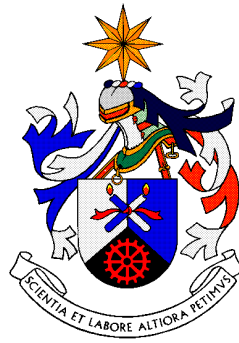


UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA



***METODOLOGIAS DE META-ANÁLISE
APLICADAS NAS CIÊNCIAS DA SAÚDE***

Raquel Nunes Martins Monteiro

Covilhã, 2010

UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA

**MESTRADO EM APLICAÇÕES DE ESTATÍSTICA ÀS CIÊNCIAS DA SAÚDE,
DA VIDA E DO AMBIENTE**

**METODOLOGIAS DE META-ANÁLISE
APLICADAS NAS CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Dissertação apresentada ao curso de Mestrado da
Universidade da Beira Interior, como requisito
parcial para a obtenção do título de mestre em
Aplicações de Estatística às Ciências da Saúde da
Vida e do Ambiente.**

Elaborada por: *Raquel Nunes Martins Monteiro*

Orientada por: *Prof^ª Doutora Luísa Maria Jota Pereira Amaral, UBI*

Covilhã, 2010

*“Nada do que há,
vale uma atenção que doa”*

Ricardo Reis

*“As idéias, todos sabemos,
não nascem na cabeça das pessoas.
Começam num qualquer lado,
são fumos soltos,
tresvairados,
rodando à procura de uma devida mente.”*

Mia Couto, in: Terra sonâmbula, p. 43

Dedicatória

*Dedico este trabalho
Ao meu tio, **Aurélío Martins**,
Pelo amor, inspiração, incentivo e compreensão
Ao longo de toda a minha vida.*

Agradecimentos

A vontade de melhorar enquanto pessoas e profissionais leva-nos a percorrer caminhos desconhecidos. O caminho da Estatística foi uma tentativa pessoal de vencer uma adversidade antiga e tentar desbravar uma área que é fundamental, mas que me parecia impossível de compreender.

Quero agradecer o apoio extraordinário que me foi dado pela minha Professora orientadora Luísa Pereira. Sem a sua colaboração teria sido muito difícil realizar este trabalho. Além de que, o seu discurso positivo, total disponibilidade e a sua energia em me mostrar que estava no bom caminho, foram de uma importância determinante.

Quero agradecer também ao Hélder, Aurora, Sílvia e à minha Mãe que ao me acompanharem nesta viagem a mestre, acreditando em mim, não me deixaram descarrilar.

Durante o desenvolvimento deste trabalho perdi pessoas especiais, e a elas também quero agradecer. E a todos os amigos e familiares que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

Entende-se por meta-análise, a elaboração de uma

(...) síntese de pesquisas anteriores sobre um tópico, que apresenta ênfase na produção de conclusões quantitativas. Ela não constitui uma técnica específica de análise de dados, mas sim um paradigma a partir do qual o pesquisador adota um novo enfoque ao reunir resultados e conclusões alheias. São apresentadas algumas fontes de dados sobre os quais a meta-análise pode ser aplicada. Esses dados geralmente são provenientes de trabalhos publicados, mas podem ser obtidos de registos de diversas instituições, ou serem uma mistura desses dois tipos com dados novos, colectados pelo próprio executor da meta-análise.... São recomendados cuidados na aplicação com relação à tendenciosidade dos dados e à sua adequação aos objectivos. Conclui-se que, como toda ferramenta, a meta-análise não é uma panaceia, mas apresenta óbvias vantagens na relação custo/benefício da pesquisa, cabendo aos pesquisadores conhecê-la para bem usá-la. (Luiz, 2002)

Resumo

O crescente volume de publicações científicas, gerado pelo desenvolvimento das pesquisas, origina conclusões, algumas vezes contraditórias. Resultados controversos obtidos em vários trabalhos sobre um mesmo tema, são a principal motivação dos investigadores em sintetizar informações publicadas.

Na área das Ciências da Saúde, a revisão sistemática é uma maneira eficiente de integrar a informação existente, gerando dados que auxiliem a tomada de decisões. Numa revisão sistemática, os dados dos diferentes estudos podem ser sumariados através de um conjunto de métodos estatísticos denominado meta-análise (Haines e Waltes, 1995). Assim, a meta-análise é uma metodologia estatística utilizada na análise de dados da revisão sistemática, com o objectivo de resumir os resultados de todos os estudos numa única medida resumo.

A meta-análise está a ser amplamente aplicada em estudos médicos, especialmente em revisões sistemáticas de ensaios clínicos aleatórios e de estudos de coorte. Embora em muitas áreas do conhecimento se realizem meta-análises, neste trabalho apresentaremos as técnicas estatísticas mais usuais contextualizadas em estudos clínicos dos tipos caso-controlo e coorte.

Abstract

The increasing volume of scientific publications, generated from the research development, lead to contradictory conclusions. Controversial results obtained in several works about one exactly subject, is the main motivation for the investigators in synthesizing published information.

