



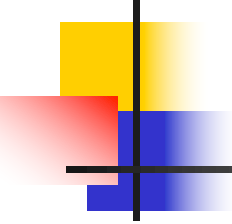
Revisão Sistemática e Meta-Análise

Bernardo Lessa Horta



Tópicos

- Definições
- Diferenças entre revisão sistemática e revisão narrativa
- Etapas de uma revisão
- Preparação do protocolo
- Registro do protocolo
- Guidelines para publicação

- 
-
- É essencial resumir o conhecimento
 - Decisão clínica
 - Planejamento e administração
 - Definição de políticas e programas a serem implementados
 - Definição de novas estratégias de pesquisa



Decisão clínica

- Qual o melhor tratamento para um paciente que deseja parar de fumar ?
 - Qual é a eficácia dos adesivos de nicotina ?
 - Stead et al – Cochrane Database
 - Identificaram 132 estudos
 - Abstinência – 1,58 (1,50 – 1,66) em indivíduos que receberam qualquer tipo de NRT
 - Abstinência – 1,90 (1,36 – 2,67) em indivíduos que receberam adesivos de nicotina



Como responder a este comentário?

- **New York Times – Overselling breastfeeding**

Some studies are too small, or they fail to control for confounding variables. The findings themselves are often inconclusive. One study will find evidence of an effect and another won't — so we just don't know which results to trust.



Revisão sistemática

- Revisão da literatura que procura minimizar os erros sistemático e aleatório
- Busca da literatura deve usar critérios claramente definidos
 - Bases de dados
 - Período
 - Palavras-chaves
- Critérios de inclusão claramente definidos
- Descrever na metodologia
- Deve ser reproduzível



Meta-análise

- É definida como a análise estatística usada para combinar e sintetizar os resultados de vários estudos
- Usa técnicas estatísticas para juntar os estudos
- Obtendo um “*pooled effect*”
- Após ampla revisão da literatura “revisão sistemática”



Meta-análise

- Além disso, a meta-análise deve buscar uma explicação para as diferenças entre os resultados dos estudos
- Estudos constituem a unidade de análise



Revisão sistemática x Meta-análise

- Toda revisão deve ser sempre sistemática
- As vezes não é apropriado fazer uma meta-análise
 - ou obter uma estimativa única de efeito

RESEARCH ARTICLE

Epidemiology and Reporting Characteristics of Systematic Reviews of Biomedical Research: A Cross-Sectional Study

Matthew J. Page^{1,2}, Larissa Shamseer^{3,4}, Douglas G. Altman⁵, Jennifer Tetzlaff³, Margaret Sampson⁶, Andrea C. Tricco^{7,8}, Ferrán Catalá-López^{3,9}, Lun Li¹⁰, Emma K. Reid¹¹, Rafael Sarkis-Onofre¹², David Moher^{3,4*}

- Em 63% das revisões sistemáticas publicadas em fevereiro de 2014, foi realizada meta-análise



POR QUE FAZER META-ANÁLISE

- Fornecer evidências a respeito da efetividade e eficácia dos tratamentos
- Aumentar o poder estatístico, quando se estuda efeitos de pequena magnitude
 - Crise convulsiva pós vacina contra a coqueluche é um desfecho raro
 - Estudos que compararam a vacina acelular com a celular
 - Apenas um estudo com mais de 80.000 crianças conseguiu um resultado estatisticamente significativo
 - Juntando os vários ensaios clínicos RR 0,48 (95%IC 0,31 a 0,72)



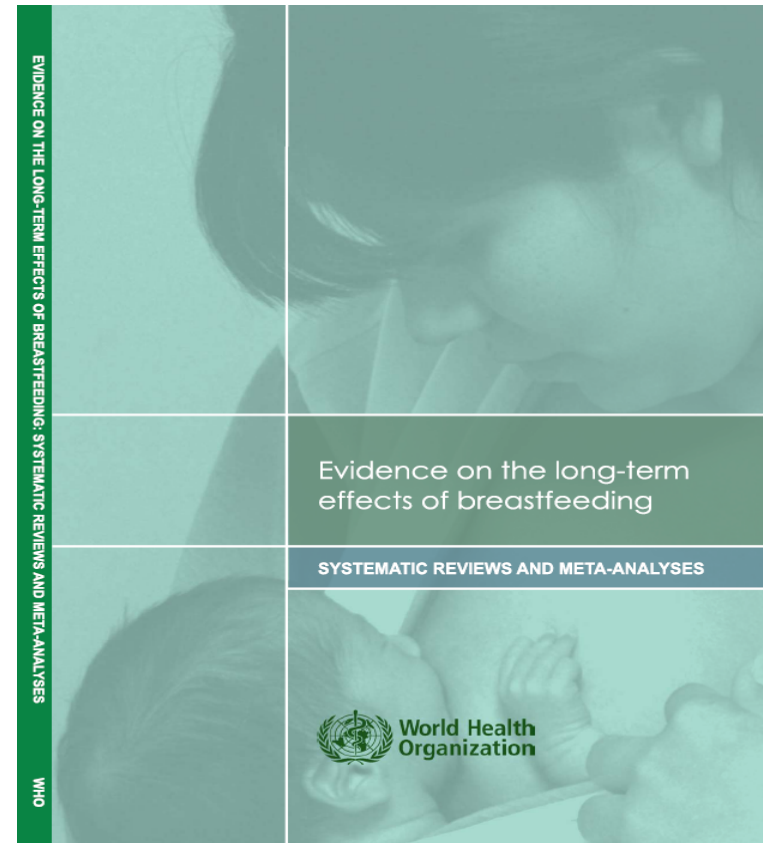
POR QUE FAZER META-ANÁLISE

- Aumentar a precisão
 - Ao agregar estudos, aumentar o tamanho de amostra, a precisão da estimativa aumenta
- Resultados controversos
 - Achados conflitantes entre os estudos, podem ser avaliados
- Gerar novas hipóteses



