

Avaliação Crítica e Implementação Prática de Revisões Sistemáticas e Estudos de Meta-Análise

Luís Filipe Azevedo¹, Altamiro da Costa Pereira¹

RESUMO

A Medicina Baseada na Evidência (MBE) é genericamente definida como a aplicação consciente, explícita e criteriosa da melhor evidência científica disponível na tomada de decisões sobre o cuidado individual dos doentes. Nesta rubrica de Pediatria Baseada na Evidência têm vindo a ser abordados os aspectos conceptuais, metodológicos e operacionais relativos à prática da MBE no âmbito específico da Pediatria. Neste artigo é apresentado um exemplo prático de aplicação dos conceitos, métodos e competências abordados nos artigos anteriores, debruçando-se especificamente sobre a avaliação crítica e aplicação prática de revisões sistemáticas e estudos de meta-análise. É apresentado um cenário clínico em que surge a necessidade de avaliar a evidência científica existente sobre a eficácia de intervenções terapêuticas para a erradicação da infecção pelo *Helicobacter pylori* em idades pediátricas, e é seguida uma metodologia prática e sistemática de avaliação crítica da evidência incluindo três questões essenciais: (1) Avaliação da validade ou qualidade metodológica da revisão sistemática; (2) Avaliação da importância científica e prática dos seus resultados; (3) Avaliação da aplicabilidade prática dos mesmos.

Palavras-chave: Estudos de meta-análise, *Helicobacter pylori*, Medici-

na baseada na evidência, revisões sistemáticas, terapêutica de erradicação.

Nascer e Crescer 2008; 17(4): 253-261

INTRODUÇÃO

A Pediatria Baseada na Evidência foi genericamente definida, no primeiro artigo desta série⁽¹⁾, como a aplicação consciente, explícita e criteriosa da melhor evidência científica disponível na tomada de decisões sobre o cuidado individual dos doentes pediátricos⁽²⁻⁴⁾. Foi proposto um processo faseado que facilita a sua implementação prática e que é constituído por cinco fases⁽³⁾:

- 1) Formulação de questões clinicamente relevantes;
- 2) Pesquisa da evidência científica de maior qualidade;
- 3) Análise crítica da evidência, relativamente à sua validade, impacto e aplicabilidade na prática clínica;
- 4) A integração da evidência científica no contexto específico em causa;
- 5) A avaliação e melhoria contínua deste processo.

No segundo artigo desta série⁽⁵⁾ foram desenvolvidos em maior detalhe os aspectos relacionados com a formulação de questões clínicas e a eficaz pesquisa da evidência científica. No terceiro artigo⁽⁶⁾ foi apresentada uma abordagem prática com vista à avaliação da validade ou qualidade metodológica da evidência, da importância científica e prática dos resultados e da aplicabilidade prática dos mesmos.

Neste quarto artigo da série, iniciar-se-á a apresentação de um con-

junto de exemplos e cenários práticos nos quais se exemplifica a aplicação dos conceitos, métodos e competências anteriormente abordados.

CENÁRIO CLÍNICO

Luís, de 7 anos de idade, recorre ao seu pediatra assistente apresentando queixas de náuseas e dor abdominal moderada, tipo ardência, na região epigástrica, aliviada pela ingestão de alimentos, mas reaparecendo cerca de 2 horas após as refeições, com cerca de 3 semanas de evolução. A mãe refere alguns episódios de dor durante a noite que levaram a criança a acordar. Negam quaisquer outros sintomas. A criança não tem antecedentes patológicos relevantes e não tem história de episódios semelhantes no passado. No exame físico o pediatra verifica a existência de dor ligeira à palpação na região epigástrica, sem sinais de irritação peritoneal e sem outras alterações relevantes. Perante este quadro o pediatra estabelece um plano de estudo, tendo solicitado um conjunto de exames complementares de diagnóstico não invasivos que se revelaram negativos. Num segundo momento, decide solicitar a realização de uma endoscopia digestiva alta com biópsia e pesquisa de infecção por *Helicobacter pylori*, com base na suspeita da existência de uma úlcera péptica, e tendo em conta as recomendações internacionais relativas à confirmação de infecção por *H. pylori* em crianças⁽⁷⁻¹⁰⁾. A endoscopia revelou a existência de uma úlcera duodenal e a presença de infecção por *H. pylori*, estabelecendo a necessidade, segundo as recomendações internacionais⁽⁷⁻¹⁰⁾, de instituir a terapêutica de erradicação da infecção por *H. pylori*. Na sequência

¹ Serviço de Bioestatística e Informática Médica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e Centro de Investigação em Tecnologias e Sistemas de Informação em Saúde – CINTESIS.

destes resultados o pediatra sente a necessidade de rever a evidência científica relativa às melhores alternativas terapêuticas para a erradicação da infecção por *H. pylori* na criança.

FORMULAÇÃO DA QUESTÃO

Neste contexto, coloca-se ao pediatra uma questão relativa à eficácia das várias intervenções terapêuticas passíveis de serem utilizadas na erradicação da infecção pelo *H. pylori*. Assim, ao pensar na formulação de questão clínica, dever-se-ão ter em atenção os seus quatro elementos essenciais⁽⁵⁾:

- 1) a população / problema são as crianças com infecção pelo *H. pylori* confirmada e com indicação para terapêutica de erradicação;
- 2) as intervenções a avaliar correspondem às intervenções terapêuticas em uso nesta indicação (incluindo, assim, as várias formas de terapêuticas simples, duplas, triplas ou quadruplas);
- 3) a intervenção alternativa será o tratamento placebo;
- 4) a variável de resultado clínico relevante, neste caso, será a proporção de sucesso na erradicação da infecção confirmada adequadamente, 4 ou mais semanas após início do tratamento.