In Biomedicine, the systematic review is an efficient way to integrate the existing information, generating data that can helps in some decisions. In a systematic revision, the different studies data can be prosecuted through statistical set methods called meta-analysis (Haines and Waltes, 1995). Thus, the meta-analysis is a statistical methodology used in data analysis of systematic revision, which main is summarize the results of all the studies in an only measure summary.

The meta-analysis is being widely applied in medical studies, especially in systematic revisions of random clinical assays and studies of cohort. Moreover, meta-analyses are applied in many areas of the knowledge. In this work we will present the more usual statistical techniques usually applied in clinical studies in case-control and cohort types.

Índice

Índice

INTRODUÇÃO.....	1
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	5
Introdução.....	7
Protocolo de uma Revisão Sistemática.....	8
1) Formulação da pergunta da revisão sistemática	9
2) Identificação de estudos primários relevantes	10
3) Selecção dos estudos	11
4) Extração dos dados	12
5) Análise da qualidade metodológica.....	12
6) Análise dos dados	15
7) Interpretação e discussão dos resultados	15
META-ANÁLISE	17
Introdução.....	19
Significado da palavra	20
História da Meta-análise.....	21
Protocolo para a realização de uma meta-análise	23
1) Sumário estatístico	25
2) Sumário do efeito da intervenção	25
DESENHO DE ESTUDO	27
Introdução.....	29
Classificação dos desenhos de estudo	29
Desenhos de estudo	31
Estudos Observacionais.....	31
Estudos Ecológicos	32
Estudo de Casos e Séries de Casos	33
Estudo de Corte Transversal	33
Estudo de Coorte.....	35
Estudos de Caso-controlo	37
Estudos Experimentais	39
Ensaio Clínico.....	39

Cegamento	44
Desenho de estudo na Meta-análise	45
Nível de evidência dos estudos.....	46
METODOLOGIAS DE META-ANÁLISE	49
Medidas de efeito (<i>effect size</i>)	51
Risco relativo.....	52
Diferença de riscos	53
Odds ratio	53
Odds ratio de Peto	55
Número Necessário para Tratar.....	55
Modelos de regressão em meta-análise	56
Modelo de efeitos fixos	56
Modelo de efeitos aleatórios.....	57
Heterogeneidade em meta-análise	58
Viés de publicação.....	61
Representação gráfica e interpretação dos resultados	64
UMA META-ANÁLISE	67
<i>Contraceção oral como factor de risco no desenvolvimento de Cancro do Colo do Útero: Uma Meta-análise.</i>	69
Resumo.....	69
Introdução.....	70
Material e Métodos.....	72
Resultados.....	76
Discussão	89
Conclusão	92
REFERÊNCIAS	93

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

Introdução

No exercício de qualquer actividade na área das Ciências da Saúde existe uma necessidade constante de tomar decisões e, para o fazer com rigor, é necessária uma base de conhecimentos científicos, credíveis e actuais. Nas últimas décadas assistiu-se a uma explosão de conhecimento na maioria dos domínios científicos, nomeadamente, nesta área das Ciências da Saúde, encorajada principalmente pelas inesgotáveis capacidades de inúmeros instrumentos tecnológicos, como o computador e equipamentos de monitorização, que permitem tratar, analisar e auxiliar a interpretação de grande quantidade de informação de forma rápida e rigorosa (Costa, 2005).

Devido a esta actividade científica florescente observou-se a progressiva acumulação de grande quantidade de informações científicas produzidas e disponíveis e também a evidente dificuldade do profissional ou investigador em manter-se actualizado, sobre os estudos científicos do seu campo de trabalho (Susin, 1999; Riera, 2006). De facto, seja para escrever um resumo, para preparar uma apresentação num congresso, um artigo, uma monografia de fim de curso, uma dissertação de mestrado, ou mesmo, para acompanhar os progressos de uma área de interesse, é necessário ler e consultar uma vasta bibliografia.

Com o intuito de reduzir o esforço necessário para o sucesso deste tipo de actividades, e também de rentabilizar ao máximo o esforço dispendido pelos investigadores na execução de ensaios primários, é valorizada a ideia de que estes ensaios na área da saúde, que se apoiam em conhecimentos fidedignos e que são produzidos por metodologia apropriada, possam ser usados como base científica para a execução de novos trabalhos ou ensaios secundários, sem haver necessidade de realizar novos ensaios experimentais ou observacionais, por vezes, repetitivos e que acarretam elevados custos para as entidades que os executam.

Uma maneira eficiente de integrar a informação existente, gerando dados que auxiliem a tomada de decisões, é através da revisão sistemática. Numa revisão sistemática, os dados dos diferentes estudos podem ser quantitativamente combinados por métodos estatísticos, designados por metodologias de meta-análise (Susin, 1999). A revisão sistemática da literatura com ou sem meta-análise é citada pelos investigadores por apresentar a melhor evidência para a pesquisa e para a clínica (Sampaio, 2007).