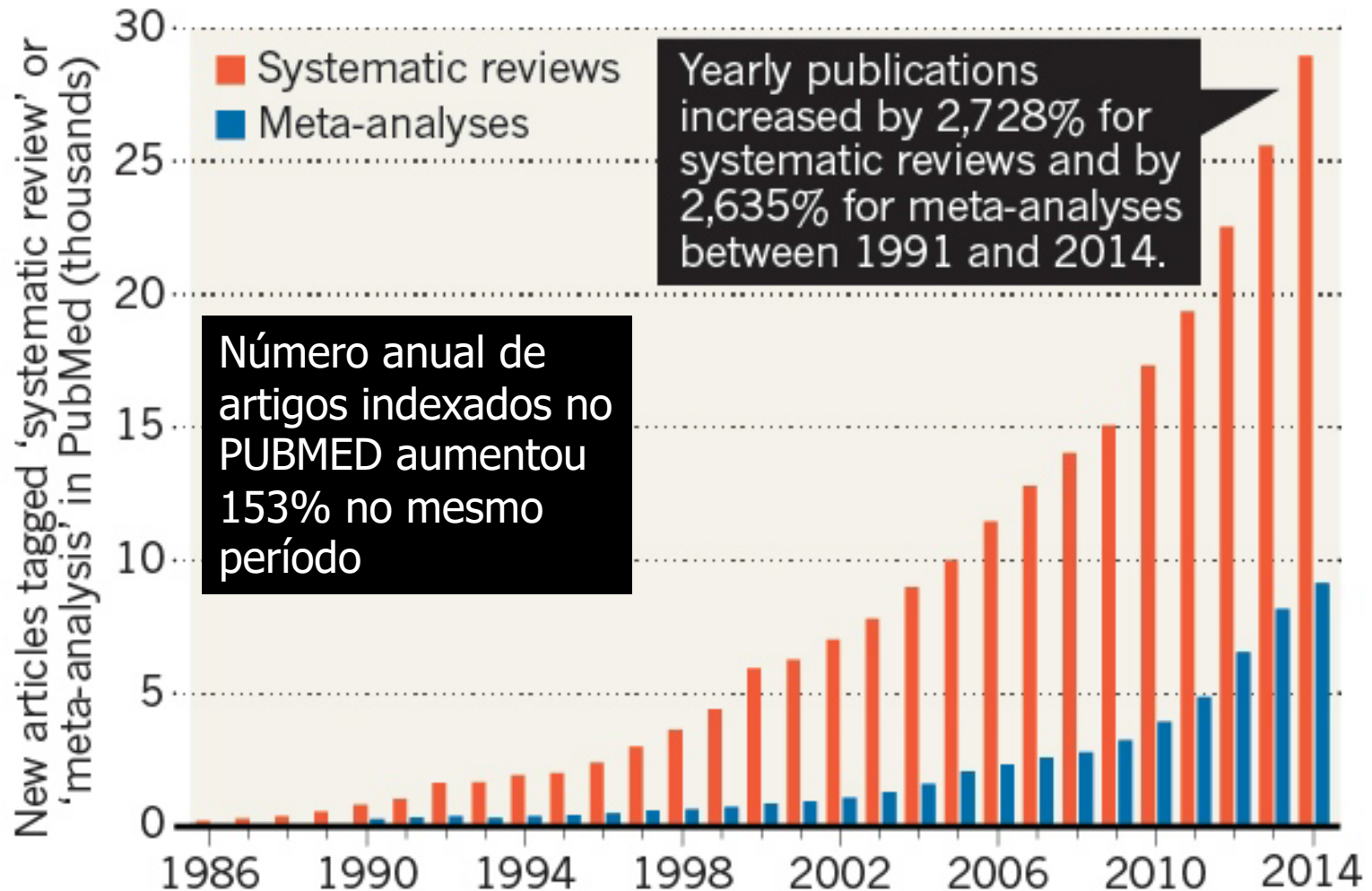
POR QUE FAZER META-ANÁLISE

- Meta-análise recebe maior número de citações
 - 1215 citações



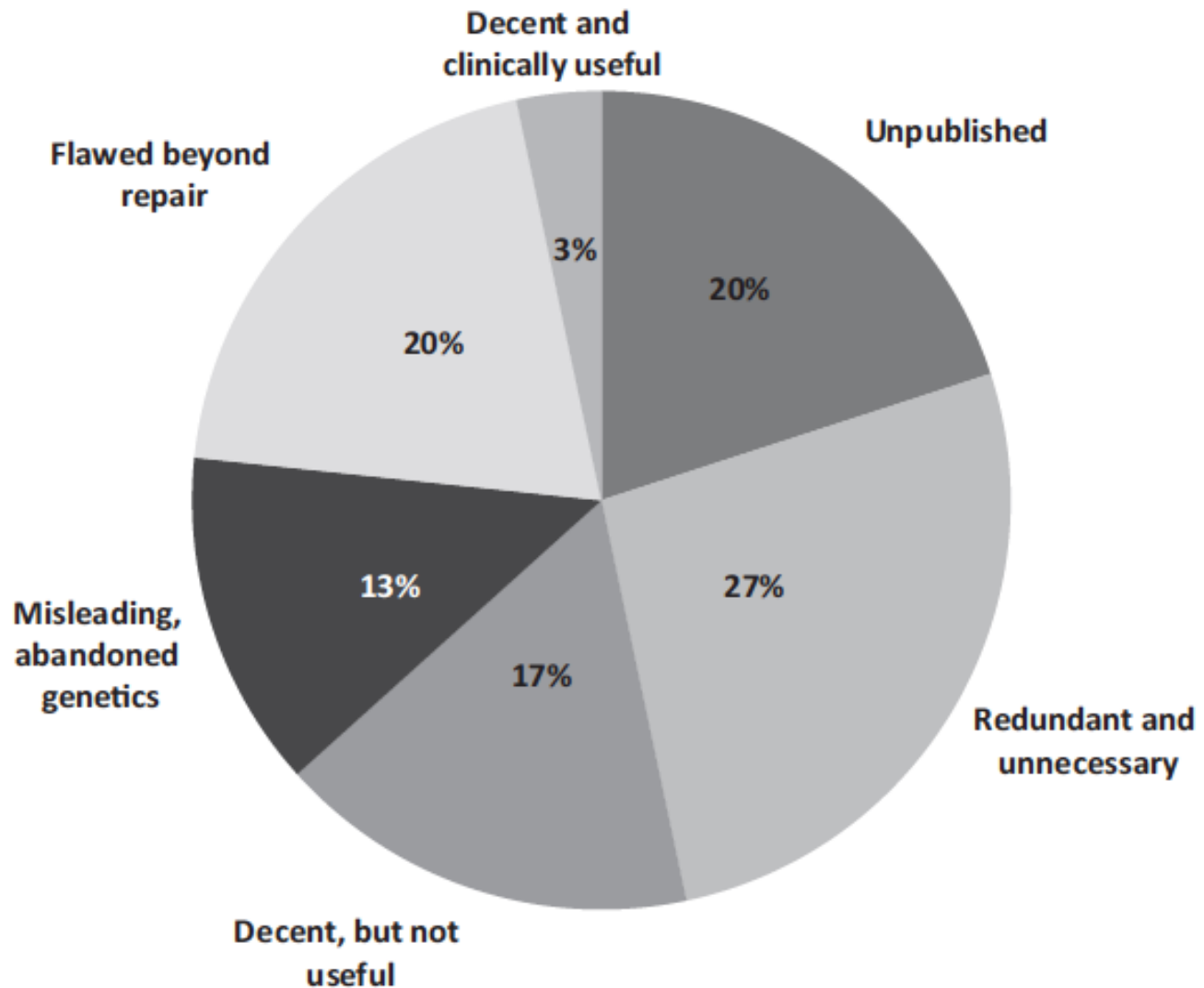
META MASS PRODUCTION

The number of systematic reviews and meta-analyses published each year has proliferated since 1986.



A systematic review analyses and compiles all papers, and sometimes unpublished work, on a topic. A meta-analysis is a systematic review that combines data from multiple papers.

Figure 4. A Summary Overview of Currently Produced Meta-analyses



Por que as revisões sistemáticas produzem resultados conflitantes?



International Journal of Epidemiology, 2016, 251–260

doi: 10.1093/ije/dyv184

Advance Access Publication Date: 17 February 2016

Original article



Knowledge Generation

Why do we think we know what we know? A metaknowledge analysis of the salt controversy

Ludovic Trinquart,^{1*} David Merritt Johns² and Sandro Galea^{1,3}

¹Department of Epidemiology, ²Department of Sociomedical Sciences, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY, USA and ³Boston University School of Public Health, Boston, MA, USA

