

How to interpret a meta-analysis?

Como interpretar uma metanálise?

Regina El Dib^{1,2†} 

Abstract

There is an enormous and ever-growing quantity of healthcare information available and practitioners must transform it into knowledge to be able to use it in their clinical practice. Even readers who do not conduct scientific studies themselves need to understand the scientific method in detail to be able to critically evaluate scientific articles. Evidence-based healthcare (EBH) can be defined as the link between good scientific research and clinical practice and systematic reviews constitute one of the forms of research excellence proposed within EBH. Systematic reviews employ rigorous methods that reduce the occurrence of bias. Systematic reviews with meta-analyses generally optimize the results found, because quantitative analysis of the studies included in the review yields additional information. In this paper, we will discuss how to interpret a meta-analysis and how to apply subset and sensitivity analysis strategies and we will also describe possible sources of heterogeneity and common errors that can affect a meta-analysis.

Keywords: meta-analysis; systematic review; healthcare.

Resumo

Como a quantidade de informações disponíveis na área da saúde é enorme e crescente, o profissional tem necessidade de transformá-las em conhecimento e utilizá-las em sua prática clínica. Assim, mesmo que o leitor não venha a produzir estudos científicos, é necessário conhecer detalhes da metodologia científica para poder, com espírito crítico, avaliar os artigos científicos. A Saúde Baseada em Evidências (SBE) é definida como o elo entre a boa pesquisa científica e a prática clínica, e uma das pesquisas de excelência propostas pela SBE são as revisões sistemáticas (RSs). As RSs utilizam métodos rigorosos que diminuem a ocorrência de vieses. As RSs com metanálises geralmente otimizam os resultados achados, pois a análise quantitativa dos estudos incluídos na revisão fornece informações adicionais. Neste trabalho, discutiremos sobre como interpretar uma metanálise e como aplicar as estratégias de análises de subgrupo e sensibilidade, além de como descrever possíveis heterogeneidades e erros comuns que acontecem em uma metanálise.

Palavras-chave: metanálise; revisão sistemática; saúde.

How to cite: El Dib R. How to interpret a meta-analysis? J Vasc Bras. 2022;21:e20220043. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.202200432>

¹ Universidade Estadual Paulista – UNESP, Instituto de Ciência e Tecnologia, São Paulo, SP, Brasil.

² McMaster University, Departamento de Métodos, Evidências e Impacto de Pesquisa em Saúde – HEI, Hamilton, ON, Canada.

[†]In memoriam

Financial support: None.

Conflicts of interest: No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: April 22, 2022. Accepted: May 03, 2022.

The study was carried out at Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brazil.



Copyright© 2022 The authors. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

In the 1990s, clinical practice was solely based on studies of pathophysiology, expert opinions, text books, and in vitro and animal studies. However, evidence-based healthcare (EBH) has changed this, facilitating both teaching and research. Nowadays, the combination of rigorous scientific methods, exhaustive literature searches, and clinicians' experience enable us to base our clinical practice decision-making on high-quality evidence.

This process began with EBH, which can be defined as the link between good scientific research and clinical practice.^{1,2} In other words, EBH is the application to clinical practice of the results of existing, currently-available scientific proof with good internal and external validity. Alternatively, in 1999, EBH was defined as the conscientious, explicit, and judicious use of the best available research evidence on medical care for patient management.¹

When we discuss treatment in relation to evidence, we refer to effectiveness, efficacy, efficiency, and safety.³ Effectiveness refers to treatment that works in real-life conditions.³ Efficacy refers to treatment that works in ideal conditions.³ We talk of efficiency when a treatment is cheap and accessible, so that all patients can benefit from it.³ Finally, safety means that an intervention has reliable characteristics that make the occurrence of an adverse effect on the patient unlikely.³ A study with good internal validity should therefore include the components described above.

The process of EBH starts with construction of a good question of clinical interest. A well-formulated question is the first and most important step for initiating research because it reduces the likelihood of systematic errors (biases) during design, planning, statistical analysis, and conclusion of a research project.³ The second step is to identify the best evidence to answer the question of clinical interest – evidence that is pertinent to the epidemiological study design, such as randomized clinical trials (RCTs) and cohort studies.

So, how do we practice EBH? To do so, we need to take the following steps:³

1. Transform a need for information into a question that can be answered;
2. Identify the best evidence with which to answer this question (i.e. determine the best study design for the clinical question);
3. Access the most important medical databases, such as Cochrane, PubMed, EMBASE, Web of Science, and LILACS, searching for potentially applicable studies;
4. Conduct a critical analysis of the evidence in terms of its internal validity (i.e., its

proximity to the truth), its impact (what is the effect size?), and its applicability to clinical practice;

5. Finally, conduct statistical analyses, including meta-analyses, and interpret the data.

A systematic review (SR) is a type of secondary study design that employs rigorous methods to reduce introduction of biases.^{3,4} Systematic reviews with meta-analyses generally optimize study results, because quantitative analysis of the studies included in the review yields powerful additional information. Therefore, SRs are currently rated level I evidence for any type of clinical question because they systematically summarize information on a given subject derived from primary studies, such as RCTs, cohort studies, and case-control studies, using reproducible methodology, in addition to integrating information in a critical and unbiased manner to support decision-making and explain the differences and contradictions found in individual studies.