Embora muitas áreas do conhecimento utilizem técnicas de meta-análise, a proposta deste trabalho restringe-se ao estudo de técnicas estatísticas contextualizadas na área das Ciências da Saúde.

Assim, no capítulo 2 apresentamos uma introdução à revisão sistemática da literatura, e descrevemos quais as etapas necessárias para a execução deste tipo de estudo.

No capítulo 3 introduzimos a meta-análise, referindo as suas bases históricas, vantagens, desvantagens e aplicações práticas. Descrevemos também as etapas para a execução de uma meta-análise adicionais aos passos seguidos no planeamento de uma revisão sistemática da literatura sem meta-análise.

No capítulo 4 apresentamos uma breve revisão dos tipos de estudos e grau de evidência, e discutiremos a sua importância em uma meta-análise.

No capítulo 5 apresentamos uma descrição das medidas de efeito usuais em meta-análise, falamos da importância do estudo da heterogeneidade na condução de meta-análises, e descrevemos as ferramentas usuais para a avaliar. Finalizamos este capítulo com a descrição do uso de modelos de regressão em meta-análise e discussão das ferramentas usuais para a detecção de viés de publicação.

No capítulo 6 vamos analisar um tema de saúde na área da oncologia com grande impacto na opinião pública, contracepção oral como factor ou co-factor de risco para o desenvolvimento de cancro do colo do útero, aplicando as técnicas descritas nos capítulos anteriores.

Capítulo 2

***REVISÃO
SISTEMÁTICA DA
LITERATURA***

Revisão sistemática da Literatura

Introdução

Anualmente são publicados cerca de 2 milhões de artigos científicos na área da saúde, em mais de 20.000 revistas científicas. Estes estudos primários incluem estudos experimentais e observacionais, e têm sido desde há várias décadas a forma mais viável de gerar conhecimento. No entanto, desde o final da década de 80, um outro tipo de estudo, secundário, designado revisão sistemática, está a tornar-se frequente na literatura médica (Silva, 2003).

A revisão sistemática reúne de forma organizada, grande quantidade de resultados qualitativos e quantitativos de pesquisas clínicas, que auxiliam a interpretação de consistências e inconsistências encontradas entre estudos primários que investigam a mesma questão. Desta forma, a revisão sistemática representa uma ferramenta eficaz de integração de informação e torna-se uma base credível para a tomada de decisões, pois facilita a elaboração de diretrizes clínicas extremamente úteis para os responsáveis na área da saúde, nomeadamente médicos, investigadores e administradores de saúde (Cook, 1997; Atallah, 1998).

Contudo, o resultado da revisão sistemática é apenas uma das etapas do processo que resulta na tomada de decisão clínica. A decisão clínica deve considerar a experiência médica associada aos resultados dos estudos e das circunstâncias do doente e da doença, a denominada medicina baseada em evidências (Castro, 2001). A revisão sistemática é um importante auxílio da medicina baseada em evidências, principalmente na ausência de um ensaio clínico de tamanho suficiente para provar, por exemplo, a eficácia terapêutica de um fármaco.

Durante a década de 70, as decisões relacionadas com o tratamento dos doentes baseavam-se principalmente na prática quotidiana do médico ou na experiência dos grandes serviços hospitalares. A formação médica dava pouca importância ao ensino da metodologia científica e aos resultados de pesquisas (Tsafirir, 1996).

Uma revisão sistemática responde a uma pergunta claramente formulada utilizando métodos sistemáticos e explícitos para identificar, seleccionar e avaliar criticamente trabalhos relevantes, ou seja, segue um protocolo de investigação (Clarke, 2001).

O objectivo da sistematização é reduzir possíveis vieses decorrentes de uma revisão não sistemática, tanto os vieses observados na forma de revisão da literatura e na selecção dos artigos, quanto aqueles detectados pela avaliação crítica de cada estudo individualmente (Marcos, 2009).

Os estudos primários que servem de base ao desenvolvimento de uma revisão sistemática da literatura, de acordo com a natureza da pesquisa, podem ser ensaios clínicos controlados e aleatórios, estudos caso-controlo, estudos de coorte, etc.

Quando os resultados dos estudos primários são sumariados, mas não há tratamento estatístico, a revisão é chamada de revisão sistemática qualitativa (Petrie, 2001; Mulrow, 1994). Quando é feita a análise quantitativa, ou seja, a combinação dos resultados quantitativos dos estudos primários por meio de métodos estatísticos, trata-se da revisão sistemática quantitativa, também denominada de revisão sistemática com meta-análise, ou simplesmente, meta-análise (Cook, 1997; Sacks, 1987; Justo, 2005).

Protocolo de uma Revisão Sistemática

Um trabalho de revisão sistemática segue a estrutura de um artigo original, incluindo introdução, material, métodos, resultados e discussão (Sampaio, 2007).