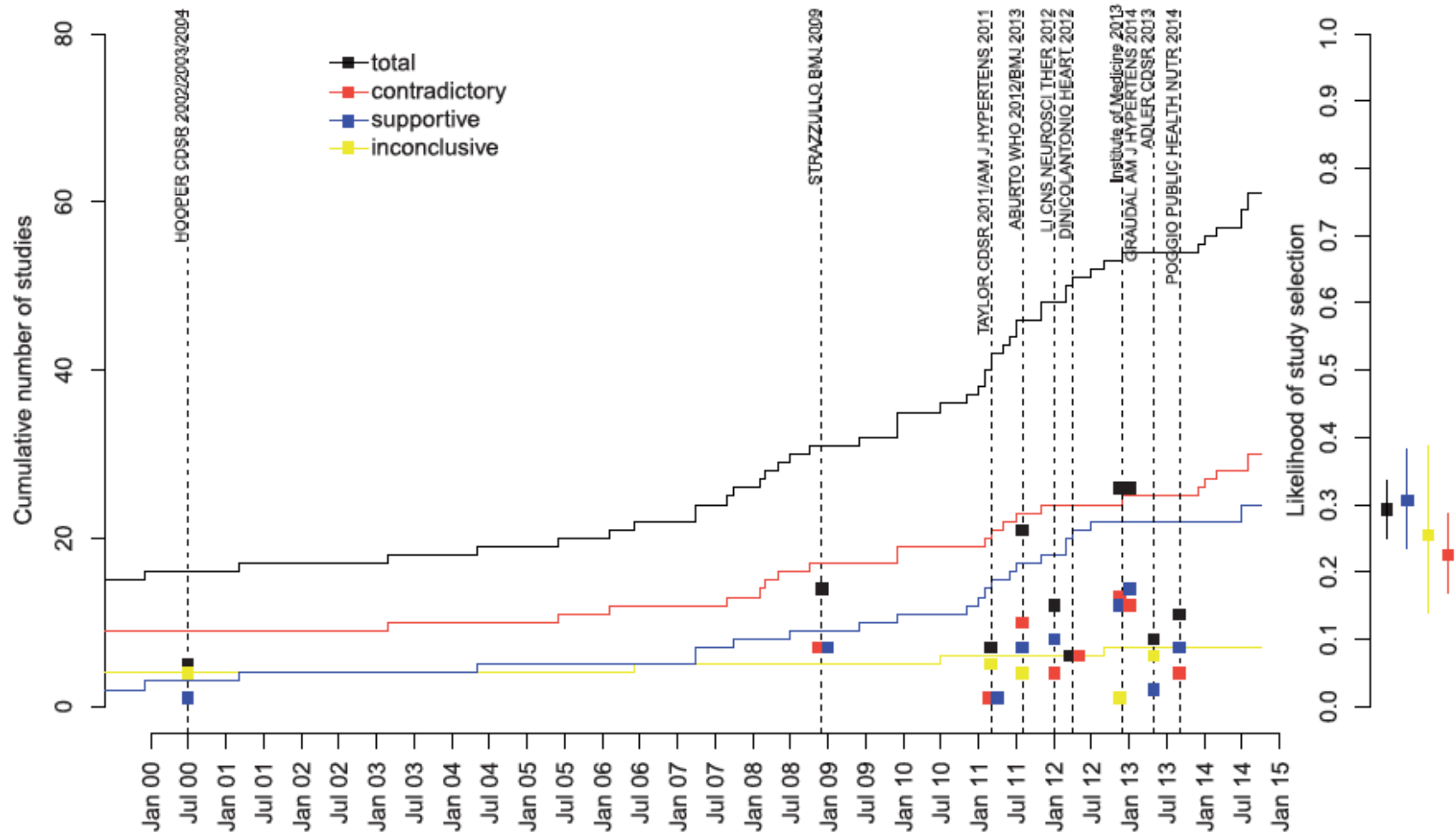


Figure 4. Patterns of primary study selection in 10 systematic reviews. The stair step graphs show the cumulative numbers of primary studies (randomized trials, cohort studies and case-control studies), according to their publication dates. The dotted vertical lines show the systematic reviews, according to the date of last search for primary studies. The squares show the numbers of primary studies selected in each review. For instance, Hooper *et al.* performed the last search in July 2000 and selected 5 primary studies out of 16 potentially eligible. Across the period, the evidence covered by systematic reviews was consistently incomplete: the systematic reviews included from 12% to 48% of primary studies eligible for inclusion. When stratifying by report classification (supportive, contradictory, inconclusive), the average likelihood that a systematic review included a primary study was lower for primary studies that reached a contradictory rather than a supportive conclusion (23%, 31% and 26% for contradictory, supportive and inconclusive reports, respectively, $P = 0.18$).

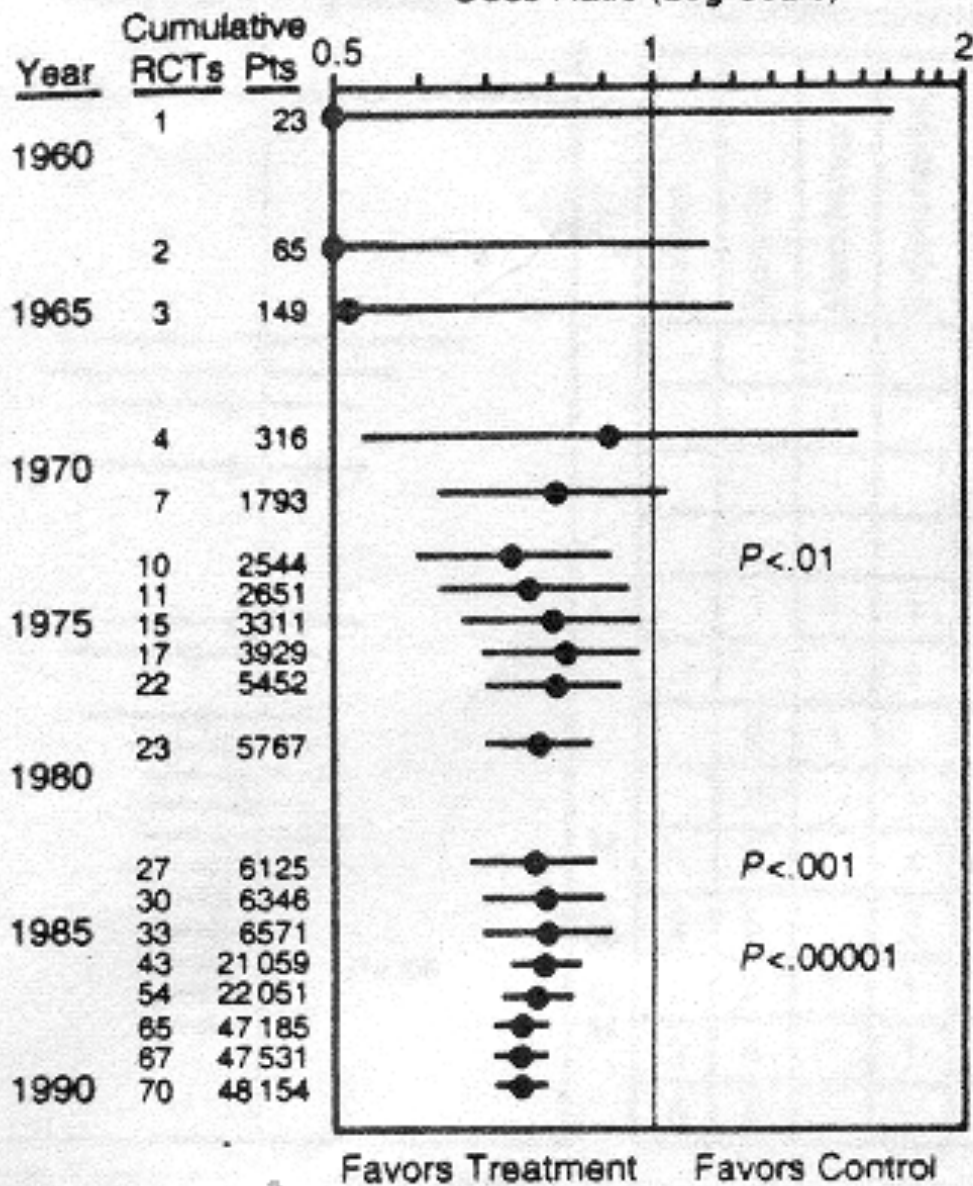


Revisões tradicionais

- Subjetiva
- Não tem metodologia definida
- Não é reproduzível
- Suscetível a viéses
 - Seleção seletiva
 - Geralmente suportam as hipóteses do autor

A. Thrombolytic Therapy

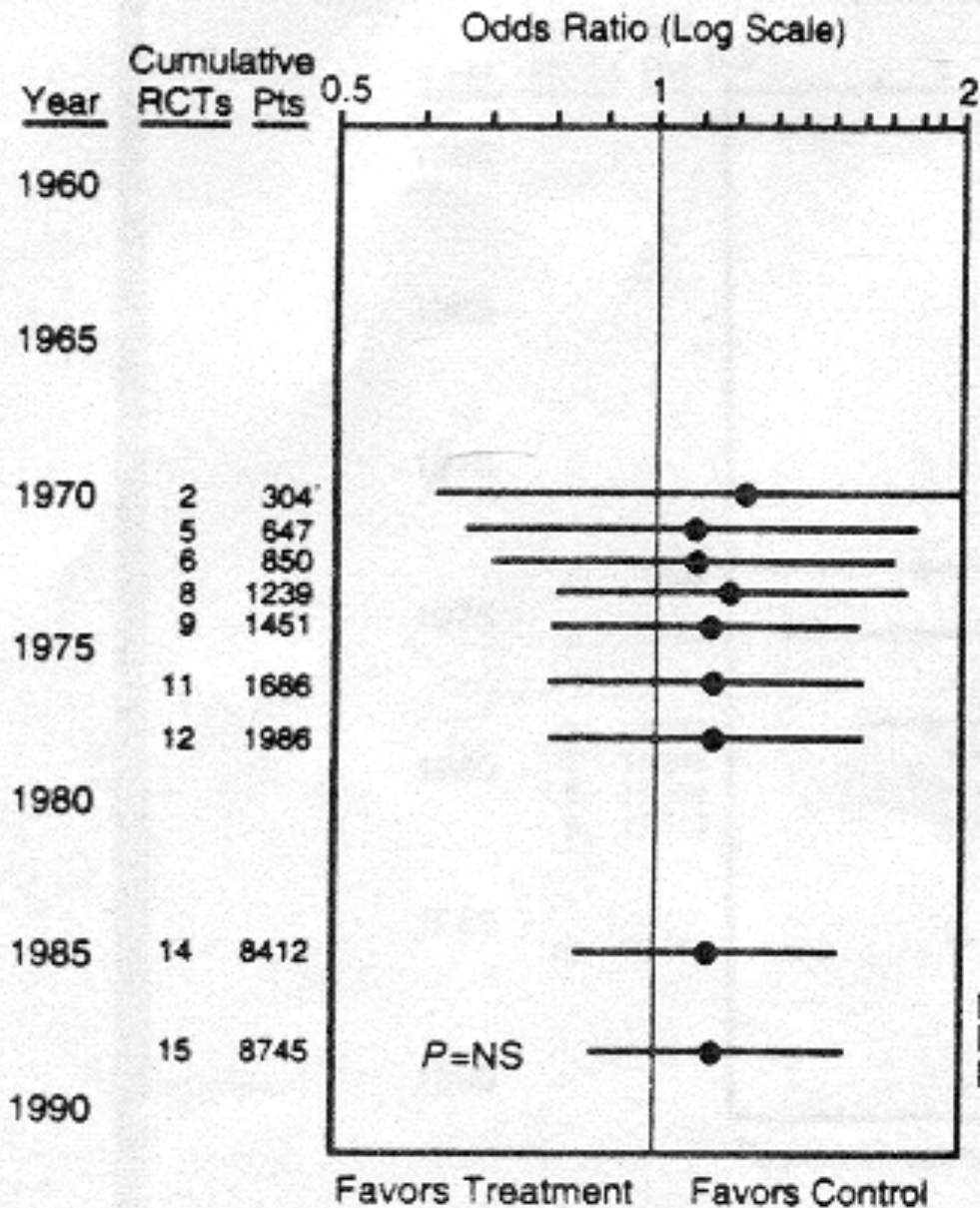
Odds Ratio (Log Scale)