Systematic reviews may or may not include meta-analyses in their results – it depends on the studies they include for review. Meta-analyses are a statistical calculation (i.e. a sum of statistics) applied to the primary studies included in the review⁴ and they increase the statistical power to detect possible differences between study groups and improve the precision of data estimates, thereby narrowing the confidence interval (CI).⁴ Additionally, meta-analyses are also easy to interpret, requiring just a little training and practice.³

The fundamental principal underpinning a meta-analysis is increased sample size, which is achieved by analyzing the numerical results of several different studies that have examined the same clinical question, which enables a statistical synthesis of the set of results. To ensure that the results of a meta-analysis have applicable significance, the studies that provide the data for the meta-analysis must be homogenous in terms of clinical and methodological features.

In the field of healthcare, meta-analyses are primarily conducted to make decisions about individual studies that report conflicting results. In these studies, estimates of effect size, such as relative risk (RR) and odds ratios, are dependent on the study design that will be plotted.

The most common method for presenting the results of a meta-analysis is in the form of a forest plot⁴ (Figure 1).⁵ These plots show information from the individual studies and the results of the meta-analysis that summarize the data from the primary studies. In the example shown in Figure 1, the studies included in the meta-analysis are listed in the first column of the

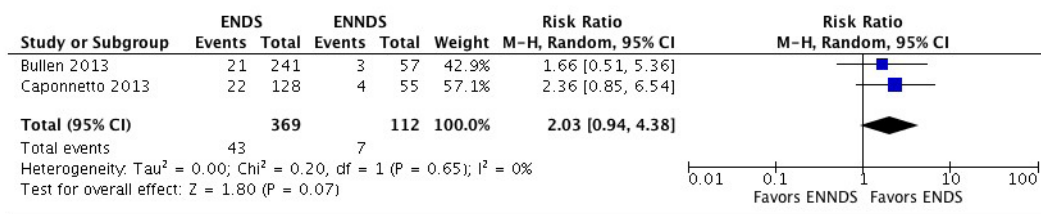


Figure 1. Example of a traditional meta-analysis comparing electronic nicotine delivery systems (ENDS) vs. electronic non-nicotine delivery systems (ENNDS) for smoking cessation.

meta-analysis, the second and third columns show data from the intervention group of interest and the fourth and fifth columns contain data from the comparative group. In both cases, ENDS and ENNDS, the left-hand column indicates the number of events of the clinical outcome of interest, for example, gingival bleeding, and the right-hand column indicates the total size of the group (Figure 1).

In this type of plot, each horizontal line represents a primary study included in the meta-analysis with its effect size and respective CI, where the effect size is represented by a square or a circle, depending on the software employed.⁴ The diamond represents the combined results, i.e., the meta-analysis⁴ (Figure 1).

The plot is divided by a vertical line that marks the null effect (RR= 1, or difference between means of 0). If the CI does not contain the null value, i.e. it neither touches nor crosses the vertical line, then the results are considered statistically significant.⁴ When the horizontal line crosses the vertical line (i.e. when the CI does contain the value 1), we can infer that the effect on occurrence of events of the treatment is not significant in the respective study.⁴

A clear example that illustrates the power of meta-analyses is encapsulated in the Cochrane Collaboration logo, which measures the effect size of seven clinical trials that assessed the efficacy of corticosteroids at the end of pregnancy in the mothers of premature babies, where the expected outcome was a reduction in the number of deaths due to pulmonary immaturity⁴ (Figure 2). Only two of the clinical trials exhibited statistically significant effects – i.e. their lines neither touch nor cross the vertical null hypothesis line –, but when the data from all of the studies were grouped together, the sample size increased and, consequently, the statistical power improved, indicating that corticosteroids did significantly reduce the risk of babies dying from complications of pulmonary immaturity.⁴



Figure 2. Figure illustrating the Cochrane Collaboration logo.

The advantage of meta-analyses is particularly pertinent in situations in which small studies are being assessed.⁴ Also, when two treatments are compared, the effect size and the differences in results may appear small, but nevertheless be highly relevant. For example, a treatment that reduces mortality from myocardial infarction by 10% in relation to the existing treatment can save the lives of a million people per year.

Larger studies have narrower CIs, i.e. their results are more precise and they make a greater contribution to a meta-analysis, which is also illustrated graphically (the larger the area of the square, the greater the study's weight in the respective meta-analysis).⁴

The chi-square value is the result of a statistical test of homogeneity of effect size between the studies, i.e., it is a measure of the consistency of the results between the individual studies.⁴ A scale with an I²

value close to 0% indicates that the studies are not heterogeneous; values close to 25% indicate low heterogeneity; values close to 50% indicate moderate or substantial heterogeneity; and values close to 75% indicate that the studies are highly heterogeneous.⁴ P values less than 0.1 are considered statistically significant for the heterogeneity calculation, because the I^2 statistical test has low sensitivity, so the p value threshold is raised to improve sensitivity.⁴ At the bottom of Figure 1, the z value is the result of a statistical test of significance of the overall effect, which is a mathematical measure that is equivalent to the position and width of the diamond in the plot.