PESQUISA DA EVIDÊNCIA

Tendo em conta que a questão clínica de interesse é a da eficácia de uma intervenção terapêutica, a procura de evidência científica deverá focar-se, essencialmente, em ensaios clínicos aleatorizados, pois estes são os estudos primários com maior nível de evidência científica neste tipo de questões. Apesar disto, cada um dos ensaios clínicos existentes na literatura dar-nos-á uma resposta independente à questão clínica de interesse, existindo muito frequentemente importante heterogeneidade entre os resultados dos vários ensaios disponíveis e na qualidade metodológica dos mesmos. Por este motivo, neste tipo de questões é frequente dirigir a pesquisa inicialmente para estudos de síntese de evidência, idealmente

revisões sistemáticas e/ou estudos de meta-análise, garantindo assim uma visão mais abrangente da evidência científica disponível.

Neste caso, o pediatra começou então por fazer uma pesquisa bibliográfica utilizando o serviço de acesso à base de dados *Medline* da *PubMed*⁽⁶⁾, com o objectivo de encontrar revisões sistemáticas e/ou estudos de meta-análise que abordassem a eficácia dos vários tratamentos de erradicação do *H. pylori* nas crianças. Para isto, começou por identificar os termos *MeSH* associados à expressão "*Helicobacter pylori*", tendo verificado que a própria expressão correspondia a um termo *MeSH*⁽⁵⁾. Em seguida, dirigiu-se à funcionalidade "*Clinical Queries*", disponível na barra à esquerda na página inicial da *PubMed*, e utilizou o termo *MeSH* identificado na área de pesquisa de revisões sistemáticas (área central da página) e associou através de um operador booleano *AND* os seguintes termos (*eradic* OR therap* OR treat**). Por último, o pediatra aplicou a funcionalidade "*Limits*" da *PubMed*, utilizando o limite de categorias de idade ("*Ages*"), limitando para a categoria "*All child: 0-18 years*". Este conjunto de passos corresponde à utilização da seguinte *query* de pesquisa final: ("*Helicobacter pylori*"(*Mesh*) *AND* (*eradic* OR treat* OR therap**)) *AND* *systematic(sb)* *AND* (((*infant*(*MeSH*) *OR* *child*(*MeSH*) *OR* *adolescent*(*MeSH*)))).

Esta versão final da pesquisa permitiu que o pediatra identificasse 19 artigos, na sua maioria altamente relevantes, sendo o segundo artigo da lista um artigo de Khurana et al.⁽¹¹⁾, de Março de 2007, que é a revisão sistemática e estudo de meta-análise mais recentemente publicada no âmbito específico das alternativas terapêuticas para a erradicação da infecção por *H. pylori* em idades pediátricas. Só existe uma revisão sistemática adicional especificamente sobre esta matéria que é mais antiga e que se encontra na posição 13 da lista⁽¹²⁾. O passo seguinte será aceder à versão integral do artigo e iniciar a sua adequada e completa análise crítica.

AVALIAÇÃO CRÍTICA DA EVIDÊNCIA – REVISÕES SISTEMÁTICAS E ESTUDOS DE META-ANÁLISE

Genericamente, os estudos de síntese de evidência definem-se pela sua unidade de análise (trabalhos ou artigos de investigação primários) e pelos seus objectivos (análise e síntese da evidência)⁽¹³⁻¹⁵⁾. Os estudos de revisão ou revisões bibliográficas na sua forma tradicional são narrativas, geralmente escritas por especialistas da área temática, e que pretendem constituir sumários qualitativos da evidência relacionada como uma questão científica ou área particular do conhecimento. Tipicamente, estes estudos envolvem a aplicação de métodos informais e subjectivos de recolha e interpretação dos estudos primários⁽¹³⁾. As importantes limitações dos estudos de revisão tradicionais levaram à proposta de abordagens metodologicamente mais robustas e que minimizassem, dentro do possível, as fontes de possível enviesamento na pesquisa, selecção e avaliação dos estudos primários a incluir. Ao invés dos estudos de revisão tradicionais, as designadas revisões sistemáticas são estudos que incluem uma definição adequada e específica de uma questão de investigação; uma pesquisa de estudos primários completa, exhaustiva e descrita de forma explícita e reproduzível; uma selecção dos estudos obedecendo a critérios de elegibilidade claros e reproduzíveis; uma avaliação da qualidade dos estudos primários sistemática e baseada em critérios de qualidade explícitos, consensuais e reproduzíveis; e, por último, uma metodologia de síntese da evidência segundo um protocolo e critérios predefinidos e explícitos⁽¹³⁻²⁶⁾. Os estudos de meta-análise constituem a aplicação de um conjunto de metodologias quantitativas estatísticas que permitem agregar ou sumariar os resultados provenientes de um conjunto de estudos primários, de forma a gerar uma medida de sumário ou agregação^(20, 25, 26). Este tipo de estudos surge na sequência natural de uma revisão sistemática, sendo habitualmente a sua última fase. Revisões sistemáticas e estudos

de meta-análise não são sinónimos e, idealmente (mas não exclusivamente), todos os estudos de meta-análise deverão ser realizados como parte de uma revisão sistemática.

Neste contexto, torna-se evidente que as revisões sistemáticas e os estudos de meta-análise, quando adequadamente executados, são uma fonte importantíssima de evidência sobre uma determinada questão científica. É, assim, facilmente compreensível que lhes seja atribuído o primeiro lugar nas hierarquias de evidência^(2, 19, 27-31). Estes estudos são muito importantes do ponto de vista científico, pois ao colocarem como objectivos a síntese (qualitativa ou quantitativa) e a análise (por exemplo, através do estudo da heterogeneidade eventualmente presente e das variáveis que a justificam), de forma abrangente sistemática e explícita, da evidência relacionada com uma determinada questão, permitem uma análise e resposta à questão num nível superior e diferente daquele que pode ser obtido em cada um dos estudos primários incluídos. As revisões sistemáticas são ainda úteis na identificação de lacunas de conhecimento, na identificação de deficiências metodológicas nos estudos existentes e na formulação de recomendações para a investigação futura.