Textbook/Review Recommendations

	Routine	Specific	Rare/Never	Experimental	Not Mentioned
					21
					5
				1	10
				1	2
				2	8
					7
					8
		1			12
M		1		8	4
M		1		7	3
M	5	2		2	1
M	15	8			1
M	6	1			

G. Prophylactic Lidocaine



Textbook/Review Recommendations

	Routine	Specific	Rare/Never	Experimental	Not Mentioned
		17			4
		4			1
	2	7	1		1
		3			
		8			2
	1	4			2
	4	2		1	1
	4	8			1
	5	6			2
	3	5			3
M	4	2		1	3
M	5	9	4		6
M	1	3	2		1



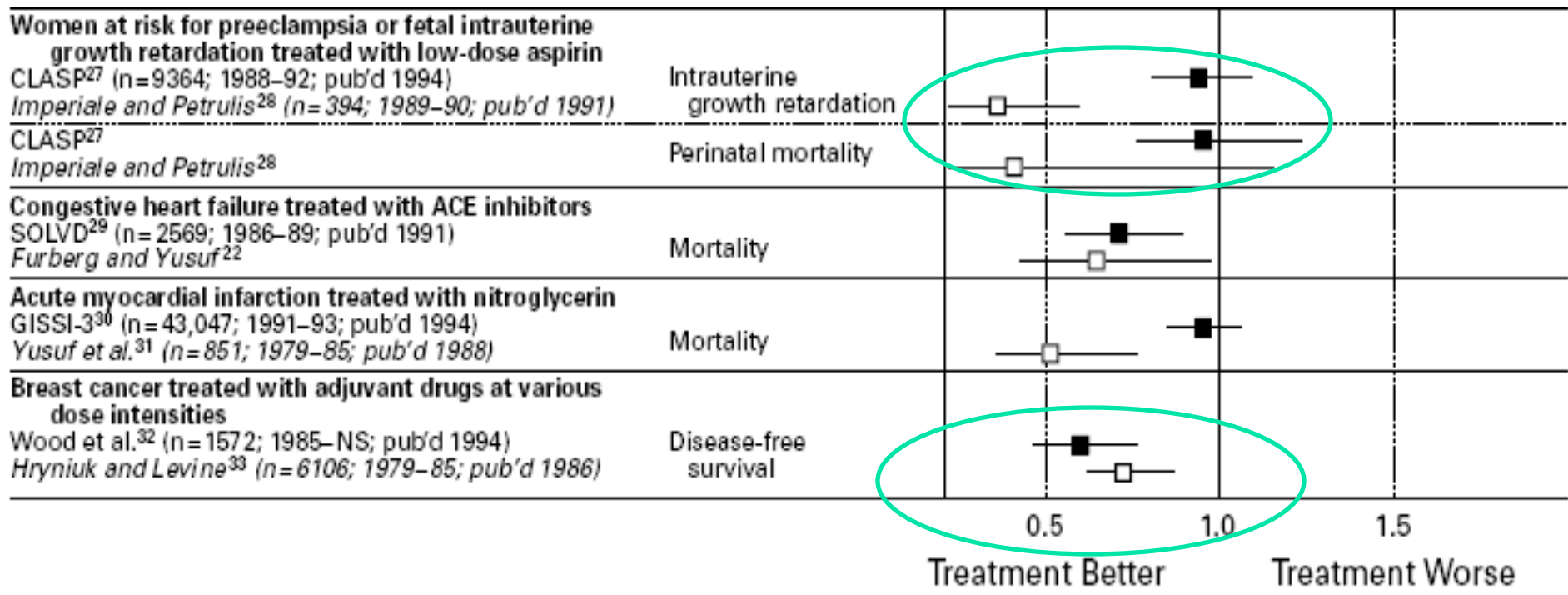
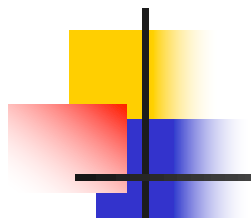
Revisão da literatura

- Deve ser sempre sistemática
- Qual é o estado da arte ?



Meta-análise

- Não é infálivel
- Como qualquer estudo epidemiológico
- Sujeita a viéses





Em algumas situações não é apropriado fazer a meta-análise

- Os estudos são extremamente diversos, no que diz respeito ao desfecho
- Os estudos apresentam elevado risco de viés



Protocolo

- Objetivos
- Critérios de inclusão e exclusão
- Localização dos estudos
 - Estratégia de busca
- Seleção dos estudos
- Avaliação da qualidade dos estudos
- Extração dos dados
- Análise dos dados



Objetivo

- Devem ser claramente definidos



Critérios de Inclusão e Exclusão

- Definidos antes do início da revisão da literatura
- Delineamento
- Faixa etária
- Controle para fator de confusão
 - Amamentação e desenvolvimento
 - Ajuste para o ambiente familiar



Estratégia de busca

- Base de Dados
 - Medline e Embase
 - Scielo, LILACS
 - ISI – Citation Index
 - Ensaios Clínicos – Registro da Colaboração Cochrane
- Contato com especialistas, resumos de conferências
- Apenas artigos publicados em inglês ?



Revisões sistemáticas publicadas– Fevereiro 2014

- Número médio de bases de dados pesquisadas – 4
- Apenas uma base de dados foi pesquisada – 9%
- Cobriu todo o período de existência da base de dados – 65%



Estratégia de busca

- Tem que estar relacionada com os objetivos do estudo
 - Prevalência de tabagismo no Brasil
 - Como você faria a busca na literatura?
 - Procuraria apenas em revistas brasileiras?

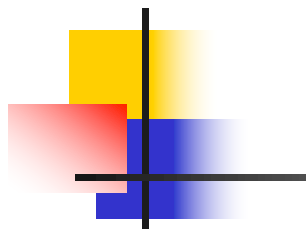


Estratégia de busca

- Devem ser feitas duas buscas independentes
 - Definir claramente como é que as discordâncias foram resolvidas
- Tem que ser reproduzível
- Tem que ser claro para o leitor, como é que o n final foi alcançado
- Fluxograma tem que ser claro