There are a number of strategies for investigating heterogeneity when it is statistically significant and thus avoid overestimating the effect of the treatment. One of these strategies is subset analysis.⁴ Subset analysis consists of dividing the sample into two or more subgroups and assessing each one separately.⁴ These subgroups can be separated on the basis of clinical variables. If we take the example of a clinical question from Dentistry, about the effectiveness of phytotherapeutics as adjuvant treatment to scraping and planing the roots for reducing gingival bleeding in patients with periodontitis, we could plan a subset analysis with respect to the control group, i.e., divide the studies included in a meta-analysis according to the control group assessed. For example, chlorhexidine combined with scraping and planing the roots vs. placebo combined with scraping and planing the roots. Moreover, we can employ the same strategy to reduce possible heterogeneity caused by methodological variables, such as analyzing studies judged to have a high risk of bias together with studies classified as at low risk of bias, testing whether the treatment size changes in these subset analyses.

Another strategy for dealing with heterogeneity amongst the studies included in a meta-analysis is to employ sensitivity analysis.⁴ This type of analysis is used to determine the sensitivity of the results of an SR when the methodological premises are modified according to the original plan of action, for example, exclusion of one study from the meta-analysis because its patients had poor prognosis for a specific clinical outcome at the baseline assessment, in contrast with the other studies included in the meta-analysis. After excluding that study, an assessment is made of whether the findings of the primary analysis are confirmed by the findings of the sensitivity analysis and, thus, determine the degree of certainty of the evidence.⁴

It is pertinent to mention that certain errors are common in meta-analyses.⁴ The first such error is “data entry error”, such as, for example, when the mean and standard deviation for the intervention and

control groups are inverted.⁴ The second is related to outliers, such as a minus sign omitted from the mean of a continuous outcome or inputting a standard error in place of a standard deviation, also in relation to continuous outcomes.⁴ A third type of error is to include data from a single study several times in the same meta-analysis, thereby overestimating its effect with regard to the treatment in question.⁴ A fourth error is to use the difference between means rather than standardized means for outcomes that employ different assessment tools, as is the case with quality of life assessment questionnaires.⁴ Finally, another possible error is to employ a fixed effects model instead of a random effects model in a meta-analysis with more than two studies, since fixed effects models generally ignore possible heterogeneity between the studies included and therefore overestimate the RR or odds ratio.

Interpretation of a proportional meta-analysis is similar to interpretation of a traditional meta-analysis.⁶ Each horizontal line in the forest plot represents a case series study.⁶ The length of each line corresponds to the study's 95%CI. The estimated effect size is illustrated with a black square. The size of each square represents the weight of the respective study in the proportional meta-analysis. The combined estimate is shown as an unshaded diamond at the end of the forest plot. The CIs for combined estimates are shown as a horizontal line passing through the diamond.⁵

In this type of statistical analysis, the difference between the interventions studied is considered statistically significant if their respective combined CI estimates do not overlap⁶ (Figures 3, 4 and 5).

Superimposing the CIs from Figures 3 and 4 will show whether there was in fact a statistically significant difference between the study groups; in this case, between cryoablation and radio frequency ablation (Figure 5). There was no statistically significant difference between cryoablation and radio frequency ablation, since their respective CIs do overlap (Figure 5).

Moreover, whenever possible, a funnel plot should be calculated to evaluate the possibility of publication bias, as a supplement to this statistical analysis. If the funnel plot is asymmetrical, it indicates there is a possibility of publication bias, which is the tendency for scientific journals to publish more articles with positive results than studies with negative results, in addition to a search strategy with low sensitivity and breadth, skewing the results available for testing in the SR.⁴ In this type of meta-analysis, superimposition of the CIs will show whether there is in fact a statistically significant difference between the study groups.^{6,7}

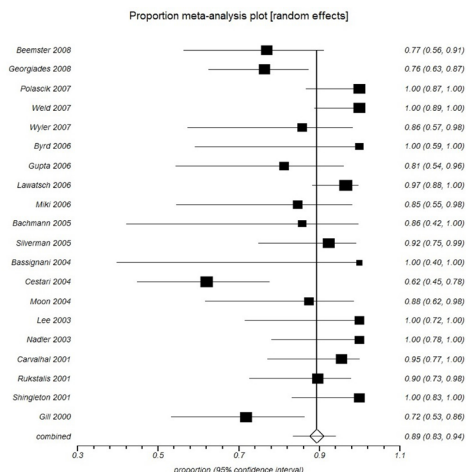


Figure 3. Example of a proportional meta-analysis of cases series on the clinical efficacy of cryoablation.