Tendo encontrado a revisão sistemática que pretendia, o desafio seguinte que se coloca ao pediatra do Luís será, então, definir e aplicar um conjunto de critérios que lhe permitam avaliar este artigo relativamente a três aspectos fundamentais (Tabela 1):

- 1) validade ou qualidade metodológica;
- 2) importância dos resultados;
- 3) aplicabilidade prática dos resultados.

(A) AVALIAÇÃO DA VALIDADE OU QUALIDADE METODOLÓGICA

Definem-se habitualmente os seguintes critérios para avaliação da validade ou qualidade metodológica de revisões sistemáticas e estudos de meta-análise, em particular no âmbito de questões sobre a eficácia de intervenções terapêuticas ou preventivas^(3,15,32):

1) A revisão sistemática tem um objectivo e uma questão clínica claramente definidos?

A adequada definição de uma questão clínica é fundamental neste tipo de estudos, sendo recomendado um processo de formalização das questões clínicas e objectivos da revisão sistemática, de forma a garantir

a sua correcção metodológica, facilitar o processo de pesquisa da evidência e facilitar o processo de definição dos critérios de selecção dos estudos primários.

No artigo de Khurana et al.⁽¹¹⁾ é possível verificar uma adequada definição da questão clínica e objectivos da revisão no último parágrafo da introdução.

(A) Avaliação da validade ou qualidade metodológica:

1. A revisão sistemática tem um objectivo e uma questão clínica claramente definidos?
2. Os métodos e recursos de pesquisa da evidência utilizados são adequados e completos?
3. Os critérios de selecção dos estudos primários são adequados e explicitamente apresentados?
4. É feita uma adequada descrição do processo de selecção dos artigos e uma avaliação da reprodutibilidade deste processo?
5. Existe uma adequada descrição dos métodos de extracção de dados dos estudos primários?
6. É feita uma adequada descrição dos métodos de avaliação da qualidade/validade dos estudos primários?
7. É feita uma descrição dos métodos aplicados na síntese qualitativa e quantitativa dos resultados dos estudos primários?
8. É apresentado um sumário qualitativo das características (ex: participantes, intervenções e variáveis de resultado) dos estudos primários incluídos?
9. É apresentado um sumário qualitativo da avaliação da qualidade/validade dos estudos primários incluídos?
10. É feita uma análise adequada do fenómeno de heterogeneidade e uma análise das fontes ou factores associados à essa mesma heterogeneidade (análise de subgrupos, meta-regressão, etc.)?
11. É feita uma avaliação adequada dos potenciais vieses de publicação?
12. É feita uma apresentação e adequada discussão das conclusões que é possível retirar a partir dos resultados apresentados?

(B) Avaliação da importância científica e prática dos resultados

13. Avaliação da magnitude e consequente importância científica, prática ou clínica dos resultados apresentados.
14. Avaliação da precisão das estimativas dos efeitos, medidas ou estatísticas apresentadas.

(C) Avaliação da aplicabilidade prática dos resultados

15. Serão os resultados da revisão sistemática generalizáveis para a população à qual o meu doente pertence?
16. No contexto onde me insiro, estarão as intervenções terapêuticas avaliadas disponíveis e serão estas aplicáveis na prática clínica?
17. Quais são os potenciais benefícios e malefícios das intervenções terapêuticas no meu doente em particular?
18. Quais são as opiniões, valores e expectativas do meu doente relativamente aos resultados clínicos esperados e à intervenção terapêutica que é proposta?

Tabela 1: Critérios de avaliação de revisões sistemáticas e/ou estudos de meta-análise relativamente a três aspectos fundamentais: (A) validade ou qualidade metodológica, (B) importância dos resultados e (C) aplicabilidade prática dos resultados.

2) Os métodos e recursos de pesquisa da evidência utilizados são adequados e completos?

Numa revisão sistemática o objectivo essencial será encontrar toda a evidência que responda à questão de investigação, tentando reduzir ao mínimo os chamados viéses de publicação, mas tentando simultaneamente minimizar a quantidade de artigos não relevantes. Deverão ser utilizados e descritos métodos de pesquisa de evidência que garantam, o melhor possível, terem sido encontrados todos os estudos primários relevantes e de forma a evitar os viéses de publicação. Idealmente deverão ser utilizadas várias estratégias complementares de pesquisa bibliográfica – pesquisa em várias bases de dados bibliográficas; pesquisa manual em revistas científicas seleccionadas, livros de resumos de congressos e encontros; pesquisa em listas de referências dos artigos encontrados; consulta de especialistas na matéria; etc.

No artigo de Khurana et al.⁽¹¹⁾ é possível verificar, no primeiro parágrafo da secção de materiais e métodos, a descrição dos recursos de pesquisa de evidência que foram aplicados. Apesar de estes serem relativamente completos, seria desejável que tivessem sido utilizadas outras bases de dados bibliográficas além da Medline, uma vez que a utilização de uma única base de dados tem demonstrado ser insuficiente neste tipo de estudos⁽³³⁾.

3) Os critérios de selecção dos estudos primários são adequados e explicitamente apresentados?