PRISMA 2009 Flow Diagram



Identification

Screening

Eligibility

Included

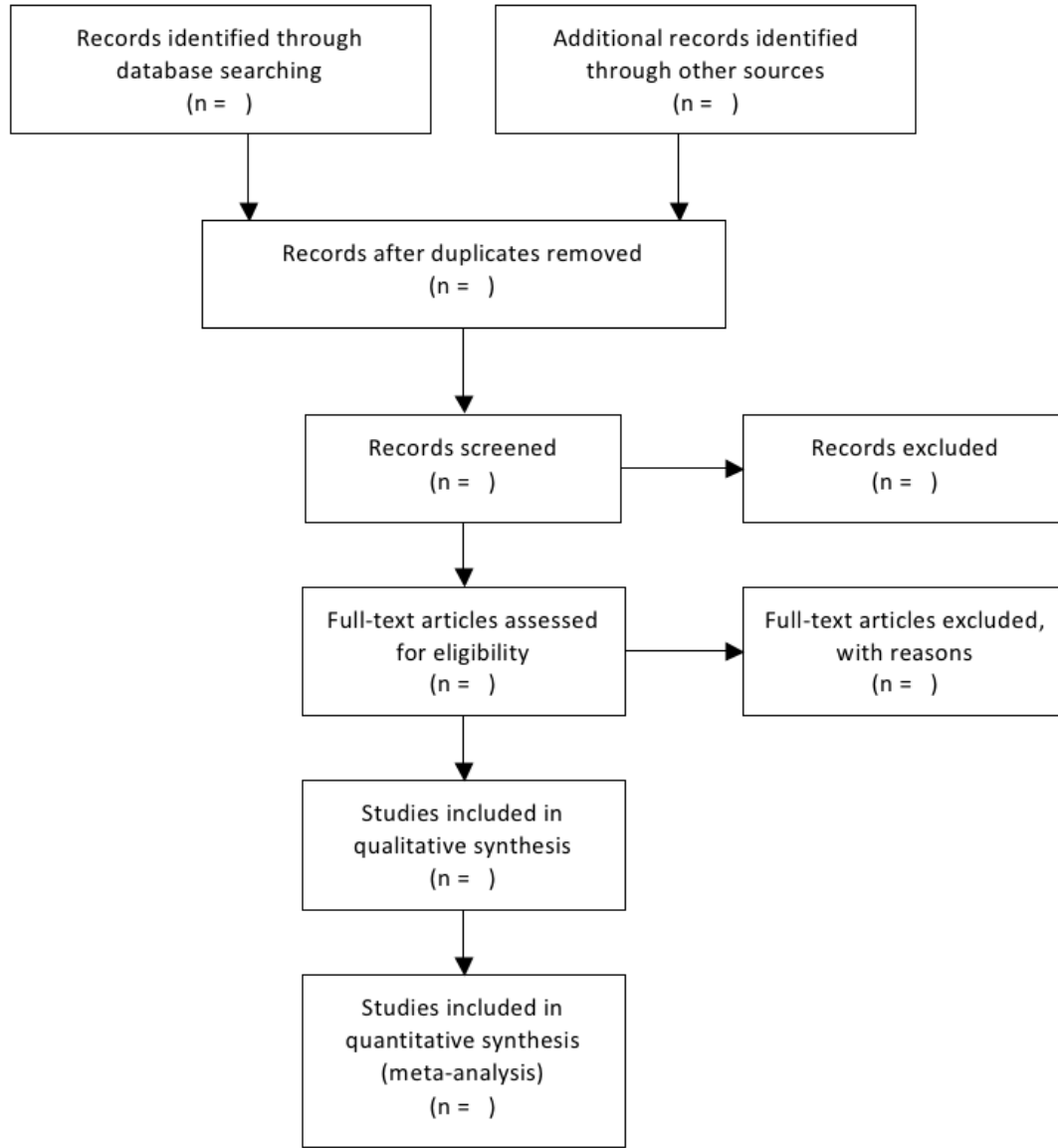
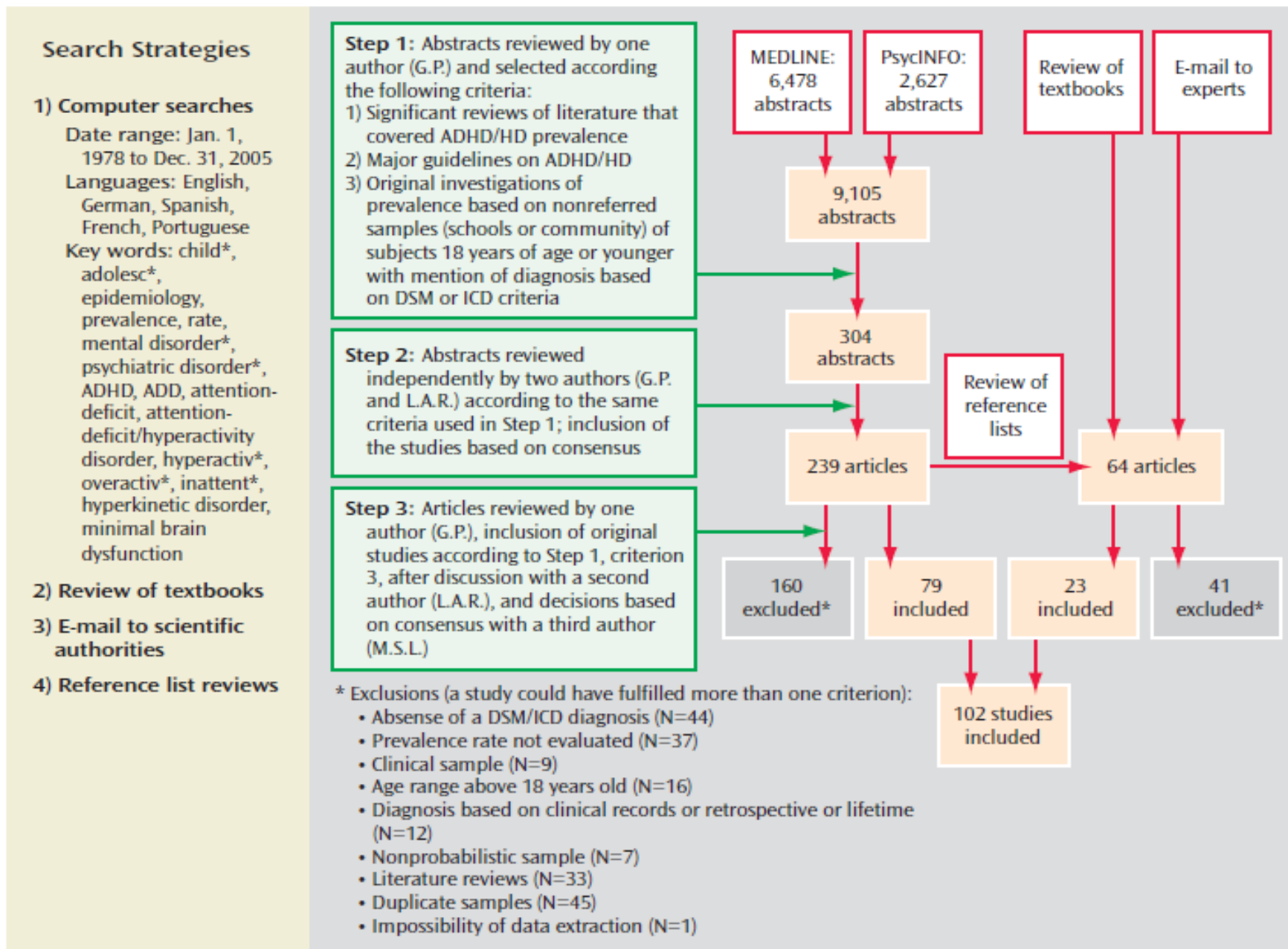