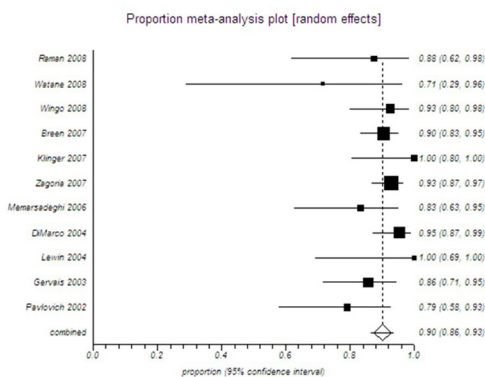


Figure 4. Example of a proportional meta-analysis of cases series on the clinical efficacy of radio frequency ablation

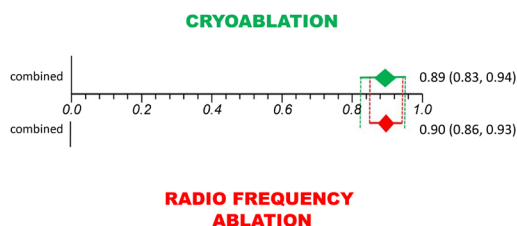


Figure 5. Example of superimposition of the confidence intervals from Figures 3 and 4.

Therefore, clinicians employ SRs with meta-analyses to keep themselves well-informed on certain subjects in medicine; researchers use them to identify, justify, and formulate new hypotheses; healthcare administrators use SRs to formulate clinical guidelines

and legislation relating to use of diagnostic tests and assessments of healthcare technology; and, finally, clients base their decisions on the evidence from SRs to reduce their health-related risk.

The advantage of a forest plot is that it summarizes in a single figure all of the information that must be evaluated on the effect and precision of a treatment, thereby increasing sample size and statistical power and detecting a statistically significant difference, if a difference truly exists. Personally, I tend to compare meta-analysis with a quantum leap, in that, in the same way that the fifth dimension enables movements to a parallel future, meta-analysis can anticipate important findings that would otherwise only be identified in the distant future.

REFERENCES

- Guyatt G. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992;268(17):2420-5. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1992.03490170092032>. PMID:1404801.
- El Dib RP, Atallah AN. Fonoaudiologia baseada em evidências e o Centro Cochrane do Brasil. *Diagn. Tratamento*. 2006;11:103-6.
- El Dib RP. Como praticar a medicina baseada em evidências. *J Vasc Bras*. 2007;6(1):1-4. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492007000100001>.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3 (updated February 2022)*. Cochrane; 2022 [citado 2022 mar 31]. www.training.cochrane.org/handbook
- El Dib R, Suzumura EA, Akl EA, et al. Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(2):e012680. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012680>. PMID:28235965.
- El Dib R, Nascimento P Jr, Kapoor A. An alternative approach to deal with the absence of clinical trials: a proportional meta-analysis of case series studies. *Acta Cir Bras*. 2013;28(12):870-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502013001200010>. PMID:24316861.
- El Dib R. Guia prático de Medicina Baseada em Evidências. São Paulo: Cultura Acadêmica; 2014. Uma abordagem alternativa na ausência de ensaios clínicos em revisões sistemáticas: metanálise proporcional de série de casos; p. 105-10.

Correspondence

Regina El Dib
 Universidade Estadual Paulista – UNESP, Instituto de Ciência e Tecnologia
 Av. Eng. José Longo, 777 - Jd. Dimas
 CEP 12245-000 - São José dos Campos (SP), Brasil
 Autora falecida

Author information

RED - Associate professor, Universidade Estadual Paulista (UNESP); Part-time professor, Departamento de Métodos, Evidências e Impacto de Pesquisa em Saúde (HEI); Adjunct researcher, McMaster University.

Como interpretar uma metanálise?

How to interpret a meta-analysis?

Regina El Dib^{1,2†} 

Resumo

Como a quantidade de informações disponíveis na área da saúde é enorme e crescente, o profissional tem necessidade de transformá-las em conhecimento e utilizá-las em sua prática clínica. Assim, mesmo que o leitor não venha a produzir estudos científicos, é necessário conhecer detalhes da metodologia científica para poder, com espírito crítico, avaliar os artigos científicos. A Saúde Baseada em Evidências (SBE) é definida como o elo entre a boa pesquisa científica e a prática clínica, e uma das pesquisas de excelência propostas pela SBE são as revisões sistemáticas (RSs). As RSs utilizam métodos rigorosos que diminuem a ocorrência de vieses. As RSs com metanálises geralmente otimizam os resultados achados, pois a análise quantitativa dos estudos incluídos na revisão fornece informações adicionais. Neste trabalho, discutiremos sobre como interpretar uma metanálise e como aplicar as estratégias de análises de subgrupo e sensibilidade, além de como descrever possíveis heterogeneidades e erros comuns que acontecem em uma metanálise.

Palavras-chave: metanálise; revisão sistemática; saúde.

Abstract

There is an enormous and ever-growing quantity of healthcare information available and practitioners must transform it into knowledge to be able to use it in their clinical practice. Even readers who do not conduct scientific studies themselves need to understand the scientific method in detail to be able to critically evaluate scientific articles. Evidence-based healthcare (EBH) can be defined as the link between good scientific research and clinical practice and systematic reviews constitute one of the forms of research excellence proposed within EBH. Systematic reviews employ rigorous methods that reduce the occurrence of bias. Systematic reviews with meta-analyses generally optimize the results found, because quantitative analysis of the studies included in the review yields additional information. In this paper, we will discuss how to interpret a meta-analysis and how to apply subset and sensitivity analysis strategies and we will also describe possible sources of heterogeneity and common errors that can affect a meta-analysis.