A selecção dos estudos primários que irão ser incluídos na revisão sistemática deverá obedecer a critérios claros, reprodutíveis e definidos de forma explícita. O objectivo será garantir a selecção de todos os estudos que respondem à questão de investigação e possuem qualidade metodológica aceitável, sendo esta selecção feita de forma não enviesada, isto é, não dependente de critérios subjectivos ou afectivos dos revisores, mas unicamente de critérios metodológicos e clínicos

explícitos. A definição dos critérios de selecção deverá ter em conta critérios metodológicos que garantam a especificidade e a qualidade dos estudos a incluir (população alvo, intervenções em estudo, variáveis de resultado, tipo de estudos) e critérios clínicos específicos da questão em análise. A definição dos critérios de selecção deverá ser parcimoniosa, tentando prevenir o enviesamento na selecção, por exemplo viéses de publicação, e tentando não excluir evidência potencialmente relevante. A este respeito, destaca-se a necessidade de evitar, dentro do possível, a criação de critérios de exclusão relacionados com a língua de publicação dos artigos pois existe evidência que demonstra a possibilidade de este tipo de critérios introduzirem importante enviesamento⁽³⁴⁻³⁸⁾.

No artigo de Khurana et al.⁽¹¹⁾ é possível verificar, na secção materiais e métodos, uma detalhada descrição dos critérios de selecção que foram aplicados. De realçar o facto de os autores terem decidido incluir ensaios clínicos aleatorizados e não-aleatorizados e com e sem grupo de controlo (placebo).

4) É feita uma adequada descrição do processo de selecção dos artigos e uma avaliação da reprodutibilidade deste processo?

O processo de selecção dos estudos a incluir na revisão contempla, pelo menos, duas fases. Na primeira fase, tendo à disposição a lista final de potenciais candidatos resultante da aplicação dos vários métodos de pesquisa, deverão ser avaliados os títulos e resumos de todos os artigos e aplicados os critérios de selecção (inclusão e exclusão) definidos.

Após a primeira fase de rastreio e exclusão de artigos, deverão ser encontradas as versões integrais de todos os artigos ainda não excluídos. À medida que os artigos em formato integral vão sendo obtidos, deverá ser feita a sua leitura e aplicados estritamente todos os critérios de selecção, de forma a tomar uma decisão final sobre a exclusão ou inclusão do artigo.

Tanto na primeira como na segunda fase, a selecção dos artigos deverá ser feita por pelo menos dois revisores de forma independente, devendo estes fazer um registo sistemático da sua decisão sobre a inclusão ou exclusão de cada artigo, assim como das razões pelas quais os artigos foram excluídos. No caso de não concordância entre os revisores deverão ser estabelecidos métodos de resolução de divergências.

No artigo de Khurana et al.⁽¹¹⁾ é possível verificar, na secção materiais e métodos, uma descrição adequada dos métodos de selecção dos estudos primários que foram implementados.

5) Existe uma adequada descrição dos métodos de extracção de dados dos estudos primários?

Depois da fase de selecção dos estudos, deverá fazer-se a análise cuidadosa dos artigos incluídos e a extracção de dados relevantes dos mesmos para posterior processamento e análise. Para a adequada concretização desta tarefa os revisores deverão previamente definir as variáveis relevantes a extrair dos estudos primários e construir um formulário ou aplicação padronizada de registo de extracção de dados. Esta tarefa deverá, também, ser realizada por pelo menos dois revisores, com um registo padronizado dos dados a extrair e usando métodos adequados de resolução de divergências (terceiro revisor ou consenso).

6) É feita uma adequada descrição dos métodos de avaliação da qualidade/validade dos estudos primários?

Uma etapa fundamental de qualquer revisão sistemática é a criteriosa avaliação da qualidade dos estudos primários incluídos. Deverá ser usado um conjunto de critérios relevantes e consensuais em função do tipo de questão de investigação e do tipo de estudos incluídos. A tarefa de definição dos critérios de qualidade a aplicar é fundamental, sendo, por isto, recomendada a utilização de listas de critérios de avaliação de qualidade previamente criadas e avaliadas e de preferência

internacionalmente aceites. A avaliação da qualidade dos estudos primários constitui um importante guia para a interpretação e enquadramento dos resultados da revisão, para a verificação de lacunas na evidência existente e para a sugestão de recomendações sobre investigação futura.

No artigo de Khurana et al.⁽¹¹⁾ é possível verificar, na secção materiais e métodos, uma descrição sumária dos critérios que foram aplicados para a avaliação da qualidade dos estudos primários incluídos e os procedimentos aplicados para a extracção de dados a partir dos estudos primários. Os critérios utilizados para a avaliação da qualidade dos estudos primários são, no entanto, muito limitados no seu âmbito e não são baseados em nenhum modelo internacionalmente aceite.

7) É feita uma descrição dos métodos aplicados na síntese qualitativa e quantitativa dos resultados dos estudos primários?

A apresentação dos resultados numa revisão sistemática geralmente começa por uma síntese qualitativa das características gerais dos estudos incluídos, das suas características metodológicas, critérios de qualidade e dos seus resultados. Ainda que não seja apropriado dar continuidade à síntese quantitativa dos resultados dos estudos primários (pela grande heterogeneidade entre os estudos, pela existência de um número muito limitado de estudos, etc.), a síntese qualitativa da evidência tem por si só um valor inestimável para os clínicos e investigadores.

Numa segunda fase serão feitas a análise e síntese quantitativas da evidência. Uma vez identificada a medida de efeito e extraídos os dados de cada estudo primário que permitem o seu cálculo, necessariamente associada a uma medida de precisão da estimativa (erro padrão ou intervalos de confiança), será possível representar globalmente os resultados quantitativos destes estudos. Posteriormente será possível calcular medidas de sumário ou agregação que são, antes de mais, resultado de um exercício de pondera-

ção. As medidas de sumário vão resultar da agregação das medidas de efeito dos vários estudos primários, mas considerando ponderações específicas. As distintas ponderações devem-se ao facto das próprias medidas, provenientes de estudos diferentes, serem diferentes quanto à precisão que apresentam (têm amostras de tamanho diferente, têm variabilidade diferente, etc.). Naturalmente, será expectável que, se um estudo tem um maior número de indivíduos analisados, o seu resultado tenha maior “peso” na altura do cálculo da medida de sumário do que os resultados de outros estudos mais pequenos. Genericamente, pode dizer-se que a ponderação introduzida vai ser directamente proporcional ao inverso da variância das estimativas provenientes de cada estudo primário.

