



## **Revisões sistemáticas e metanálise**

**Prof. Fredi Alexander Diaz Quijano**  
**Departamento Epidemiologia**

### **Revisões sistemáticas**

Identificação de estudos já concluídos que  
abordaram uma questão de pesquisa  
e  
avaliação dos resultados para se chegar a  
conclusões sobre um corpo de conhecimentos.

## **Revisões sistemáticas**

Usam uma abordagem bem-definida e uniforme para:

- Identificar todos os estudos relevantes.
- Mostrar os resultados dos estudos elegíveis.
- Quando apropriado, calcular estimativa-sumário.

## **Metanálise**

Métodos estatísticos usados em Revisões sistemáticas para:

- Cálculo das estimativas-sumário de efeito e variância.
- Avaliar a heterogeneidade.
- Avaliar o viés de publicação.

## **Elementos da Revisão Sistemática**

1. Questão de pesquisa clara
2. Identificação abrangente e não-enviesada dos estudos
3. Definição de critérios de inclusão e exclusão
4. Extração uniforme e sem viés das características e dos achados de cada estudo
5. Apresentação clara e uniforme dos dados de estudos individuais.

## **Questão de pesquisa clara**

Em indivíduos admitidos em uma UTI com angina instável, o tratamento com aspirina mais heparina endovenosa, reduz o risco de infarto e morte durante hospitalização, quando comparado ao tratamento apenas com aspirina?

## Questão de pesquisa clara

População

**Em indivíduos admitidos em uma UTI com angina instável,**

Intervenção

**o tratamento com aspirina mais heparina endovenosa,**

Desfecho

**reduz o risco de infarto e morte durante hospitalização,**

Grupo de Comparação

**quando comparado ao tratamento apenas com aspirina?**

## Identificação dos estudos

### Termos de Busca:

*unstable angina AND aspirin AND intravenous  
heparin AND ((heart attack) or (death))*

As buscas devem incluir várias bases eletrônicas: MEDLINE, EMBASE, Cochrane, etc

## Identificação dos estudos

pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=unstable+angina+AND+aspirin+AND+intravenous+heparin+AND+%28heart+attack%29+or+%28death%29...

National Library of Medicine  
National Center for Biotechnology Information

PubMed.gov

unstable angina AND aspirin AND intravenous heparin AND ((heart attack) o X Search

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sorted by: Most recent Display options

MY NCBI FILTERS 138 results

RESULTS BY YEAR

TEXT AVAILABILITY

Abstract  
 Free full text  
 Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

Associated data

ARTICLE TYPE

Books and Documents  
 Clinical Trial  
 Meta-Analysis

New and emerging anticoagulant therapy for atrial fibrillation and acute coronary syndrome.

1  
Cite Davis EM, Packard KA, Knezevich JT, Campbell JA. Pharmacotherapy. 2011 Oct;31(10):975-1016. doi: 10.1592/phco.31.10.975. PMID: 21950643 Review.

Share Abstract Thrombosis is an underlying cause of many cardiovascular disorders, and generation of thrombi in the arterial circulation can lead to **unstable angina**, **myocardial infarction**, or ischemic stroke. Antithrombotic therapy is widely used, with prove ...

Non ST-elevation acute coronary syndrome.

2  
Cite Sarkees ML, Bavy AA. BMJ Clin Evid. 2010 Nov 15;2010:0209. PMID: 21406132 Free PMC article. Review.

Share INTRODUCTION: Non ST-elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS, here defined as **unstable angina** and non ST-elevation MI) is characterised by episodes of chest pain at rest or with minimal exertion, which increase in frequency or severity, often with dynamic ECG ch ...

Acute coronary syndrome (**unstable angina** and non-ST elevation MI).

3  
Cite Sarkees ML, Bavy AA. BMJ Clin Evid. 2009 Jan 13;2009:0209. PMID: 19445778 Free PMC article. Review.

Share INTRODUCTION: In people with acute coronary syndrome (ACS) the incidence of serious adverse outcomes (such as **death**, acute **myocardial infarction** [MI], or refractory **angina** requiring emergency

## Critérios de inclusão e exclusão dos estudos

Procuram garantir a validade da revisão. Se possível, estabelecidos *a priori*

Tipicamente, referem-se a:

- População
- Doença ou condição de interesse
- Intervenção
- Grupos controle
- Características do desenho (cegamento, perdas máximas, duração do seguimento).