Keywords: meta-analysis; systematic review; healthcare.

Como citar: El Dib R. Como interpretar uma metanálise? J Vasc Bras. 2022;21:e20220043. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.202200431>

¹ Universidade Estadual Paulista – UNESP, Instituto de Ciência e Tecnologia, São Paulo, SP, Brasil.

² McMaster University, Departamento de Métodos, Evidências e Impacto de Pesquisa em Saúde – HEI, Hamilton, ON, Canada.

[†]In memoriam

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Abril 22, 2022. Aceito em: Maio 03, 2022.

O estudo foi realizado na Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil.



Copyright© 2022 Os autores. Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Na década de 1990, a prática clínica era embasada apenas por estudos fisiopatológicos, opiniões de especialistas no assunto, livros-texto e pesquisas *in vitro* e animal. Entretanto, a Saúde Baseada em Evidências (SBE) mudou esse cenário, facilitando o ensino e a pesquisa. Mediante rigorosos métodos científicos e buscas exaustivas pela literatura associada à experiência do clínico, a tomada de decisões baseia-se em evidências de alta qualidade em nossa prática clínica.

Esse processo originou-se com a SBE, sendo definida como o elo entre a boa pesquisa científica e a prática clínica^{1,2}. Em outras palavras, a SBE utiliza provas científicas existentes e disponíveis no momento, com boa validade interna e externa para a aplicação de seus resultados na prática clínica. Outrossim, em 1999, a SBE foi definida como o uso consciencioso, explícito e judicioso da melhor evidência disponível de pesquisa de cuidados médicos na administração dos pacientes¹.

Quando abordamos o tratamento e falamos em evidências, referimo-nos a efetividade, eficácia, eficiência e segurança³. A efetividade diz respeito ao tratamento que funciona em condições de mundo real³. A eficácia diz respeito ao tratamento que funciona em condições de mundo ideal³. Referimo-nos à eficiência quando o tratamento é barato e acessível, de forma que todos os pacientes possam dele usufruir³. Por último, a segurança significa que uma intervenção possui características confiáveis que tornam improvável a ocorrência de algum efeito adverso ao paciente³. Portanto, um estudo com boa validade interna deverá apresentar os componentes descritos anteriormente.

O processo da SBE inicia-se pela formulação de uma boa questão clínica de interesse. Uma boa pergunta formulada é o primeiro e mais importante passo para o início de uma pesquisa, pois diminui a possibilidade de erros sistemáticos (vieses) durante a elaboração, o planejamento, a análise estatística e a conclusão de um projeto de pesquisa³. O segundo passo é identificar a melhor evidência para responder à questão clínica de interesse – evidências pertinentes ao desenho de estudo epidemiológico, como ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos coortes.

Então, como praticamos a SBE? Para isso, devemos seguir os seguintes passos³:

1. Transformação da necessidade de uma informação em uma pergunta que possa ser respondida;
2. Identificação da melhor evidência com a qual responder a essa pergunta (ou seja, verificação do melhor desenho de estudo de acordo com a questão clínica);
3. Acesso às principais bases de dados da

área da saúde como Cochrane, PubMed, EMBASE, Web of Science e LILACS, em busca de estudos em potencial;

4. Realização da avaliação crítica das evidências em relação à validade interna (ou seja, proximidade da verdade), ao impacto (que seria o tamanho do efeito) e à aplicabilidade na prática clínica;
5. Por fim, realização da análise estatística, incluindo as metanálises, e da interpretação dos dados.

As revisões sistemáticas (RSs) são um desenho de estudo secundário que utiliza métodos rigorosos com o intuito de diminuir a ocorrência de vieses^{3,4}. As RSs com metanálises geralmente otimizam os resultados de um estudo, pois a análise quantitativa dos estudos incluídos na revisão fornece informações poderosas e adicionais. Dessa forma, as RSs são consideradas atualmente o nível I de evidências para qualquer questão clínica por sumariarem sistematicamente informações sobre um determinado tópico por meio de estudos primários, como os ECRs, os estudos coortes e os estudos caso-controle, utilizando-se de uma metodologia reprodutível, além de integrar informações de forma crítica e isenta para auxiliar as decisões e explicar as diferenças e contradições encontradas em estudos individuais.

As RSs podem ou não conter metanálises em seus resultados – isso vai depender dos estudos incluídos. As metanálises são um cálculo estatístico (ou seja, um somatório estatístico) aplicado aos estudos primários incluídos em uma revisão⁴ e aumentam o poder estatístico para detectar as possíveis diferenças entre os grupos estudados e a precisão da estimativa dos dados, diminuindo, assim, o intervalo de confiança (IC)⁴. Além disso, as metanálises são fáceis de serem interpretadas, dependendo apenas de um pouco de prática e treino³.

A metanálise tem como princípio fundamental o aumento do tamanho amostral, o qual é obtido pelos resultados numéricos de vários estudos examinando a mesma questão clínica, o que permite a realização de uma síntese estatística do conjunto de resultados. Para que o resultado de uma metanálise tenha significado aplicado, os estudos que compõem os dados da metanálise devem apresentar homogeneidade em relação aos aspectos clínicos e metodológicos.