A representação gráfica típica dos resultados dos estudos primários no contexto de uma revisão sistemática é feita através dos conhecidos “gráficos de floresta” (*forest plots*). Nestes gráficos são apresentadas, para cada estudo, as estimativas das medidas de efeito, representadas pelas caixas ou círculos de tamanhos variados (directamente proporcionais à precisão das estimativas de efeito dos estudos), juntamente com os respectivos intervalos de confiança (IC), representados pelas linhas horizontais em torno das caixas. Estes gráficos permitem ter uma noção global sobre os resultados de toda a evidência existente. Normalmente, mas não necessariamente, estes gráficos são acompanhados de uma medida de sumário ou agregação dos efeitos dos estudos primários, resultante da aplicação de metodologias de meta-análise (métodos de ponderação atrás referidos), e que é representada geralmente por um losango na parte inferior do gráfico.

No caso do artigo em avaliação de Khurana et al. verifica-se que a descrição qualitativa dos estudos primários incluídos é feita ao longo do texto da secção de resultados. A descrição quantitativa dos resultados dos estudos primários e as medidas de sumário dos mesmos, quando apropriado tendo em

conta a heterogeneidade presente, são apresentadas nas tabelas 1, 2 e 3 e nas figuras 2, 3 e 4. Deverá destacar-se que neste estudo são utilizadas como medidas de efeito as proporções de erradicação, assumindo-se desta forma que todos os grupos com tratamento activo são comparados com um grupo de controlo (placebo) que se assume ter uma proporção de erradicação de 0%. Esta metodologia e em particular a assumpção de que os grupos de controlo têm proporções de erradicação de 0%, não é a forma mais habitual de análise neste tipo de estudos, no entanto, os autores apresentam resultados empíricos que suportam e justificam esta assumpção no primeiro parágrafo da subsecção “Efficacy” da secção de resultados. De destacar, também, o facto de as figuras 2, 3 e 4 deste artigo serem *forest plots* com uma configuração que não é a mais habitual neste tipo de estudos, representando-se a magnitude das medidas de efeito no eixo vertical e as medidas de sumário como linhas horizontais e sem as respectivas medidas de precisão associadas.

8) É apresentado um sumário qualitativo das características (ex: participantes, intervenções e variáveis de resultado) dos estudos primários incluídos?

A adequada descrição das características específicas metodológicas e clínicas de cada um dos estudos primários incluídos na revisão é um aspecto fundamental que permite ao leitor ter uma noção global da natureza da evidência científica que foi incluída na revisão.

No caso do artigo em avaliação de Khurana et al. verifica-se que a descrição qualitativa dos estudos primários incluídos é feita ao longo do texto da secção de resultados.

9) É apresentado um sumário qualitativo da avaliação da qualidade/validade dos estudos primários incluídos?

Tal como atrás foi referido é fundamental enquadrar o sumário da evidência científica apresentada em função da sua qualidade metodológi-

ca. Neste sentido, uma adequada descrição dos resultados da aplicação dos critérios de qualidade previamente definidos torna-se um ponto fundamental da secção de resultados de qualquer revisão sistemática.

No artigo de Khurana et al. os resultados da aplicação dos critérios de avaliação da qualidade dos estudos primários são muito sumariamente referidos ao longo do texto da secção de resultados.

10) É feita uma análise adequada do fenómeno de heterogeneidade e uma análise das fontes ou factores associados à essa mesma heterogeneidade (análise de subgrupos, meta-regressão, etc.)?

O fenómeno da heterogeneidade refere-se à existência de grande variabilidade entre os resultados dos estudos primários, sendo esta superior àquela que seria esperada pelo simples efeito do acaso, isto é, dos erros aleatórios relacionados com a amostragem⁽³⁹⁾. O método mais comum no diagnóstico de heterogeneidade^(40,41) passa pela aplicação de estatísticas apropriadas e testes estatísticos de hipóteses a elas associados. As mais frequentemente usadas para a avaliação da heterogeneidade⁽³⁹⁻⁴¹⁾ são a estatística Q de Cochran, a estatística I^2 e a estatística H^2 . A presença da heterogeneidade levanta preocupações quanto à interpretação das medidas de sumário, sendo, por exemplo, necessário adequar os métodos de análise estatística aplicados (ex: utilização do chamado modelo de efeitos aleatórios em alternativa ao tradicional modelo de efeitos fixos). Será importante ter em atenção que a heterogeneidade poderá dever-se a características metodológicas e clínicas dos próprios estudos ou a reais diferenças entre as estimativas de efeito nos vários contextos. Os métodos mais comumente utilizados para explorar a heterogeneidade encontrada são^(39,42,43):

- ♦ A procura de subgrupos em que exista homogeneidade dos efeitos – análise de subgrupos;

- ♦ A aplicação de métodos gráficos;
- ♦ A aplicação de métodos de meta-regressão.

No caso do artigo em avaliação de Khurana et al. foi feita uma análise bastante exaustiva do fenómeno de heterogeneidade para cada um dos tratamentos activos analisados (a análise de heterogeneidade foi limitada a tratamentos para os quais existiam dados provenientes de pelo menos 4 estudos diferentes). A verificação da existência de heterogeneidade foi associada a uma metodologia adequada de análise das fontes de heterogeneidade – a meta-regressão. Ao longo do texto da secção de resultados, nas tabelas 1, 2 e 3 e nas figuras 2, 3 e 4 é possível observar os resultados da análise de heterogeneidade e dos modelos de meta-regressão construídos para tentar explicar as causas da heterogeneidade quando esta era detectada. Esta metodologia de análise e avaliação das fontes de heterogeneidade é um ponto bastante forte deste estudo.