A realização de uma revisão sistemática envolve o trabalho de pelo menos dois investigadores, que avaliarão, de forma independente, a qualidade metodológica de cada artigo seleccionado (Sampaio, 2007). É importante que os investigadores elaborem um protocolo de pesquisa que inclua os seguintes itens: pergunta da revisão, estratégia de pesquisa (ou objectivos), critérios de inclusão e de exclusão dos artigos, definição dos acontecimentos de interesse, verificação da validade dos resultados, determinação da qualidade dos estudos e análise dos resultados (Pissini, 2006; Higgins, 2008).

Seguidamente, apresentamos uma descrição das etapas que constituem o protocolo de elaboração de um estudo de revisão sistemática da literatura

- 1) Formulação da pergunta/questão
- 2) Identificação de estudos primários relevantes
- 3) Selecção dos estudos
- 4) Extração dos dados
- 5) Análise da qualidade metodológica

- 6) Análise dos dados
- 7) Interpretação e discussão dos resultados (Oliveira, 2009)

1) Formulação da pergunta da revisão sistemática

Para iniciar uma pesquisa científica é necessário haver uma hipótese a testar ou uma questão a responder, a qual, deve ser clara e o mais objectiva possível.

A partir da pergunta da revisão sistemática são definidos os objectivos e toda a estrutura da revisão (Higgins, 2008).

De acordo com a pergunta, procede-se à classificação do tipo de pesquisa. Através dessa classificação, é possível determinar o desenho de estudo ideal. Na *Tabela 2.1* exemplificam-se possíveis perguntas e a correspondente classificação do tipo de pesquisa. Na *Tabela 2.2*, são relacionados os tipos de pesquisas com o desenho mais adequado em cada um deles. No Capítulo 4, deste trabalho, apresentamos uma descrição sumária dos diferentes tipos de estudo.

Tabela 2.1: Exemplos de perguntas e respectiva classificação do tipo de pesquisa.

PERGUNTA DA PESQUISA	TIPO DE PESQUISA
Qual a eficácia de uma técnica para diagnosticar o problema?	Diagnóstico
Quantas pessoas têm a doença num período de tempo?	Prevalência
Qual a proporção de casos novos da doença em cada ano?	Incidência
O factor ou intervenção promove a doença?	Risco
Qual é o possível efeito nocivo causado pelo problema?	Prognóstico
Qual o tipo e intervenção mais adequado para tratar o problema?	Tratamento (intervenção)
Como é que o problema pode ser prevenido?	Prevenção
O que causa o problema?	Etiologia

Tabela 2.2: Tipos de pesquisas científicas e respectivo desenho de estudo mais adequado.

TIPO DE PESQUISA	DESENHO DE ESTUDO
Diagnóstico	Transversal
Prevalência	Transversal
Incidência	Coorte
Risco	Coorte e Caso-controlo
Prognóstico	Coorte
Tratamento (intervenção)	Ensaio clínico cotrolado e aleatório
Prevenção	Ensaio clínico cotrolado e aleatório
Etiologia	Coorte e Caso-controlo

Na área das ciências da saúde, as questões de interesse, normalmente relacionam-se com frequência, risco e causalidade, diagnóstico, tratamento, prevenção, prognóstico e síntese.

Os critérios de inclusão e de exclusão de estudos devem ser descritos nesta primeira etapa do protocolo. Estes devem ser explícitos e objectivos para evitar erros de análise. Os critérios, como também todo o processo de selecção, devem ser bem documentados para garantir a reprodutibilidade (Higgins, 2008).

O tipo de desenho de estudo, população, intervenção experimental, intervenção de comparação, geralmente, são usados como critérios de selecção, enquanto que o acontecimento de interesse nem sempre é importante na selecção dos estudos.

A definição dos critérios deve ser bem planeada para não excluir estudos que poderiam ser interessantes para a pesquisa ou incluir estudos desnecessários ou com informações que não poderão ser comparadas e sumariadas.

2) Identificação de estudos primários relevantes

A revisão sistemática deve incluir todos os estudos de qualidade que abordam a pergunta de pesquisa. A identificação dos estudos tem início com a definição de termos ou palavras-chave, seguida da elaboração das estratégias de pesquisa, definição das bases de dados e de outras fontes de informação a serem pesquisadas.

Uma forma de encontrar as palavras-chave necessárias a uma boa pesquisa é realizar uma busca electrónica inicial de resumos de estudos sobre o tema da revisão, para

observar as palavras-chave definidas pelos autores e as palavras que se repetem nos diferentes resumos.

A estratégia de pesquisa deve ser capaz de identificar os estudos publicados e não publicados que sejam relevantes e contribuam para responder à pergunta da revisão sistemática.

A pesquisa mais eficiente é realizada em bases de dados electrónicas, pois encontra-se em permanente actualização. Consoante o tema da pergunta existem bases mais adequadas que outras. Por exemplo, a *PubMed* contém publicações das revistas de medicina mais conceituadas, sendo desta forma, um bom motor de busca quando a questão se relaciona com medicina.

