primários com um número suficiente de indivíduos, o qual lhe confere poder. Concluindo, as evidências disponíveis apontam o estudo randomizado de grande porte²⁴ como o padrão-ouro para definir a melhor conduta terapêutica.

Considerações finais

No que se refere às revisões sistemáticas, a questão formulada deve ser biologicamente relevante e de valor prático no tratamento dos pacientes, devendo-se obter uma resposta clinicamente útil baseada no somatório de todos os estudos randomizados selecionados, sendo a conclusão sedimentada na seleção apropriada de estudos, metodologia adequada na obtenção, análise e interpretação correta e válida dos dados. Existem revisões sistemáticas que se constituem em excelentes evidências científicas de benefício de intervenções terapêuticas, especialmente as que incluem exclusivamente estudos clínicos randomizados que, individualmente, apresentam poder para detectar eventos clínicos relevantes e apresentam metodologia adequada. Entretanto, há outras para sinalizar apenas quanto à direção de um benefício potencial, não possuindo robustez e confiabilidade suficientes para permitir recomendações em Cardiologia.

O cardiologista deve estar preparado para avaliar criticamente as informações disponíveis na literatura, incluindo as revisões sistemáticas. Algumas recomendações podem ser consideradas quanto às revisões sistemáticas:

- 1) inclusão de todos os estudos relevantes na revisão (publicados e não-publicados, em língua inglesa ou não), através de pesquisa cautelosa para auxiliar na redução do impacto do viés de publicação;
- 2) utilização de um protocolo, com objetivos, métodos e plano de análise bem definidos. As limitações pelo fato de uma revisão sistemática ser uma pesquisa retrospectiva podem ser reduzidas se as revisões puderem ser planejadas, prospectivamente, antes de os resultados dos estudos serem relatados;
- 3) tentativas exaustivas devem ser empregadas para a obtenção de dados completos em desfechos clínicos relevantes dos estudos avaliados;
- 4) concordância entre os pesquisadores (*trialistas*) sobre definições comuns, freqüentemente utilizadas nos resultados dos estudos, reduziriam os problemas associados com a heterogeneidade;
- 5) uso de dados de pacientes individuais melhora a confiabilidade e utilidade clínica de uma revisão sistemática;
- 6) revisões sistemáticas amplas, bem conduzidas, geralmente são mais úteis do que revisões envolvendo pequenos estudos. Revisões de estudos randomizados amplos e com suficiente poder estatístico, usando dados de pacientes individuais podem ser o melhor método para

avaliar a magnitude do efeito de tratamento global e efeitos em subgrupos clinicamente importantes²⁵⁻²⁷.

Geralmente, revisões sistemáticas constituem uma estratégia útil para a avaliação e a descrição de efeitos de tratamentos. Entretanto, a compreensão de suas vantagens e limitações torna-se necessária e fundamental para a utilização apropriada do método.

Referências bibliográficas

1. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. 1. Introduction and design. *Br J Cancer* 1976;34:585-612.
2. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. 2. Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977;35:1-39.
3. Pocock SJ. *Clinical Trials. A Practical Approach*. New York: Wiley; 1983.
4. Sackett DL, Haynes B, Guyatt GH, et al. *Clinical Epidemiology. A basic science for clinical medicine*. Toronto: Little, Brown; 1991.
5. Jadad AR, Rennie D. The randomized controlled trial gets a middle-aged checkup. *JAMA* 1998; 279:319-20.
6. Ravnskov U. Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *BMJ* 1992;305:15-9.
7. Neihouse PF, Priske SC. Quotation accuracy in review articles. *DICP* 1989;3:594-6.
8. Mulrow CD. The medical review article: state of the science. *Ann Intern Med* 1987;106:485-8.
9. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997;126:376-80.
10. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers T. Meta-analyses of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987;316:450-5.
11. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. *JAMA* 1996;276:637-39.
12. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, for the QUORUM Group. *Lancet* 1999;354:1896-900.
13. Sackett DL (org.). *Evidence-based medicine. Critically Appraising the Evidence*. London: Churchill Livingstone; 1997:79.
14. Furberg CT, Morgan TM. Lessons from overviews of cardiovascular trials. *Stat Med* 1987;6:295-303.
15. Chalmers TC. Problems induced by meta-analysis. *Stat Med* 1991;10:971-80.
16. Walker A. Meta-style and expert review. *Lancet* 1999;354:1834-5.

17. LeLorier J, Grégoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1997;337:536-542.
18. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography: a meta-analysis. *JAMA* 1995;273:149-54.
19. Smart CR, Hendrick RE, Rutledge JH III, Smith RA. Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years: current evidence from randomized controlled trials. *Cancer* 1995;75:1619-26.
20. Rosenfeld RM, Post JC. Meta-analysis of antibiotics for the treatment of otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;106:378-386.
21. Williams RL, Chalmers TC, Stange KC, Chalmers FT, Bowlin SJ. Use of antibiotics in preventing recurrent acute otitis media and in treating otitis media with effusion: a meta-analytic attempt to resolve the brouhaha. *JAMA* 1993;270:1344-51.
22. Avezum A, Tsuyuki RT, Pogue J, Yusuf S. Beta-blocker therapy for congestive heart failure: a systematic review and critical appraisal of the published trials. *Can J Cardiol* 1998;14:1045-53.
23. Bailar JC. The promise and problems of meta-analysis. *N Engl J Med* 1997;337:559-61.
24. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97:2202-12.
25. Peto R. Why do we need systematic overviews of randomized trials? *Stat Med* 1987;6:233-40.
26. Peto R, Collins R, Gray R. Large-scale randomized evidence: large, simple trials and overviews of trials In: Warren KS, Mosteller (eds). *Doing More Good Than Harm: The Evaluation of Interventions*. Proceedings of the New York Acad Sci 1993:703.
27. Yusuf S. Obtaining medically meaningful answers from an overview of randomized clinical trials. *Stat Med* 1987;6:281-6.