11) É feita uma avaliação adequada dos potenciais viéses de publicação?

Um outro elemento crítico na execução de uma revisão sistemática é a avaliação dos chamados viéses de publicação. Os viéses de publicação são um tipo de erro sistemático particular que se enquadra num conjunto mais amplo de viéses relacionados com a divulgação dos trabalhos científicos. Este tipo de viéses tem origens diversas e ocorre quando estudos que apresentam resultados estatisticamente significativos (“positivos”) são:

- 1) com maior probabilidade submetidos para publicação pelos autores e/ou aceites para publicação pelas revistas científicas (viéses de publicação);
- 2) mais frequentemente publicados em inglês (viéses de língua);
- 3) publicados mais rapidamente (viéses relacionados com o desfaseamento temporal);
- 4) citados com muita maior frequência (viéses de citação)^(20,22).

Deverá existir um especial cuidado com as metodologias de pesquisa de evidência e selecção dos estudos, de forma a salvaguardar, o melhor possível, o controlo deste tipo de viéses. Além disto, dever-se-ão aplicar métodos adequados de avaliação da presença de viéses de publicação. Para isto é frequente a aplicação de métodos gráficos, por exemplo, os gráficos de funil (*funnel plots*), ou testes estatísticos de hipóteses, por exemplo, o teste de Egger^(20,22). A forma mais típica de análise de viéses de publicação, constitui a verificação de assimetrias nos *funnel plots* (gráficos que apresentam as medidas de efeito de cada estudo em função da precisão dessas mesmas estimativas).

No artigo de Khurana et al. foi feita uma adequada avaliação dos potenciais viéses de publicação existentes, sendo apresentado na figura 1 do artigo um *funnel plot* representativo desta análise para um subgrupo específico de estudos.

12) É feita uma apresentação e adequada discussão das conclusões que é possível retirar a partir dos resultados apresentados?

Após a concretização das fases de pesquisa, selecção, avaliação e análise da evidência disponível deverá ser feita uma adequada interpretação e discussão dos resultados encontrados e dever-se-á salientar a importância clínica e social dos achados. Deverá ainda ser feita a descrição e discussão das limitações dos estudos primários incluídos e as limitações do trabalho de revisão sistemática e meta-análise realizado. A discussão das limitações permitirá uma adequada avaliação da importância e significado das conclusões de uma revisão.

No artigo de Khurana et al. é apresentada uma adequada discussão e enquadramento dos resultados encontrados e são discutidas, também, as limitações dos estudos primários e da própria revisão sistemática, dando especial ênfase ao problema dos factores mais importantes na explicação

da heterogeneidade encontrada nos resultados dos vários estudos primários (local geográfico onde o estudo foi realizado, duração do tratamento e o método de confirmação da erradicação da infecção).

(B) AVALIAÇÃO DA IMPORTÂNCIA CIENTÍFICA E PRÁTICA DOS RESULTADOS

A avaliação da importância dos resultados passa pela adequada interpretação e contextualização das medidas e estatísticas aplicadas na apresentação dos mesmos. Genericamente, a avaliação dos resultados deverá considerar sempre dois aspectos essenciais^(3, 44):

13) Avaliação da magnitude e consequente importância científica, prática ou clínica dos resultados.

Este ponto implica a avaliação da magnitude dos efeitos, medidas ou estatísticas apresentadas, para cada um dos estudos primários incluídos e medidas de sumário, a sua adequada interpretação e a sua devida contextualização clínica.

14) Avaliação da precisão das estimativas dos efeitos, medidas ou estatísticas apresentadas.

Este ponto implica a verificação dos intervalos de confiança ou outras medidas de precisão das estimativas de efeito de cada um dos estudos primários incluídos e das medidas de sumário dos estudos primários.

No caso do artigo em avaliação de Khurana et al. é possível observar as medidas de efeito e as medidas de sumário e respectivas medidas de precisão das estimativas (intervalos de confiança de 95% – IC 95%) para os vários tratamentos activos analisados ao longo da secção de resultados, nas tabelas 1, 2 e 3 e nas figuras 2, 3 e 4. Os tratamentos activos que apresentaram maiores proporções de erradicação da infecção pelo *H. pylori* são:

- a) tratamento duplo com amoxicilina e um nitroimidazol (ex: metronidazol), 2 a 6 semanas (proporção

de erradicação de 83,6%, com IC 95% 79,8% – 86,7%);

- b) tratamento triplo com claritromicina, amoxicilina e um inibidor da bomba de prótons, 1 a 2 semanas (80,2%, com IC 95% 76,4% – 84,0%);
- c) tratamento triplo com um macrólido, um nitroimidazol e um inibidor da bomba de prótons, 2 semanas (89,0%, com IC 95% 80,3% – 97,5%);
- d) tratamento triplo com bismuto, amoxicilina e metronidazol, mais de 2 semanas (90,1%, com IC 95% 85,2% – 94,9%).

(C) AVALIAÇÃO DA APLICABILIDADE PRÁTICA DA EVIDÊNCIA

A última questão a ser abordada no processo de avaliação crítica da evidência será a questão da aplicabilidade prática da evidência científica encontrada. O objectivo do profissional de saúde será, na maior parte dos casos, a eventual aplicação da evidência científica aos seus problemas clínicos e aos seus doentes, logo, a avaliação da aplicabilidade prática é uma questão fundamental neste contexto^(3, 44, 45).