No entanto, como as revistas científicas privilegiam a publicação de pesquisas com resultados positivos, os estudos com resultados negativos são publicados com menor frequência e podem não ser identificados na pesquisa (viés de publicação). Assim, a revisão sistemática deve incluir todos os estudos, com resultados positivos e negativos, para diminuir o risco de viés de publicação (Castro, 2001).

3) Selecção dos estudos

Após a identificação dos estudos, é necessário seleccionar aqueles que são relevantes e contribuem para responder à pergunta da revisão. A selecção é realizada através da aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, e deve ser realizada de forma independente, por dois revisores.

Numa primeira etapa é feita uma triagem. Cada revisor examina separadamente todos os resumos. Se ambos determinarem que um estudo satisfaz os critérios de inclusão, ele será aceite. A exclusão de estudos pode ocorrer por dois motivos: estudos que claramente não são relevantes para responder à pergunta da revisão e estudos que abordam o tema, mas não satisfazem um ou mais dos critérios (Sargeant, 2005).

Seguidamente, são avaliados os textos completos dos estudos incluídos na triagem e os casos em que a leitura do título e do resumo não esclareceu se o estudo é de interesse ou não. Com a leitura dos textos completos, os revisores devem avaliar, novamente, se o estudo deve ou não ser incluído na revisão.

4) Extracção dos dados

Nesta etapa da revisão sistemática, os dois revisores extraem um determinado conjunto de informações de cada estudo, para o preenchimento de formulários ou tabelas, manuais ou electrónicas (Higgins, 2008). Devem ser recolhidos dados sobre como cada estudo foi realizado (incluindo metodologia, participantes, contexto, intervenção, acontecimento) e os resultados obtidos em cada um (Higgins, 2008). A avaliação desses parâmetros é que permite ou não comparar os estudos seleccionados.

A revisão sistemática é baseada nos dados recolhidos nesta etapa. Os tipos de dados que são extraídos de cada estudo dependem da pergunta da revisão.

Os dados devem ser capazes de descrever o contexto da pesquisa e possíveis heterogeneidades dos dados, sendo expressos de forma padronizada para permitir a posterior comparação.

Para identificar possíveis fontes de heterogeneidade nos resultados, é necessário descrever a população (faixa etária, sexo), os factores que podem influenciar os efeitos da intervenção (por exemplo, país em que foi realizado o estudo) ou intervenção. Quando a intervenção é um tratamento, devem ser recolhidas informações sobre a via de administração, dose, frequência, duração do tratamento e outras informações importantes.

5) Análise da qualidade metodológica

Depois de extrair os dados é possível comparar os estudos individualmente de modo a verificar semelhanças e diferenças. A qualidade é avaliada pelos componentes que foram extraídos em quatro vertentes (método, participantes, intervenção e acontecimento de interesse) e comparados ao padrão de referência que foi adoptado na revisão sistemática (Higgins, 2008; Castro, 2001). As variações nos resultados de estudos primários incluídos numa revisão sistemática podem ser causadas por variações na qualidade, já que ensaios planeados com rigor tendem a fornecer resultados mais fidedignos (The Cochrane Collaboration, 2001).

A análise da qualidade metodológica detecta semelhanças (homogeneidades) e diferenças (heterogeneidades) entre os estudos, sendo fundamental para identificar quais os estudos que podem ser agrupados para a meta-análise.

A qualidade de uma revisão sistemática depende da qualidade dos estudos incluídos. Na análise da qualidade metodológica verifica-se se o desenho e a condução do estudo podem contribuir para evitar vieses, desta forma, verifica-se se a metodologia e a execução do estudo foram adequadas (The Cochrane Collaboration, 2001). Erros no desenho e/ou na execução podem causar vieses, que por sua vez, podem influenciar os resultados sobre a existência ou ausência de efeitos de uma intervenção.

Estes dois pontos de análise da qualidade metodológica designam-se genericamente por validade externa e validade interna. A validade externa de um estudo é avaliada pelo conhecimento da situação clínica, e estima a aplicabilidade dos resultados. Já a validade interna é verificada pelo conhecimento do método científico, ou seja, verificar se o desenho do estudo não sofreu viés (Castro, 2002; Higgins, 2008). Por mais que se queira simplificar e separar estas avaliações, na maior parte das vezes, os conhecimentos clínico e científico são indissociáveis (Castro, 2001).

O instrumento para avaliação da qualidade metodológica é um formulário, ou conjunto de formulários, desenvolvido pelos revisores, com perguntas sobre como cada estudo primário lidou com os factores que influenciam a qualidade metodológica (adequação do desenho de estudo, qualidade da intervenção, capacidade de extrapolação de resultados).