## **Elementos da Revisão Sistemática**

1. Questão de pesquisa clara
2. Identificação abrangente e não-enviesada dos estudos
3. Definição de critérios de inclusão e exclusão
- 4. Extração uniforme e sem viés das características e dos achados de cada estudo**
5. Apresentação clara e uniforme dos dados de estudos individuais.

## **Elementos da Revisão Sistemática**

1. Questão de pesquisa clara
2. Identificação abrangente e não-enviesada dos estudos
3. Definição de critérios de inclusão e exclusão
4. Extração uniforme e sem viés das características e dos achados de cada estudo
- 5. Apresentação clara e uniforme dos dados de estudos individuais.**

## Guidelines and Guidance

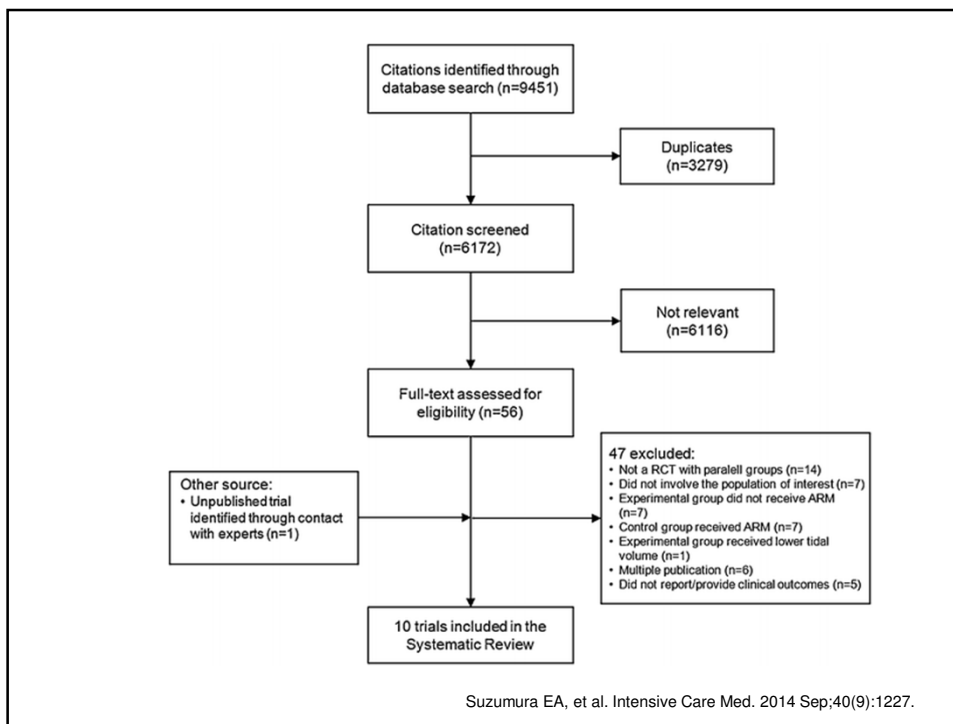
## Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement

David Moher<sup>1,2\*</sup>, Alessandro Liberati<sup>3,4</sup>, Jennifer Tetzlaff<sup>1</sup>, Douglas G. Altman<sup>5</sup>, The PRISMA Group<sup>†</sup>

**1** Ottawa Methods Centre, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Ontario, Canada, **2** Department of Epidemiology and Community Medicine, Faculty of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada, **3** Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy, **4** Centro Cochrane Italiano, Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy, **5** Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable>

Section/Topic	#	Checklist Item	Reported on Page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria; participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I <sup>2</sup> ) for each meta-analysis.	
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome-level assessment (see Item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each	