Os critérios fundamentais para avaliação da aplicabilidade de evidência científica, no âmbito de estudos de síntese que dão resposta a questões sobre eficácia de intervenções terapêuticas ou preventivas, são os seguintes:

15) Serão os resultados da revisão sistemática generalizáveis para a população à qual o meu doente pertence?

16) No contexto onde me insiro, estarão as intervenções terapêuticas avaliadas disponíveis e serão estas aplicáveis na prática clínica?

17) Quais são os potenciais benefícios e malefícios das intervenções terapêuticas no meu doente em particular?

18) Quais são as opiniões, valores e expectativas do meu doente

relativamente aos resultados clínicos esperados e à intervenção terapêutica proposta?

A avaliação da aplicabilidade da evidência científica deverá, idealmente, contemplar três aspectos essenciais – questões biológicas, questões socioeconómicas e questões epidemiológicas⁽⁴⁵⁾. O objectivo fundamental desta avaliação será o adequado enquadramento da evidência científica, dadas as características específicas do profissional de saúde, do contexto da sua prática clínica e dos seus doentes.

No cenário clínico que tem vindo a ser desenvolvido e que tem por base a avaliação do artigo de Khurana et al. deverá destacar-se a importante discussão que é feita pelos autores relativamente a alguns aspectos que poderão ser relevantes no que toca à generalização dos resultados desta revisão sistemática, nomeadamente a heterogeneidade relacionada com o local geográfico de realização dos estudos, que os autores pensam estar relacionada com as diferenças entre as populações relativamente à frequência das resistências ao metronidazol. De especial relevo é também a discussão de factores determinantes para o sucesso da terapêutica, nomeadamente a duração adequada do tratamento e a frequência de reacções adversas medicamentosas com cada um dos tratamentos comparados.

CONCLUSÃO

As revisões sistemáticas e os estudos de meta-análise são considerados, habitualmente, o mais alto nível de evidência na resposta a qualquer questão de investigação. No entanto, como qualquer fonte primária de evidência, uma revisão sistemática e estudo de meta-análise só constitui o mais alto nível de evidência se for adequadamente concretizada, redigida, publicada e de preferência aplicada. Uma revisão sistemática deverá conter uma avaliação exaustiva e completa da literatura sobre uma determinada questão de investigação, através de um processo de pesquisa, selecção, análise e sín-

tese da evidência científica seguindo uma metodologia sistemática, explícita e reproduzível. Além disto deverá conter uma adequada apresentação, interpretação e contextualização da evidência existente, com especial ênfase nas limitações, quer dos estudos primários quer do processo de revisão. Os clínicos e investigadores fazem um uso cada vez mais frequente deste tipo de estudos, quer por razões de ordem prática e aplicabilidade clínica, quer por razões científicas. Neste sentido, e porque muitos de nós seremos criadores ou utilizadores de revisões sistemáticas e estudos de meta-análise, é importante dominar os fundamentos conceptuais, metodológicos e operacionais deste tipo de estudos e sermos capazes de fazer a sua análise crítica.

O pediatra assistente do Luís acabou por recomendar a terapêutica de erradicação da infecção por *H. pylori*, tendo apoiado a sua decisão nos resultados do artigo de Khurana et al. A opção final será entre um tratamento duplo ou triplo (uma vez que, ao contrário do que acontece com os adultos, nas crianças a terapêutica dupla com amoxicilina e metronidazol parece ser tão eficaz quanto as terapêuticas triplas), equacionando a associação de um inibidor da bomba de prótons, e com uma duração de tratamento entre 1 e 2 semanas (atendendo a que em muitos casos os regimes de 1 semana são suficientes).

No próximo número desta série dedicada à pediatria baseada na evidência dar-se-á continuidade à apresentação de exemplos práticos de aplicação dos conceitos e métodos abordados nos artigos anteriores desta rubrica.

CRITICAL APPRAISAL AND PRACTICAL IMPLEMENTATION OF SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSIS

ABSTRACT

Evidence Based Medicine (EBM) is generally defined as the conscientious, explicit and judicious use of current best evidence in making decisions

about the care of individual patients. In this section devoted to Evidence Based Paediatrics a thorough discussion on the conceptual, methodological and operational issues related to the practice of EBM in the field of Paediatrics has been presented. In the present article a practical example is developed allowing the application of concepts, methods and competencies covered in previous articles and specifically devoted to the critical appraisal and practical implementation of systematic reviews and meta-analysis. A clinical scenario is explored where the evidence about the efficacy of therapeutic interventions for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children needs to be analysed and a systematic approach is used based on three main aspects: (1) assessment of validity and methodological quality of the systematic review; (2) assessment of scientific and practical impact of its results and (3) assessment of applicability of its results.

Key-words: Evidence based medicine, eradication therapy, *Helicobacter pylori*, meta-analysis, systematic reviews.

Nascer e Crescer 2008; 17(4): 253-261

BIBLIOGRAFIA

1. Azevedo LF, Costa Pereira A: Pediatria Baseada na Evidência. Nascer e Crescer Revista do Hospital de Crianças Maria Pia 2007; 16:29-31.
2. Group E-BMW: Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama* 1992, 268:2420-2425.
3. Sackett DL, Richardson W.S., Rosenberg W., Haynes R.B.: Evidence Based Medicine. London, U.K.: Churchill-Livingstone; 1997.
4. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS: Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Bmj* 1996, 312:71-72.
5. Azevedo LF, Costa Pereira A: Pediatria Baseada na Evidência - For-

mulação de questões e pesquisa bibliográfica. Nascer e Crescer Revista do Hospital de Crianças Maria Pia 2007, 16:135-140.