Na área da saúde, são realizadas metanálises para verificação, principalmente sobre estudos individuais que apresentem resultados conflitantes. Nesses estudos, são apresentadas estimativas para as medidas de efeito, tais como o risco relativo (RR) e a razão de chances, dependendo do desenho de estudo a ser plotado.

A maneira mais usual de apresentar os resultados de uma metanálise é através do gráfico chamado *forest plot*⁴ (Figura 1)⁵. Esse gráfico mostra informações individuais dos estudos e os resultados da metanálise que sumarizam os dados dos estudos primários. No exemplo mostrado na Figura 1, na primeira coluna de uma metanálise, estão listados os estudos que entraram naquela metanálise. A segunda e terceira colunas contêm os dados do grupo da intervenção de interesse, e a quarta e quinta colunas contêm os dados do grupo-controle. Tanto em ENDS quanto em ENNDS, a coluna da esquerda indica o número de eventos do desfecho clínico de interesse, por exemplo, sangramento gengival, e a coluna da direita representa o tamanho total do respectivo grupo (Figura 1).

Nesse tipo de gráfico, cada linha horizontal representa um estudo primário incluído na metanálise com a medida de efeito e seu respectivo IC, sendo que a medida de efeito é representada por um símbolo que pode ser um quadrado ou um círculo, dependendo do *software* utilizado⁴. O losango ou diamante representa a combinação dos resultados, ou seja, a metanálise⁴ (Figura 1).

O gráfico é dividido por uma linha vertical que marca o efeito nulo (o valor igual a 1, no caso do RR, e igual a zero, no caso da diferença de média). Se o IC não contiver o valor neutro, ou seja, não tocar nem cruzar a linha vertical, esses resultados são ditos como estatisticamente significantes⁴. Quando a linha horizontal atravessar a linha vertical (ou seja, quando o IC contiver o valor 1), podemos inferir que, naquele respectivo estudo, o efeito do tratamento sobre a ocorrência do evento não é significativo⁴.

Um exemplo claro para descrever o poder das metanálises é demonstrado no logotipo da Colaboração Cochrane, que mensura o tamanho de efeito de sete ensaios clínicos que avaliaram a eficácia do uso de corticosteroide no final da gravidez de mães de bebês prematuros, sendo esperada como desfecho a diminuição do número de mortes por imaturidade pulmonar⁴ (Figura 2). Apenas dois ensaios clínicos apresentaram efeitos estatisticamente significantes – ou seja, não tocaram nem cruzaram a linha vertical da hipótese nula –, embora, quando agrupados os

dados de todos os estudos, o tamanho amostral tenha aumentado e, conseqüentemente, tenha melhorado o poder estatístico, indicando que o corticosteroide reduz significativamente o risco de bebês morrerem por complicações de imaturidade pulmonar⁴.

A vantagem das metanálises é particularmente pertinente também em condições de avaliações de estudos pequenos⁴. Além disso, quando se comparam dois tratamentos, o efeito e as diferenças de resultados podem se apresentar pequenos, porém muito relevantes. Por exemplo, um tratamento que reduz a mortalidade por infarto do miocárdio em 10% em relação ao tratamento já existente pode salvar milhões de pessoas por ano.

Os estudos maiores possuem ICs mais estreitos, ou seja, resultados mais precisos e maior contribuição para a metanálise, que também é representada graficamente (quanto maior a área do quadrado, maior o peso do estudo nessa respectiva metanálise)⁴.

O valor do qui-quadrado é um teste estatístico de homogeneidade do tamanho do efeito entre os estudos, isto é, uma medida da consistência do resultado entre os estudos individuais⁴. A escala com valor de I^2 próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os estudos; com valor próximo de 25% indica baixa heterogeneidade; com valor próximo de 50% indica heterogeneidade moderada ou substancial; e com valor próximo de 75% indica alta heterogeneidade⁴. Considera-se o valor de p menor que 0,1 como estatisticamente significativo para o cálculo de heterogeneidade, pois o teste estatístico I^2 possui baixa sensibilidade, então aumenta-se o *threshold* do valor de p para aumentar a sua sensibilidade⁴. Na parte de baixo do gráfico, o valor de z é um teste estatístico da significância do efeito global, sendo uma medida matemática equivalente à localização e à largura do diamante no gráfico.

Existem algumas estratégias para explorarmos a heterogeneidade quando estatisticamente significativa e evitarmos, assim, uma superestimativa no efeito do tratamento. Uma dessas estratégias é a análise de subgrupo⁴. A análise de subgrupo consiste em dividir a amostra em dois ou mais grupos e avaliar separadamente cada um desses subgrupos⁴. A separação desses

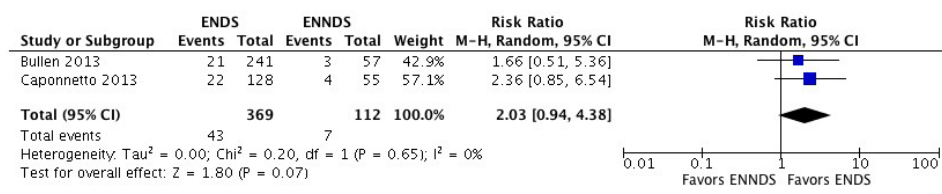


Figura 1. Exemplo de uma metanálise tradicional comparando cigarros eletrônicos com nicotina (ENDS) versus cigarros eletrônicos sem nicotina (ENNDS) para cessação do tabagismo.