FIGURE 1. Flow Diagram of Study Selection

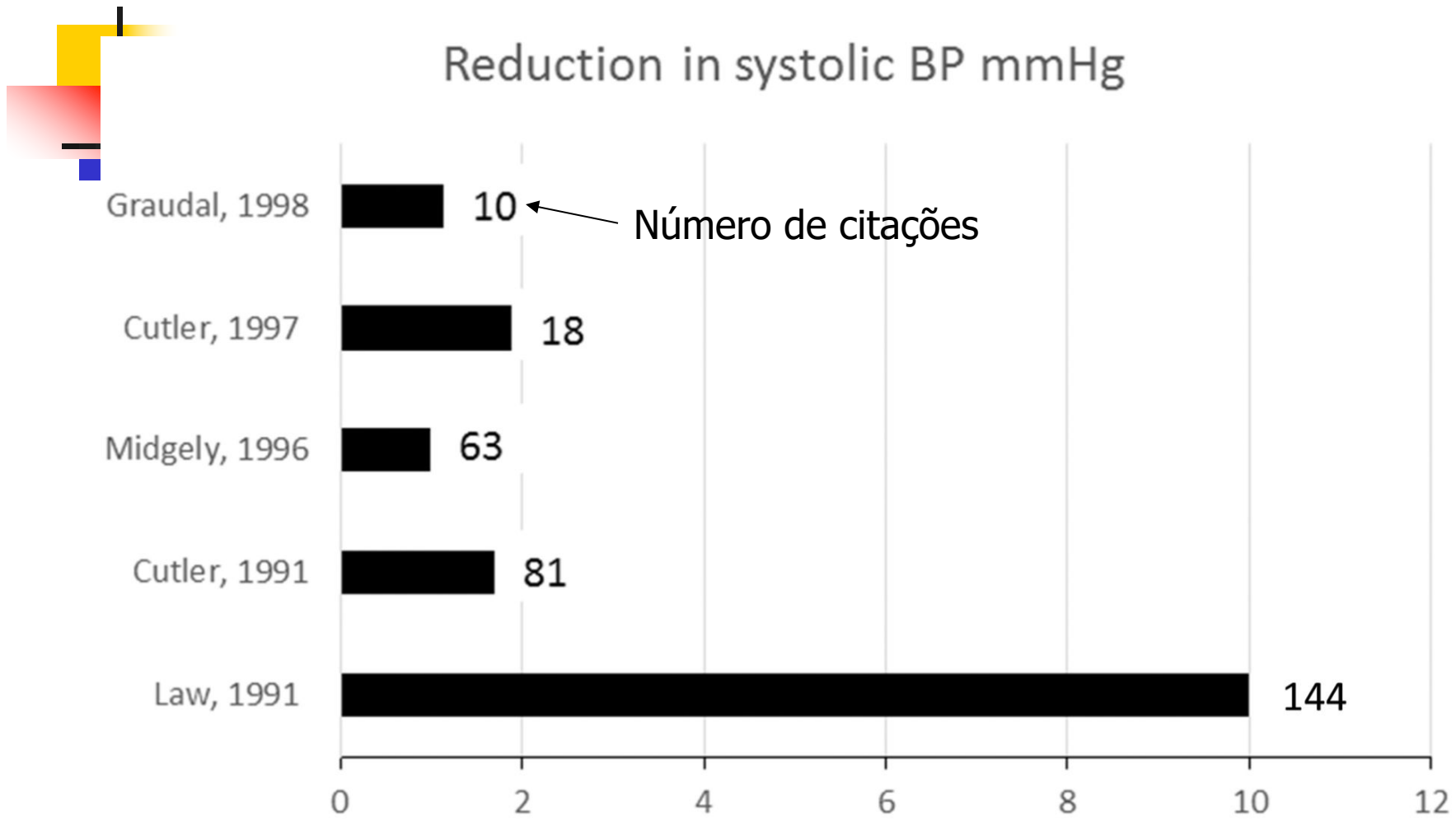




Publication bias

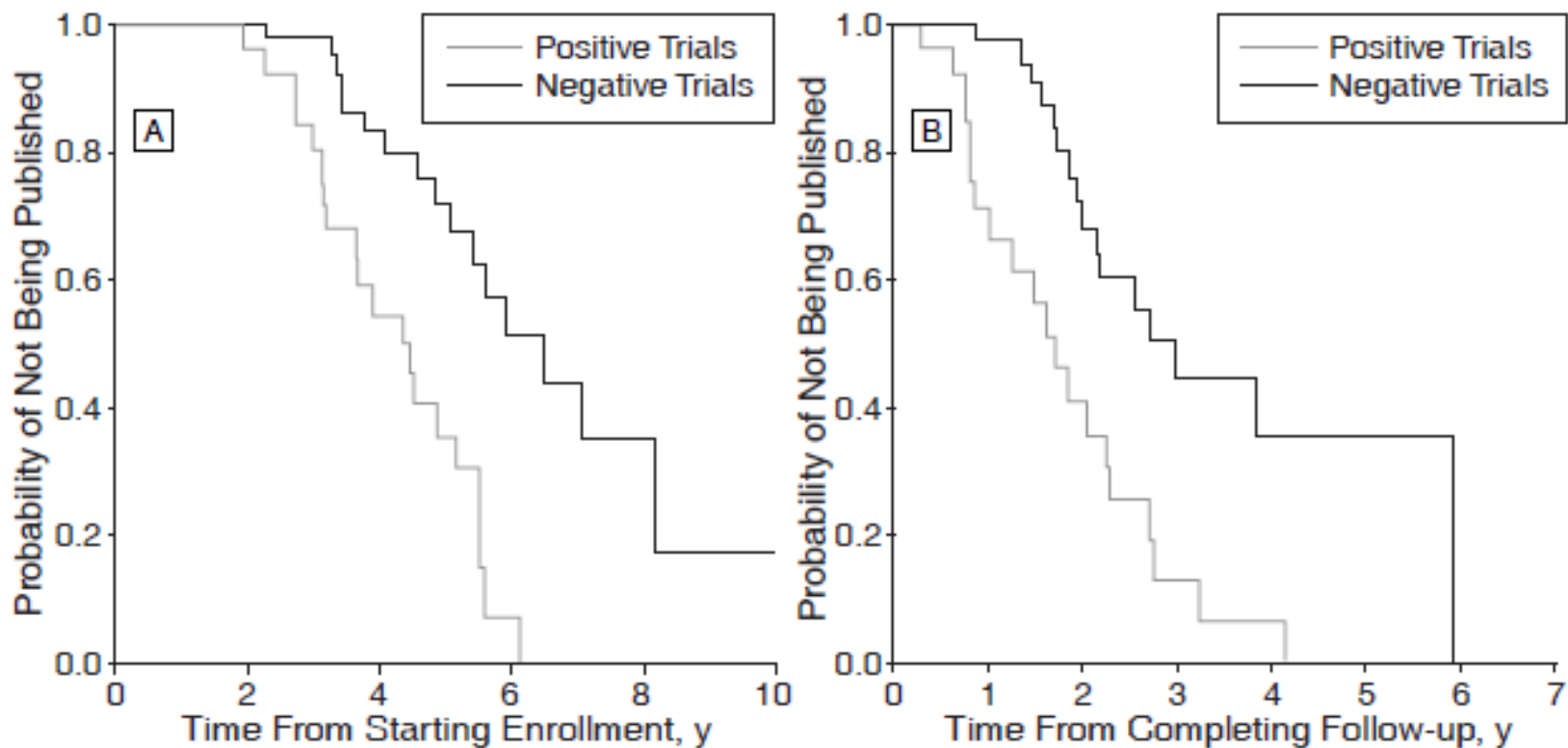
- Estudos com resultados negativos tem menor chance de serem publicados ou citados
- Levam maior tempo para serem publicados

Effects of salt reduction on systolic blood pressure in systematic reviews.