O processo de avaliação da qualidade metodológica pode, e deve, ser complementado, além do formulário, pelo uso de listas e escalas de qualidade. Uma destas listas é a de Delphi (Verhagen, 1998) e duas destas escalas são as, de Jadad e de Masstricht (Jadad, 1996; Vet, 1997; Silva Filho, 2005).

O **sistema de Maastricht** foi proposto por pesquisadores da Universidade de Maastricht, Holanda. Consiste em quinze itens principais baseados em critérios metodológicos de avaliação de qualidade. Estes são divididos em quarenta e sete sub-itens, totalizando cem pontos, que avaliam três dimensões da qualidade de um estudo clínico: validade interna, validade externa e método estatístico, por sua vez distribuídos em cinco domínios. A *Tabela 2.3* resume os domínios e itens principais. Os estudos clínicos são avaliados quanto à apresentação e descrição adequada destes itens. Um estudo clínico é classificado da seguinte forma: se receber menos de 50 pontos é de qualidade pobre, entre 50 e 70 pontos, é de qualidade moderada, e se receber mais de 70 pontos, é de boa qualidade.

Tabela 2.3: Itens do critério de Maastricht (Silva Filho, 2005).

Domínio	Itens principais	Nº de subitens	Peso
População de estudo	Seleção e critérios de inclusão	2	2
	Alocação do tratamento	3	20
	Tamanho do estudo	3	10
	Comparabilidade do prognóstico	5	5
	<i>Drop outs</i> (a)	4	7
	Perda de seguimento	3	7
Intervenção	Intervenções controladas e experimentais	6	12
	Tratamentos extras	2	2
Cegamento	Cegamento do doente	2	6
	Cegamento do médico	2	6
	Cegamento do investigador	2	6
Resultados	Respostas	5	5
	Período de seguimento	3	3
	Efeitos colaterais	1	1
Análise	Análise e apresentação dos dados	4	8
Total		47	100

(a) *Drop outs* referem-se à retirada de indivíduos do ensaio por apresentarem alguma condição que os impediam de continuar.

Tal como o sistema de Maastricht, o **sistema Delphi** também permite avaliar três dimensões da qualidade: validade interna, validade externa e análise estatística. Na *Tabela 2.4* são apresentados os itens utilizados.

Tabela 2.4: Itens que compõem o sistema Delphi (Silva Filho, 2005).

Itens	Respostas
1. A alocação dos doentes foi aleatória?	Sim/Não/Não é conhecido
2. Se os indivíduos foram aleatorizados para os grupos de tratamento, foi mantido o sigilo de alocação dos doentes?	Sim/Não/Não é conhecido
3. Os grupos eram compatíveis em relação às características mais importantes do prognóstico?	Sim/Não/Não é conhecido
4. Os critérios de inclusão e exclusão foram especificados?	Sim/Não/Não é conhecido
5. Foi utilizado um avaliador independente para avaliar os resultados?	
6. O responsável pelo doente foi “cegado”?	Sim/Não/Não é conhecido
7. O doente foi “cegado”?	Sim/Não/Não é conhecido
8. As medidas de variabilidade e a estimativa pontual foram apresentados para a variável principal?	Sim/Não/Não é conhecido
9. O estudo incluiu a análise por intenção de tratar?	Sim/Não/Não é conhecido

O sistema **Jadad** consta de três tópicos, directamente relacionados com a redução de vieses (centrados na validade interna). As possíveis respostas aos itens são “sim”, “não”, sendo atribuído 1 ponto a cada resposta “sim”. A *Tabela 2.5* apresenta as questões relacionadas com este critério (Silva Filho, 2005).

Tabela 2.5: Itens que compõem a escala de Jadad (Silva Filho, 2005).

Itens	Respostas	
1. O estudo foi descrito como aleatório?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
2. É descrito o método usado para gerar a sequência de números aleatórios, e este método é adequado?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
3. O estudo foi descrito como duplo cego?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
4. É descrito o método utilizado no procedimento duplo cego e este método está adequado?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
5. Existe uma descrição das perdas e retiradas de doentes?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não

A utilidade destes instrumentos é apenas a de avaliar alguns itens, não devendo servir para incluir ou excluir estudos da revisão sistemática. No entanto, eles podem ser usados para agrupar estudos homogêneos para a meta-análise dentro da análise de sensibilidade.

6) Análise dos dados

O objectivo nesta etapa é sumariar e combinar os resultados dos estudos primários incluídos na revisão sistemática, através da síntese descritiva e da análise qualitativa: sumarização das características principais dos estudos (população, intervenção, acontecimentos) e dos resultados. As características principais dos estudos, como por exemplo: autores, ano, desenho metodológico, número de indivíduos, grupos de comparação, variáveis dependentes e principais resultados, podem ser apresentados numa tabela (Green, 2008).

7) Interpretação e discussão dos resultados

O principal objectivo da revisão sistemática da literatura é a síntese de informações e evidências. Deste modo, opiniões pessoais ou argumentações não fundamentadas nos resultados devem ser evitadas (The Cochrane Collaboration, 2001).