6. Azevedo LF, Costa Pereira A: Pediatria Baseada na Evidência - Avaliação Crítica e Implementação Prática da Evidência. Nascer e Crescer Revista do Hospital de Crianças Maria Pia 2008, 17:30-36.
7. Bourke B, Ceponis P, Chiba N, Czinn S, Ferraro R, Fischbach L, Gold B, Hyunh H, Jacobson K, Jones NL, et al: Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference: Update on the approach to Helicobacter pylori infection in children and adolescents-an evidence-based evaluation. *Can J Gastroenterol* 2005, 19:399-408.
8. Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassall E, Macarthur C, Snyder J, Sherman PM: Helicobacter pylori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000, 31:490-497.
9. Oderda G, Osello R: (European guidelines for Helicobacter pylori infection in children. European Society of Pediatric Gastroenterology). *Minerva Pediatr* 2000, 52:119-127.
10. Sherman P, Hassall E, Hunt RH, Fallone CA, Veldhuyzen Van Zanten S, Thomson AB: Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference on the Approach to Helicobacter pylori Infection in Children and Adolescents. *Can J Gastroenterol* 1999, 13:553-559.
11. Khurana R, Fischbach L, Chiba N, SV VANZ, Sherman PM, George BA, Goodman KJ, Gold BD: Meta-analysis: Helicobacter pylori eradication treatment efficacy in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 25:523-536.
12. Oderda G, Rapa A, Bona G: A systematic review of Helicobacter pylori eradication treatment schedules in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2000, 14 Suppl 3:59-66.
13. McAlister FA, Clark HD, van Walraven C, Straus SE, Lawson FM, Moher D, Mulrow CD: The medi-

- cal review article revisited: has the science improved? *Ann Intern Med* 1999, 131:947-951.
14. Mulrow CD: The medical review article: state of the science. *Ann Intern Med* 1987, 106:485-488.
15. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH: Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama* 1994, 272:1367-1371.
16. Chalmers I: The Cochrane collaboration: preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *Ann N Y Acad Sci* 1993, 703:156-163; discussion 163-155.
17. Chalmers I, Altman D: Systematic reviews. London: BMJ Publishing Group; 1995.
18. Cochrane AL: Effectiveness and efficiency; random reflections on health services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust; 1972.
19. CRD: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness. CRD.s guidance for carrying out or commissioning reviews. York, UK; CRD 4 (2nd), March 2001. .
20. Egger M, Smith G, Altman D: Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context. London: BMJ Publishing Group; 2001.
21. Glasziou P: Systematic reviews in health care : a practical guide. Cambridge, U.K. ; New York: Cambridge University Press; 2001.
22. Higgins J, Green S: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.6 (updated September 2006). 2006.
23. Mulrow CD, Cook D: Systematic reviews : synthesis of best evidence for health care decisions. Philadelphia, Pa.: American College of Physicians; 1998.
24. NHMRC: (National Health and Medical Research Council) How to review the evidence: systematic identification and review of the scientific literature. . Canberra: NHMRC; 1999.
25. Petitti DB: Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis : methods for quantitative synthesis in medicine. 2nd edn. New York: Oxford University Press; 2000.
26. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F: Methods for meta-analysis in medical research. Chichester ; New York: J. Wiley; 2000.
27. Ball C, Sackett D, Phillips B, Haynes B, Straus S: Levels of evidence and grades of recommendations. EBM (Web site of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine); 2004.
28. Fletcher RH, Fletcher SW: Clinical epidemiology : the essentials. 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
29. Greenhalgh T: How to read a paper : the basics of evidence-based medicine. 3rd edn. Malden, Mass.: BMJ Books/Blackwell Pub.; 2006.
30. Rennie D: Users' guides to the medical literature : a manual for evidence-based clinical practice. 2nd edn. McGraw-Hill Medical: New York; 2008.
31. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB: Evidence-based medicine : how to practice and teach EBM 2nd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.
32. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF: Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999, 354:1896-1900.
33. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Homik J, Dorgan M, Ramos-Remus C: Identifying clinical trials in the medical literature with electronic databases: MEDLINE alone is not enough. *Control Clin Trials* 2000, 21:476-487.
34. Egger M, Zellweger-Zahner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G: Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet* 1997, 350:326-329.
35. Gregoire G, Derderian F, Le Lorier J: Selecting the language of the publications included in a meta-analysis: is there a Tower of Babel bias? *J Clin Epidemiol* 1995, 48:159-163.
36. Moher D, Fortin P, Jadad AR, Juni P, Klassen T, Le Lorier J, Liberati A, Linde K, Penna A: Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet* 1996, 347:363-366.
37. Moher D, Pham B, Klassen TP, Schulz KF, Berlin JA, Jadad AR, Liberati A: What contributions do languages other than English make on the results of meta-analyses? *J Clin Epidemiol* 2000, 53:964-972.
38. Vickers A, Goyal N, Harland R, Rees R: Do certain countries produce only positive results? A systematic review of controlled trials. *Control Clin Trials* 1998, 19:159-166.
39. Glasziou PP, Sanders SL: Investigating causes of heterogeneity in systematic reviews. *Stat Med* 2002, 21:1503-1511.
40. Higgins JP, Thompson SG: Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002, 21:1539-1558.
41. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG: Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj* 2003, 327:557-560.
42. Thompson SG, Higgins JP: How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med* 2002, 21:1559-1573.
43. Thompson SG, Sharp SJ: Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. *Stat Med* 1999, 18:2693-2708.
44. Guyatt G: Users' guides to the medical literature : essentials of evidence-based clinical practice. 2nd edn. New York McGraw-Hill Medical; 2008.
45. Dans AL, Dans LF, Guyatt GH, Richardson S: Users' guides to the medical literature: XIV. How to decide on the applicability of clinical trial results to your patient. Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama* 1998, 279:545-549.