Shah Ebrahim *Int. J. Epidemiol.* 2016;45:1-3

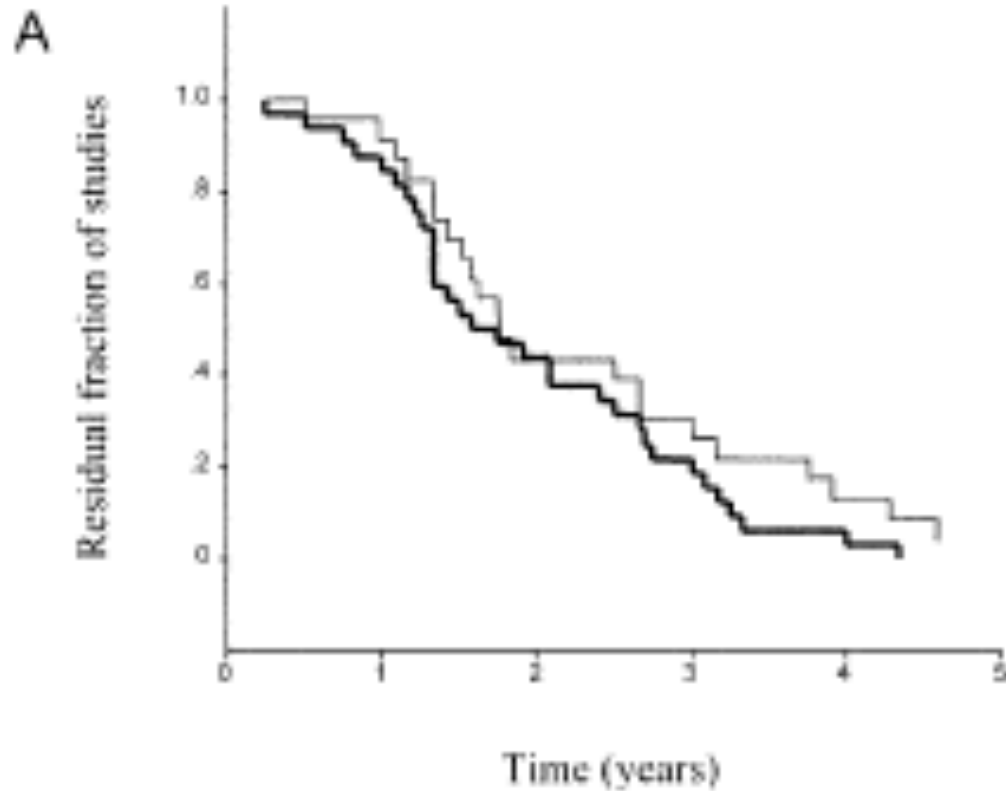
Ionannidis – JAMA 1998



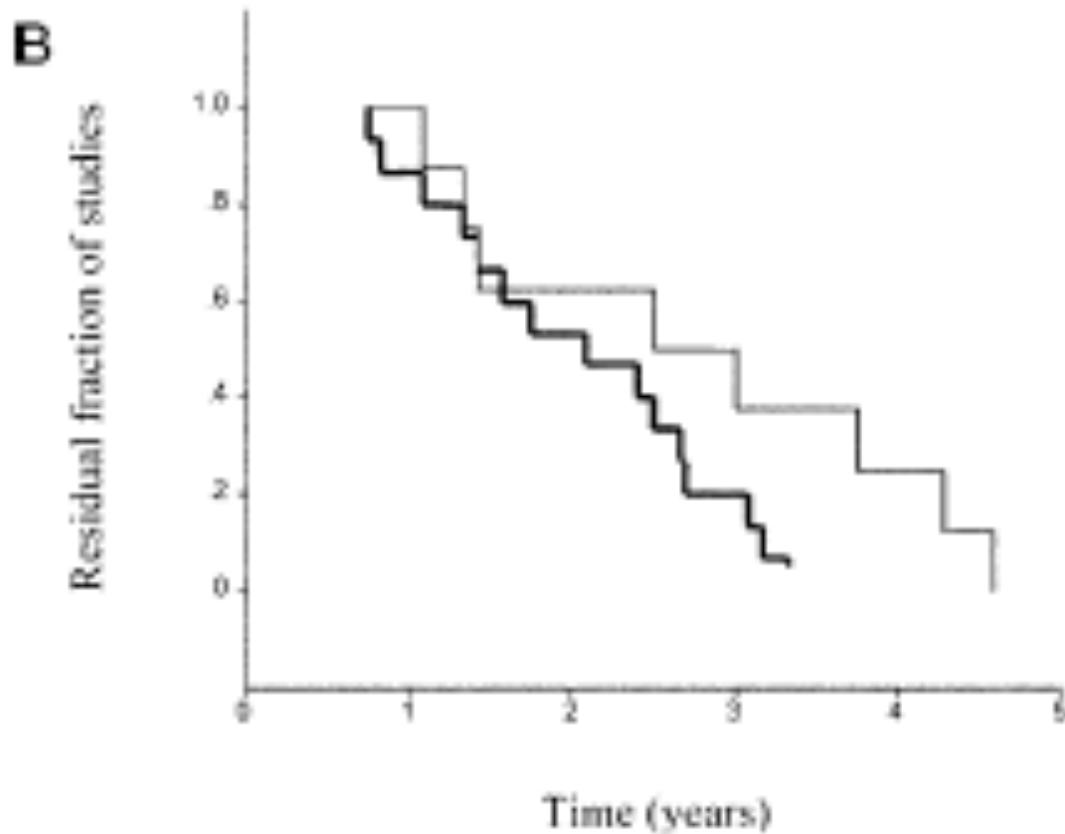


O Tempo para PUBLICAÇÃO pode ser Influenciado pelo Agente Financiador

Tempo para publicação – Estudos sem financiamento de laboratórios



Tempo para publicação – Estudos financiados por laboratórios





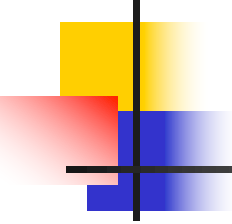
Language bias

- Egger – Lancet 1995
- Compararam trials publicados pelos mesmos autores
 - Inglês –
 - 63% estatisticamente significativos
 - Alemão
 - 35 % estatisticamente significativos



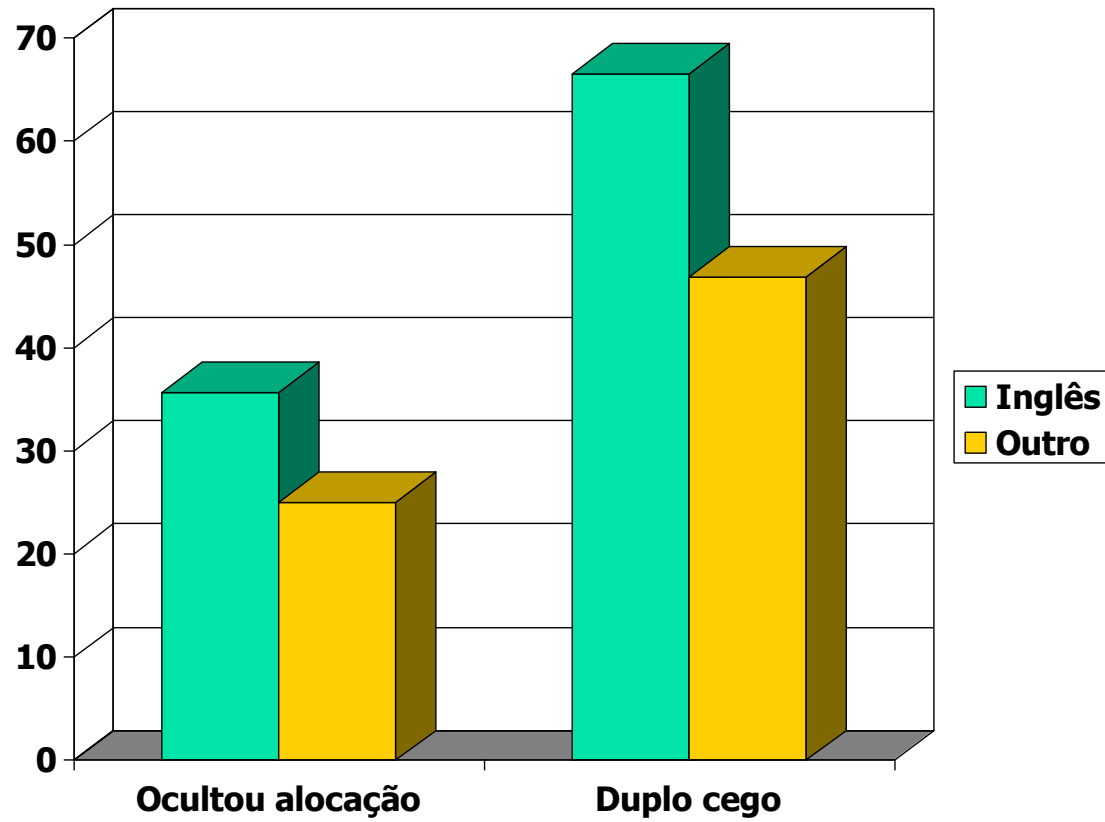
Juni – 2002 – Int J Epidemiol

- Ensaaios clínicos
 - Publicados em inglês
 - N: 269
 - Estatisticamente significativos: 31,3%
 - Publicados em outras linguas
 - N: 147
 - Estatisticamente significativos: 41,7%



A qualidade do trial pode estar associada ao idioma de publicação

Juni – 2002 – Int J Epidemiol





Estratégias de busca

- Palavras-chaves
 - Usar diferentes termos



Seleção dos estudos

- Decisão sobre a inclusão ou exclusão de um estudo, as vezes é subjetiva
- O ideal é que 2 pessoas, independentes, avaliem os estudos
- Discordância
 - Consenso
 - Terceiro avaliador

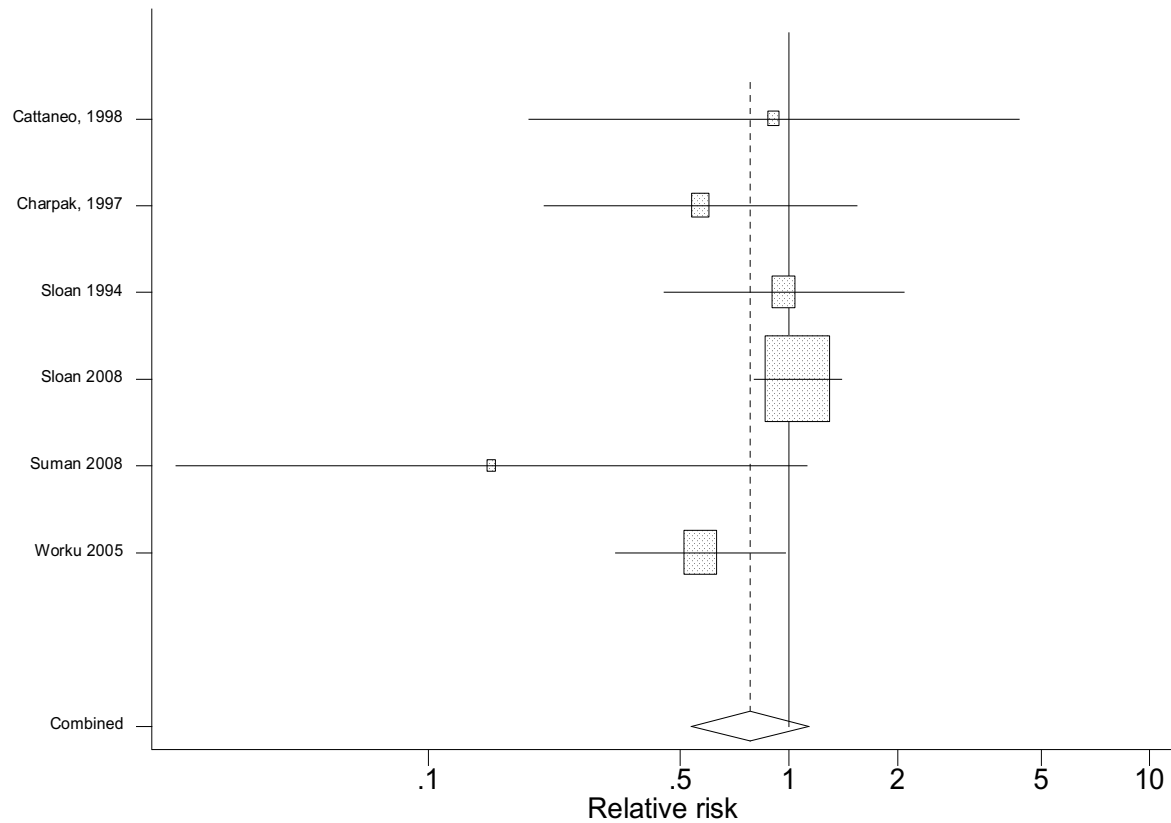


Seleção dos estudos

- Devem ser definidos no projeto
- Identificar publicação repetida
- Relacionados
 - Objetivo do estudo
 - Desfecho a ser avaliado
 - Aspectos metodológicos
 - Apenas ensaios clínicos
 - Cegamento