A discussão da revisão sistemática deve relacionar as implicações da evidência com as decisões práticas. Os autores devem abordar aspectos como: limitações metodológicas e qualidade dos artigos incluídos na pesquisa, significância dos efeitos observados, consistência desses efeitos através dos diferentes estudos, clareza ou não da relação dose-efeito, existência de algum factor indirecto que reforce a evidência, outras possíveis explicações para os efeitos observados e a aplicabilidade dos resultados.

Os elementos básicos da discussão são semelhantes para a revisão sistemática sem meta-análise e com a meta-análise. A diferença é que no caso da revisão sistemática sem meta-análise a avaliação será qualitativa, enquanto que com a meta-análise, são produzidos e discutidos dados quantitativos.

Capítulo 3

META-ANÁLISE

Meta-análise

Introdução

A meta-análise é uma metodologia estatística focada na análise dos dados da revisão sistemática, com o objectivo de resumir os resultados de todos os estudos numa única medida, melhorando a confiança nos resultados (Egger, 1997; Luiz, 2002; Silva, 2003; Pissini, 2006).

Blaise Pascal, já no século XVII, dizia: “*Não se podem conhecer as partes sem conhecer o todo, nem conhecer o todo sem conhecer as partes*”. Podemos dizer que a meta-análise nos ajuda a “juntar as partes” para conhecermos um todo.

Actualmente, a meta-análise é utilizada em praticamente todas as áreas do conhecimento científico-tecnológico, contribuindo para a evolução desses domínios. As ciências biomédicas é uma das áreas onde mais se utiliza a meta-análise como método de estudo, porque diminui os custos e implicações éticas que envolvem estudos experimentais com seres humanos, bem como, a dificuldade na obtenção de resultados e o seguimento dos indivíduos sujeitos a intervenções médicas. Desta forma, a meta-análise revelou-se uma solução eficaz que permite contornar alguns problemas de natureza ética e económica na área das ciências da saúde, em particular na Medicina (Costa, 2005). Contudo, a opinião em redor desta metodologia não é unânime entre os investigadores, e as reacções variam entre a aversão total e cepticismo, até ao entusiasmo (Moreno, 1998). O aumento da publicação de meta-análises ao longo dos últimos anos é um facto, que comprova a evolução quantitativa das mesmas, como resultado do crescente avanço científico e da própria necessidade de síntese de informação.

Esta técnica aplica-se idealmente, àquelas situações nas quais possuímos uma questão clínica relevante relacionada com intervenções biomédicas onde, ainda não existe um consenso entre os estudos ou, quando não há uma comprovação adequada da eficácia de um procedimento. É útil, também, naquelas situações em que encontramos vários estudos sobre determinada intervenção, mas possuímos dúvidas se os seus resultados poderão estar mascarados pelo pequeno número de indivíduos envolvidos. Ou ainda, quando o número de estudos sobre determinado assunto, é pouco abundante,

permitindo a meta-análise, reunir as evidências disponíveis ou até apontar áreas onde há necessidade de realizar mais pesquisas (Pissini, 2006; Petrie, 2001).

A principal desvantagem da meta-análise é que esta não pode compensar as limitações inerentes aos estudos em que se baseia, uma vez, que eles próprios têm erros, sistemáticos e aleatórios, que não são corrigidos pela sua análise conjunta, sendo pelo contrário, aditivos (Ressing, 2009).

Significado da palavra

O termo meta-análise advém do prefixo “meta –” e da palavra “análise”. O primeiro pode ter diversos significados entre eles “além”, “mudança”, “transcendência”, “reflexão crítica sobre”. Provavelmente este último sinónimo é o que mais se relaciona com a dimensão metodológica à qual a meta-análise se aplica hoje em dia (Costa, 2005). Uma meta-análise, então, seria aquela que muda ou transcende o resultado de análises anteriores, sendo uma reflexão crítica sobre elas (Luiz, 2002).

Segundo várias instituições, como por exemplo National Library of Medicine, *“meta-análise é um método que combina estudos independentes e relevantes que visam responder uma mesma questão de interesse científico, em que estes são sujeitos a uma análise estatística, que poderá levar ao planeamento de novos estudos ou serem utilizados para avaliar, por exemplo na área da Medicina, a eficácia de um tratamento”* (Costa, 2005).

A grafia da palavra frequentemente gera discussão, pois, podem existir duas formas diferentes em português: metanálise e meta-análise. No entanto, para efeito de indexação de artigos de revistas científicas, livros, resumos de congressos, relatórios técnicos e outros tipos de materiais, bem como para pesquisa e recuperação de assuntos da literatura científica em bases de dados (como *PubMed, MedLine, Lilacs* e outras), a grafia metanálise é a mais frutuosa em termos de pesquisa. Os descritores em inglês e espanhol são, respectivamente, meta-analysis e metaanalysis.