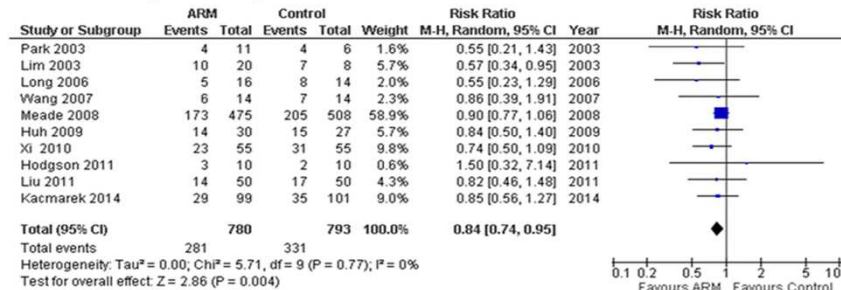
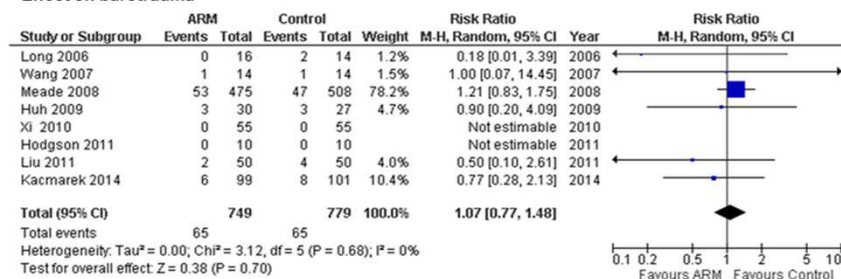


First author/year	Eligibility	Group	Number of patients	Type of ARM	Method to adjust PEEP
Lim/2003 [27]	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 mmHg for <7 days	ARM	20	Stepwise increase of PEEP (from 10 to 30 cmH <sub>2</sub> O) with a ...	PEEP set at 15 cmH <sub>2</sub> O for all patients
		Control	8	NA	Similar to experimental group
Park/2003 [28]	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 mmHg for <2 days	ARM	11	CPAP 30–35 cmH <sub>2</sub> O for 30 s, twice daily	PEEP was set before ARM performing stepwise increase from 8 to 15 cmH <sub>2</sub> O (in increments of 2 cmH <sub>2</sub> O) and set based ...
		Control	6	NA	Similar to experimental group
Long/2006 [29]	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 mmHg for <24 h	ARM	16	Not stated	PEEP was set daily based on P–V curve variation
		Control	14	NA	According to ARDSNet high PEEP table <sup>b</sup>
Wang/2007 [30]	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 mmHg	ARM	14	CPAP 35 cmH <sub>2</sub> O for 35 s after suctioning	According to ARDSNet table <sup>c</sup>
		Control	14	NA	According to ARDSNet table <sup>c</sup>

Suzumura EA, et al. Intensive Care Med. 2014 Sep;40(9):1227.



Suzumura EA, et al. Intensive Care Med. 2014 Sep;40(9):1227.

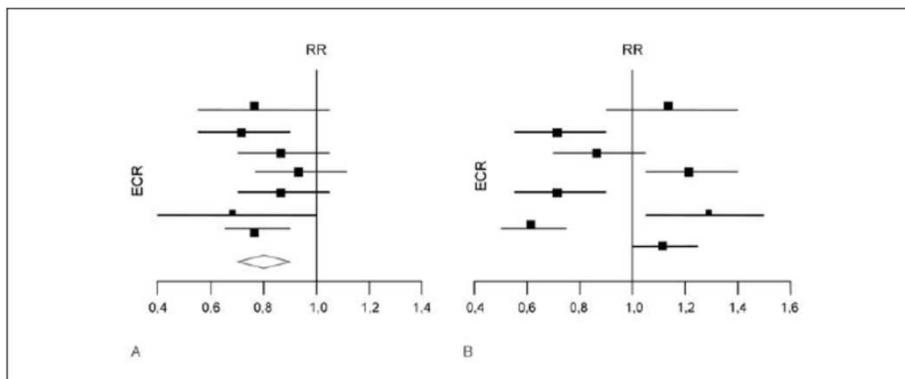
**Effect on in-hospital mortality****Effect on barotrauma****Effect on severe hypoxemia requiring rescue therapies**

## Elementos da Revisão Sistemática

(Metanálise)

6. Avaliação da heterogeneidade dos achados dos estudos individuais.
7. Quando apropriado, cálculo de estimativa-sumário do efeito e do Intervalo de confiança.
8. Avaliação do potencial viés de publicação.
9. Análise de subgrupo e de sensibilidade.

## Avaliação do heterogeneidade dos estudos



**FIGURA 2.** Apresentação gráfica de ensaios clínicos randomizados (ECR) homogêneos (a esquerda) e heterogêneos (a direita). RR = risco relativo.