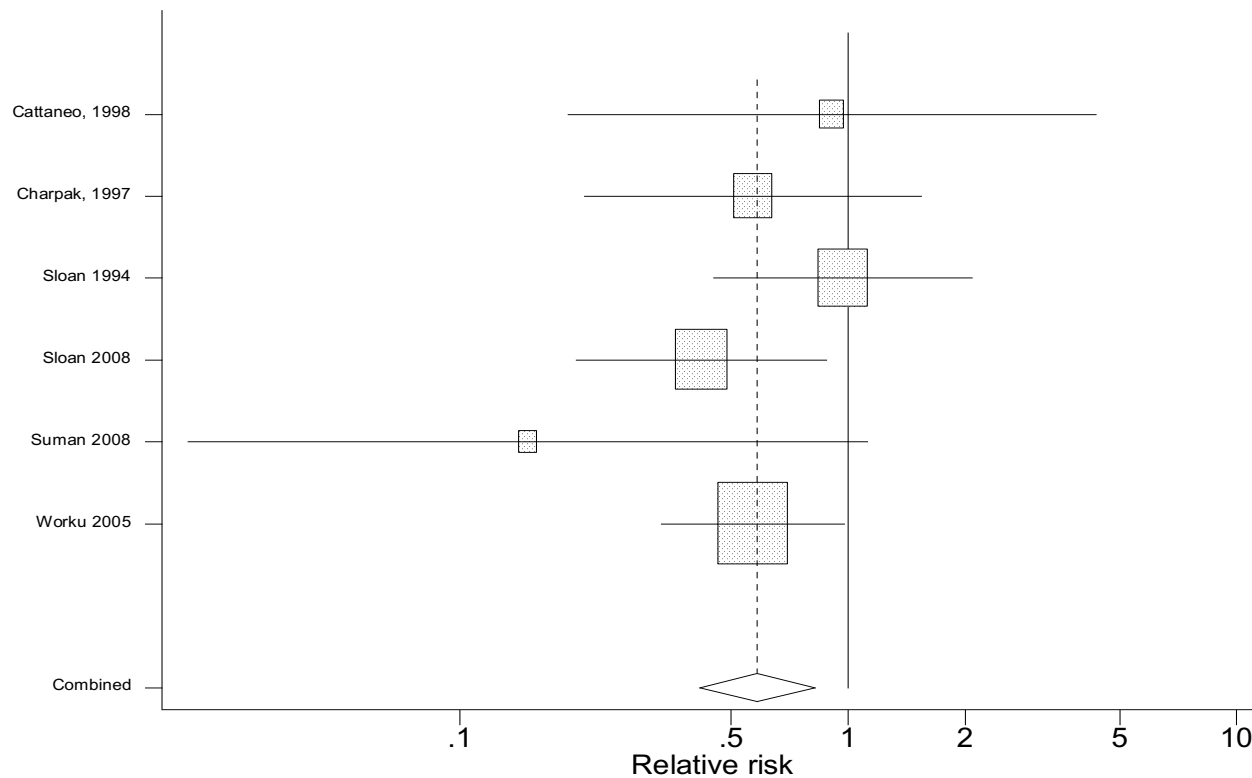
Seleção dos estudos

Mãe canguru e mortalidade neonatal



Seleção dos estudos

Mãe canguru e mortalidade neonatal – Excluindo crianças com peso ao nascer > 2000 g





Extração e entrada dos dados

- Deve ser feita por duas pessoas independentes
- Digitações devem ser comparadas
- Por que duas pessoas devem fazer a extração dos dados ?
 - Que viés o uso de uma pessoa pode ocasionar?



Grey literature

- Bartlett et al
 - Identificaram 83 meta-análises na base Cochrane
 - *Grey literature* (livro de resumos, teses, livros e artigos não publicados) foi incluída em 38 meta-análises
 - Ensaio clínico não publicados “*grey literature*” mostraram menor benefício da intervenção
 - Em média o efeito do tratamento foi 13% nos E.C. publicados



Grey literature

- Impacto sobre a estimativa da meta-análise
 - 26 meta-análises – a mudança na estimativa com a inclusão da *grey literature* foi $< 2,5\%$
 - 9 – o efeito ficou menos benéfico após a inclusão
 - 3 – nenhum impacto

Registro da revisão / meta-análise

- Algumas revistas estão exigindo que o protocolo da revisão tenha sido registrado.
 - PROSPERO

The screenshot shows the PROSPERO website homepage. At the top left, the text reads "PROSPERO International prospective register of systematic reviews". At the top right, the NHS logo is displayed with the text "National Institute for Health Research". Below the header, a green navigation bar contains links for "Home", "About PROSPERO", "Help with registration", "Search", "Log in", and "Join". The main content area features a blue background with a pattern of small circles. A white box in the center says "Welcome to PROSPERO International prospective register of systematic reviews". Below this, there are two columns: "Register a review" with a "Register your review now" button, and "Search PROSPERO" with a search input field and a "Go" button.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

NHS
National Institute for
Health Research

Home | About PROSPERO | Help with registration Search | Log in | Join

Welcome to PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Register a review
Registering a review is quick and easy. Just follow three simple steps to register your review in PROSPERO

Register your review now

Search PROSPERO
Search titles of reviews with this simple search or use the **filtered search** for more searching options

Go



GUIDELINES PARA A PUBLICAÇÃO



AMSTAR checklist

- A pergunta de pesquisa e critérios de inclusão incluíram PICO

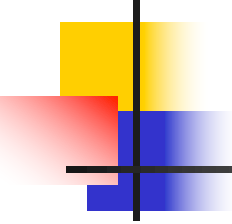
P – População

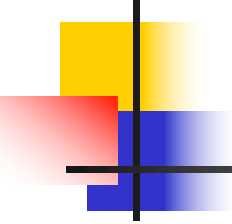
I – Intervenção

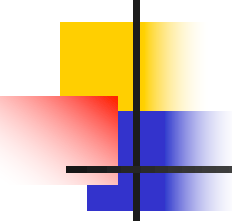
C – Grupo de controle

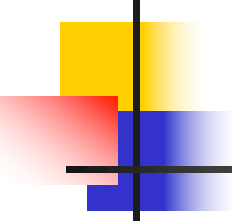
O – Desfecho

- O protocolo da revisão foi elaborado antes da revisão e qualquer mudança significativa está claramente identificada e justificada

- 
-
- Os tipos de estudo (delineamento) incluídos estão claramente justificados
 - A busca da literatura foi ampla
 - Foi pesquisada mais de uma base
 - O artigo deve citar as bases e os períodos avaliados
 - Seleção dos estudos e extração dos dados foi feita em duplicata e independentemente

- 
-
- Fornece a lista dos estudos excluídos e incluídos e justifica as exclusões
 - Descreve as características dos estudos incluídos
 - Foi avaliada a qualidade dos estudos/risco de viés
 - A qualidade dos estudos foi levada em consideração na análise e nas conclusões

- 
-
- Lista os conflitos de interesse e fontes de financiamento da revisão
 - O método usado para combinar os estudos é apropriado
 - O estudo avaliou a ocorrência de viés?
 - O risco de viés nos estudos foi levado em consideração na interpretação dos resultados

- 
-
- Os autores apresentam explicação satisfatória para a heterogeneidade entre os estudos
 - O risco de viés de publicação e o seu impacto foi levado em consideração na interpretação dos resultados

PRISMA CHECKLIST

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
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.	
INTRODUCTION			
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).	
METHODS			
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^2) for each meta-analysis.	



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
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.	
RESULTS			
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 intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	