Figura 2. Figura ilustrativa do logotipo da Colaboração Cochrane.

grupos pode ser feita a partir de variáveis clínicas. Se tomarmos como exemplo a questão clínica na área da Odontologia sobre a efetividade dos fitoterápicos como adjuvantes à raspagem e ao alisamento radicular na redução do sangramento gengival de pacientes com periodontite, então poderíamos planejar uma análise de subgrupo referente ao grupo-controle, ou seja, dividir os estudos incluídos de uma metanálise de acordo com o grupo-controle avaliado, por exemplo, clorexidina associada à raspagem e ao alisamento radicular *versus* placebo associado à raspagem e ao alisamento radicular. Além disso, podemos lançar mão dessa mesma estratégia para diminuir a possível heterogeneidade referente às variáveis metodológicas, como avaliar os estudos julgados como alto risco de viés com os estudos classificados como baixo risco de viés e verificar se a magnitude do tratamento modifica de acordo com essas análises de subgrupo.

Outra estratégia para lidar com a heterogeneidade dos estudos incluídos em uma metanálise é lançarmos mão da análise de sensibilidade⁴. Essa análise é utilizada para determinar a sensibilidade dos resultados de uma RS quando as premissas metodológicas são modificadas de acordo com o plano de ação original, por exemplo, a exclusão de um estudo da metanálise devido aos pacientes apresentarem um prognóstico ruim na avaliação inicial para um determinado desfecho clínico, destoando dos demais estudos incluídos na metanálise. Após a exclusão do estudo, deve-se avaliar se os achados da análise primária corroboram ou não com os achados da análise de sensibilidade e, assim, determinar a certeza das evidências⁴.

Vale ressaltar que existem alguns erros comuns que acontecem em uma metanálise⁴. O primeiro desses erros diz respeito ao “erro de entrada de dados”, ou seja, quando existe, por exemplo, a troca de média e desvio padrão entre os grupos de intervenção e

grupo-controle⁴. O segundo erro diz respeito a um *outlier*, como um sinal de menos deixado de fora do valor de uma média de um desfecho contínuo ou a entrada de um erro padrão em vez do valor de um desvio padrão, também em se tratando de um desfecho contínuo⁴. Um terceiro equívoco seria incluir os dados de um mesmo estudo várias vezes em uma mesma metanálise, promovendo, assim, uma superestimativa do efeito daquele tratamento em questão⁴. Uma quarta falha seria considerar a diferença de média em vez da média padronizada para os desfechos que apresentem diferentes ferramentas de avaliação, como é o caso dos questionários para avaliar a qualidade de vida⁴. Por último, outro erro seria considerar um modelo de efeito fixo no lugar do modelo de efeito randômico para uma metanálise com mais de dois estudos incluídos; modelos de efeito fixo geralmente ignoram possível heterogeneidade entre os estudos incluídos em uma metanálise e, portanto, superestimam o valor do RR ou da razão de chances.

A interpretação de uma metanálise proporcional é semelhante a uma metanálise tradicional⁶. Cada linha horizontal em um gráfico de floresta representa um estudo incluído do tipo série de casos⁶. O comprimento de cada linha corresponde ao IC de 95%. A estimativa do efeito é marcada com um quadrado preto. O tamanho do quadrado representa o peso que o respectivo estudo exerce na metanálise proporcional. A estimativa combinada é marcada com um losango ou diamante não preenchido no final do gráfico de floresta. Os ICs de estimativas combinadas são mostrados com uma linha horizontal cortando o diamante ou losango⁶.

Nessa análise estatística, consideramos estatisticamente significativa uma diferença entre as intervenções estudadas se os respectivos ICs de estimativas combinadas não se sobrepuserem⁶ (Figuras 3, 4 e 5).

As sobreposições dos ICs das Figuras 3 e 4 mostrarão de fato se houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados; nesse caso, entre a crioblação e a ablação por radiofrequência (Figura 5). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a crioblação e a ablação por radiofrequência, pois seus respectivos ICs se sobrepuseram (Figura 5).

Além disso, quando possível, calcula-se o gráfico de funil para avaliar a possibilidade de viés de publicação como complemento dessa análise estatística. Quando o gráfico de funil for assimétrico, ele sinaliza a possibilidade de viés de publicação, que é a tendência de as revistas científicas publicarem mais artigos com resultados positivos do que com resultados negativos, além de uma estratégia de busca pouco sensível e abrangente, tornando tendenciosos os resultados disponíveis para confronto em uma RS⁴. Nesse tipo de metanálise, a sobreposição dos ICs mostrará se houve de fato uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados^{6,7}.