## Estimativa sumário e Intervalo de confiança

### Effect on in-hospital mortality

Study or Subgroup	ARM		Control		Weight	Risk Ratio		Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI			
Park 2003	4	11	4	6	1.6%	0.55	[0.21, 1.43]	2003	
Lim 2003	10	20	7	8	5.7%	0.57	[0.34, 0.95]	2003	
Long 2006	5	16	8	14	2.0%	0.55	[0.23, 1.29]	2006	
Wang 2007	6	14	7	14	2.3%	0.86	[0.39, 1.91]	2007	
Meade 2008	173	475	205	508	58.9%	0.90	[0.77, 1.06]	2008	
Huh 2009	14	30	15	27	5.7%	0.84	[0.50, 1.40]	2009	
Xi 2010	23	55	31	55	9.8%	0.74	[0.50, 1.09]	2010	
Hodgson 2011	3	10	2	10	0.6%	1.50	[0.32, 7.14]	2011	
Liu 2011	14	50	17	50	4.3%	0.82	[0.46, 1.48]	2011	
Kacmarek 2014	29	99	35	101	9.0%	0.85	[0.56, 1.27]	2014	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>780</b>		<b>793</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.84</b>	<b>[0.74, 0.95]</b>		
Total events	281		331						
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 5.71, df = 9 (P = 0.77); I <sup>2</sup> = 0%									
Test for overall effect: Z = 2.86 (P = 0.004)									

Suzumura EA, et al. Intensive Care Med. 2014 Sep;40(9):1227.

## Estimativa sumário e Intervalo de confiança

Efeito Global (Fixo): 
$$\hat{\theta} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i \hat{\theta}_i}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

$$w_i = \frac{1}{Var(\hat{\theta}_i)}$$

$$Var(\hat{\theta}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

## Estimativa sumário e Intervalo de confiança

Se a medida de efeito é o RR, então,

$$\theta_i = \text{Logaritmo natural do RR}$$

$$Var(\theta_i) = \frac{1}{a} + \frac{1}{c} - \frac{1}{a+b} - \frac{1}{c+d}$$

	Evento	Nao Evento	
Expostos	a	b	a+b
Não Expostos	c	d	c+d
	a+c	b+d	n

## Estimativa sumário e Intervalo de confiança

Efeito Global (Fixo): 
$$\hat{\theta} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i \hat{\theta}_i}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

$$w_i = \frac{1}{Var(\hat{\theta}_i)}$$

$$Var(\hat{\theta}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

Suzumura EA, et al. Intensive Care Med. 2014 Sep;40(9):1227.

### Effect on in-hospital mortality

Study or Subgroup	ARM		Control		Weight	Risk Ratio		Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI				
Park 2003	4	11	4	6	1.6%	0.55	[0.21, 1.43]	2003		
Lim 2003	10	20	7	8	5.7%	0.57	[0.34, 0.95]	2003		
Long 2006	5	16	8	14	2.0%	0.55	[0.23, 1.29]	2006		
Wang 2007	6	14	7	14	2.3%	0.86	[0.39, 1.91]	2007		
Meade 2008	173	475	205	508	58.9%	0.90	[0.77, 1.06]	2008		
Huh 2009	14	30	15	27	5.7%	0.84	[0.50, 1.40]	2009		
Xi 2010	23	55	31	55	9.8%	0.74	[0.50, 1.09]	2010		
Hodgson 2011	3	10	2	10	0.6%	1.50	[0.32, 7.14]	2011		
Liu 2011	14	50	17	50	4.3%	0.82	[0.46, 1.48]	2011		
Kacmarek 2014	29	99	35	101	9.0%	0.85	[0.56, 1.27]	2014		
<b>Total (95% CI)</b>		<b>780</b>		<b>793</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.84</b>	<b>[0.74, 0.95]</b>			
Total events		281	331							
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 5.71, df = 9 (P = 0.77); I <sup>2</sup> = 0%										
Test for overall effect: Z = 2.86 (P = 0.004)										

### Effect on barotrauma

Study or Subgroup	ARM		Control		Weight	Risk Ratio		Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI			
Long 2006	0	16	2	14	1.2%	0.18	[0.01, 3.39]	2006	
Wang 2007	1	14	1	14	1.5%	1.00	[0.07, 14.45]	2007	
Meade 2008	53	475	47	508	78.2%	1.21	[0.83, 1.75]	2008	
Huh 2009	3	30	3	27	4.7%	0.90	[0.20, 4.09]	2009	
Xi 2010	0	55	0	55		Not estimable		2010	
Hodgson 2011	0	10	0	10		Not estimable		2011	
Liu 2011	2	50	4	50	4.0%	0.50	[0.10, 2.61]	2011	
Kacmarek 2014	6	99	8	101	10.4%	0.77	[0.28, 2.13]	2014	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>749</b>		<b>779</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.07</b>	<b>[0.77, 1.48]</b>		
Total events		65	65						
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 3.12, df = 5 (P = 0.68); I <sup>2</sup> = 0%									
Test for overall effect: Z = 0.38 (P = 0.70)									