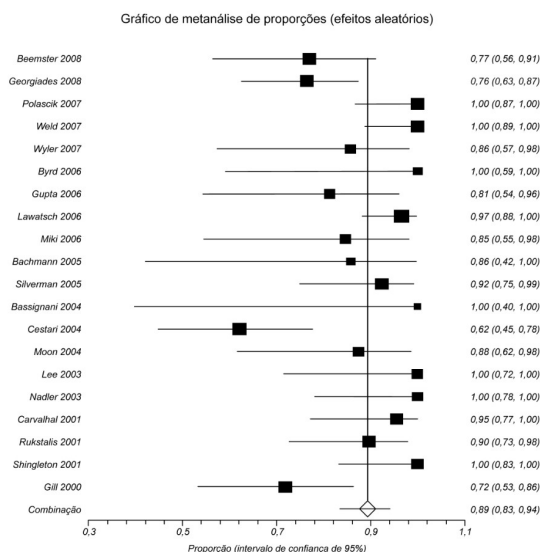


Figura 3. Exemplo de uma metanálise proporcional de séries de casos sobre a eficácia clínica da crioblação.

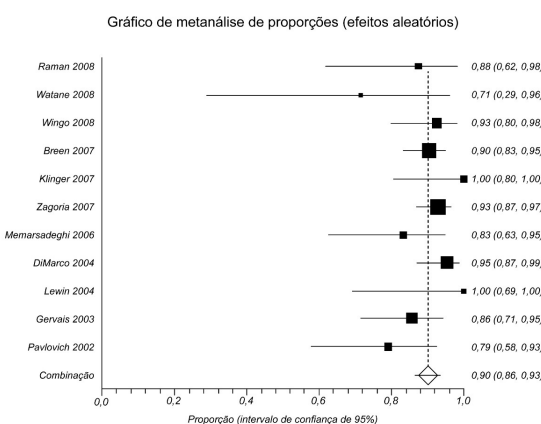


Figura 4. Exemplo de uma metanálise proporcional de séries de casos sobre a eficácia clínica da ablação por radiofrequência.

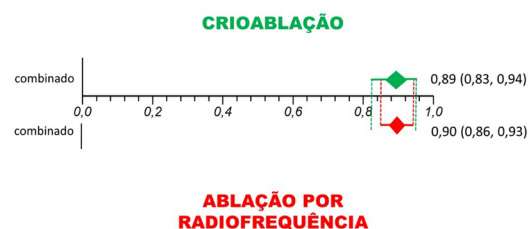


Figura 5. Exemplo de sobreposição dos intervalos de confiança das Figuras 3 e 4.

Dessa forma, os clínicos utilizam as RSs com metanálises para se manterem bem informados em determinados assuntos na área médica; os pesquisadores usufruem delas para identificar, justificar e formular

mais hipóteses; os administradores da saúde usam as RSs para formular diretrizes clínicas e legislação no que concerne ao uso de testes diagnósticos e avaliações tecnológicas em saúde; e, por fim, os consumidores baseiam suas decisões nas evidências existentes de uma RS para reduzirem os riscos relacionados à saúde.

A vantagem do *forest plot*, ou gráfico de floresta, é sumarizar, em uma única figura, todas as informações sobre o efeito e a precisão do tratamento a ser avaliado, aumentando, dessa forma, o tamanho amostral e o poder estatístico e detectando, assim, uma diferença estatisticamente significativa, se essa diferença for real. Particularmente, eu costumo comparar a metanálise com um salto quântico, em que, da mesma forma que a quinta dimensão nos possibilita movimentarmos para um futuro paralelo, a metanálise pode antecipar achados importantes que só seriam identificados em um futuro mais distante.

REFERÊNCIAS

- Guyatt G. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992;268(17):2420-5. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1992.03490170092032>. PMID:1404801.
- El Dib RP, Atallah AN. Fonoaudiologia baseada em evidências e o Centro Cochrane do Brasil. *Diagn. Tratamento*. 2006;11:103-6.
- El Dib RP. Como praticar a medicina baseada em evidências. *J Vasc Bras*. 2007;6(1):1-4. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492007000100001>.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3 (updated February 2022)*. Cochrane; 2022 [citado 2022 mar 31]. www.training.cochrane.org/handbook
- El Dib R, Suzumura EA, Akl EA, et al. Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(2):e012680. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012680>. PMID:28235965.
- El Dib R, Nascimento P Jr, Kapoor A. An alternative approach to deal with the absence of clinical trials: a proportional meta-analysis of case series studies. *Acta Cir Bras*. 2013;28(12):870-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502013001200010>. PMID:24316861.
- El Dib R. Guia prático de Medicina Baseada em Evidências. São Paulo: Cultura Acadêmica; 2014. Uma abordagem alternativa na ausência de ensaios clínicos em revisões sistemáticas: metanálise proporcional de série de casos; p. 105-10.

Correspondência

Regina El Dib
Universidade Estadual Paulista – UNESP, Instituto de Ciência e Tecnologia
Av. Eng. José Longo, 777 - Jd. Dimas
CEP 12245-000 - São José dos Campos (SP), Brasil
Autora falecida

Informações sobre o autor

RED - Professora associada, Universidade Estadual Paulista (UNESP); Professora em tempo parcial, Departamento de Métodos, Evidências e Impacto de Pesquisa em Saúde (HEI); Pesquisadora adjunta, McMaster University.