### Effect on severe hypoxemia requiring rescue therapies

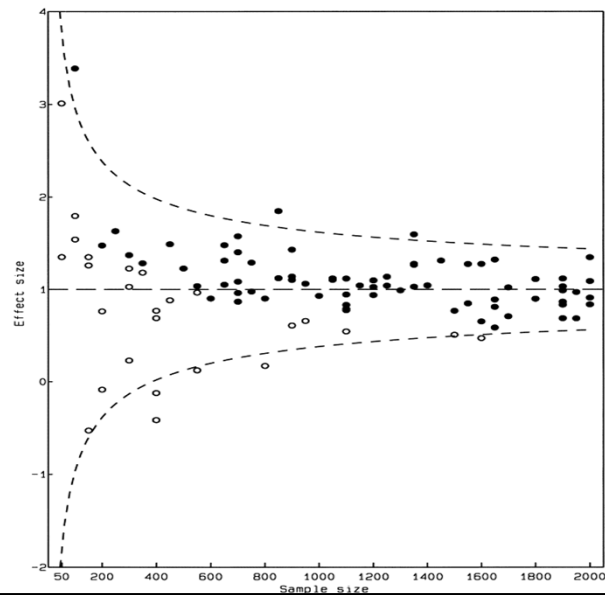
## Avaliação do viés de publicação



## Avaliação do viés de publicação



## Avaliação do viés de publicação

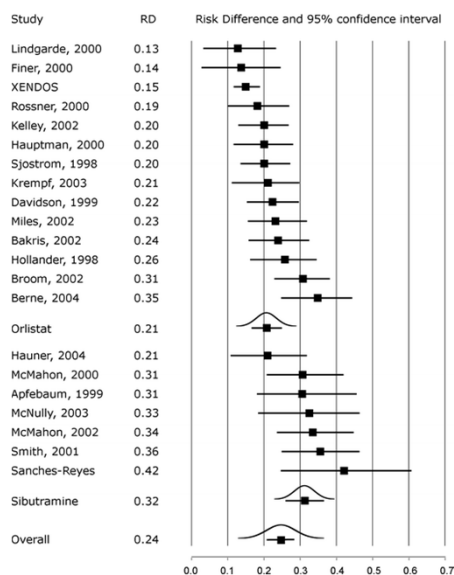


## Elementos da Revisão Sistemática

(Metanálise)

6. Avaliação da heterogeneidade dos achados dos estudos individuais.
7. Quando apropriado, cálculo de estimativa-sumário do efeito e do Intervalo de confiança.
8. Avaliação do potencial viés de publicação.
9. Análise de subgrupos e de sensibilidade.

## Análise de subgrupos



## Análise de sensibilidade.

Avaliação da influência de cada um dos estudos nos resultados.

Replicar a meta-análise excluindo em cada passo um dos estudos incluídos na revisão.

Resultados semelhantes em direção, magnitude do efeito e em significância estatística, indicam um resultado robusto.

Este processo pode ser repetido eliminando vários estudos (Ex, aqueles de pior qualidade, não publicado, etc.) para determinar a sua possível influência nos resultados.

## Revisão Sistemática

### Importante:

As **características** e os **achados** de estudos individuais devem ser apresentados claramente, permitindo que o leitor forme opiniões que não dependam das estatísticas sumário.

A maior **limitação** da Revisão Sistemática é que a confiabilidade dos resultados é limitada pela qualidade dos estudos incluídos.

### Leituras e links:

- Grady D & Hearst N. Usando Bases de Dados Existentes. Em: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG & Newman TB. **Delineando a Pesquisa Clínica – Uma abordagem epidemiológica**. 3ª Ed. 2008. Cap. 13. p. **231-240**.
- Pabalan N, Jarjanazi H, Steiner T S. **Meta-analysis in microbiology**. Indian J Med Microbiol 2014;32:229-35
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: **The PRISMA Statement**. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
- <https://www.coursera.org/learn/revisao-sistemica>
- <https://www.coursera.org/learn/systematic-review>