Embora ocasionalmente usadas como sinónimos, metanálise e meta-análise têm definições diferentes. Metanálise é um recurso da linguística, que significa a segmentação não-etimológica de um vocábulo, locução ou enunciado, que foram interpretados pelos falantes de forma diversa daquela determinada pela sua origem (Sousa, 2008).

História da Meta-análise

A designação meta-análise apareceu descrita pela primeira vez em 1976, segundo o significado que actualmente a comunidade científica lhe atribui, num artigo do psicólogo Gene V. Glass intitulado: *Primary, secondary and meta-analysis of research* na revista *Educational Research*, volume 5, páginas 3 a 8 (Costa, 2005). Glass, define meta-análise como “a análise de uma grande colecção de resultados de análises provenientes de estudos individuais, tendo como propósito completar o que foi encontrado” (Pissini, 2006).

No entanto, quase dois séculos antes da aplicação do termo meta-análise, um matemático inglês, Roger Cotes, realizou um pequeno trabalho em que compilou e tratou informações obtidas por diferentes astrónomos, tendo verificado que a combinação dos dados de diferentes estudos poderia ser mais apropriada que a observação de alguns destes estudos individualmente (Martinez, 2007). Uma das primeiras meta-análises na área da Medicina foi publicada na revista britânica (*British Medical Journal*) em 1904 pelo estatístico Karl Pearson, a quem o governo pediu que revisse a evidência do efeito da vacina contra a febre tifóide. Pearson usou métodos quantitativos para analisar os dados obtidos em seis estudos sobre o desenvolvimento de inoculações anti-*Samonella typhi* para combate da febre tifóide (Martinez, 2007; Luiz, 2002).

A importância do termo meta-análise aumentou na área da Saúde com a publicação do livro *Effective Care During Pregnancy and Chilbirth* por Chalmers no ano de 1989. Duas outras publicações da mesma época, uma em Cardiologia (Yusuf, 1985) e outra em Oncologia (EBCTCG, 1988), tiveram grande importância.

Alguns anos mais tarde, em 1992, é fundado o Centro Cochrane do Reino Unido e em 1997 no Brasil, dando início à Colaboração Cochrane que até hoje se tem destacado como sendo a instituição com maior contributo para a disseminação das revisões sistemáticas com e sem meta-análise, sobre os efeitos de intervenções na área da saúde (Costa, 2005). A Colaboração Cochrane desenvolveu-se em resposta ao pedido de Archie Cochrane (1909-1988) de revisões sistemáticas actualizadas periodicamente, dos ensaios clínicos aleatórios relevantes sobre intervenções em saúde (Cochrane, 1972).

Archie Cochrane foi um médico e pesquisador britânico que muito contribuiu para o desenvolvimento da epidemiologia como ciência.



“É uma grande crítica para nossa profissão que não tenhamos organizado um sumário crítico, por especialidade, subespecialidade e actualizado periodicamente, de os todos ensaios clínicos aleatórios.”

Archie Cochrane

Figura 3.1: Archie Cochrane.

O logótipo representativo desta instituição é um diagrama que mostra os resultados obtidos numa meta-análise de sete estudos controlados sobre a utilização de um medicamento esteróide administrado a mulheres em risco de parto prematuro, representado na figura abaixo.

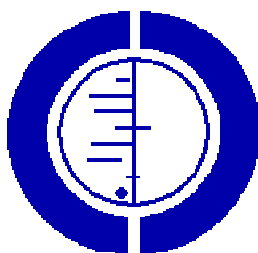


Figura 3.2: Figura ilustrativa do logótipo da Colaboração Cochrane.

Cada linha horizontal representa os resultados de um teste (quanto mais curta a linha, mais preciso é o resultado) e o losango representa a combinação dos resultados (medida resumo). A linha vertical indica a posição ao redor da qual as linhas horizontais se agrupariam se os dois tratamentos comparados nos estudos tivessem efeitos semelhantes; se uma linha horizontal atravessasse a linha vertical, significaria que aquele estudo em particular não encontrou nenhuma diferença clara ("estatisticamente significativa") entre os tratamentos. Quando as linhas horizontais individuais atravessam a linha vertical significa que o tratamento pode tanto aumentar quanto diminuir as mortes de bebés. Contudo, juntas, as linhas horizontais tendem a cair no lado benéfico (esquerdo) da linha. A posição do losango, nitidamente à esquerda da linha indica que o tratamento é benéfico. Estes sete estudos foram realizados entre 1972

e 1981, mas o seu conteúdo não foi valorizado porque alguns dos estudos não mostraram um benefício estatisticamente significativo. Nenhuma meta-análise destes estudos foi publicada até 1989, assim a maioria dos médicos obstetras e das mulheres grávidas não sabia que o tratamento era tão eficaz e milhares de bebês prematuros sofreram e morreram desnecessariamente, além do desperdício de recursos em pesquisas desnecessárias.

Actualmente, a meta-análise é uma ferramenta amplamente aceite e aplicada em vários campos do conhecimento científico, para resolver problemas cuja abordagem por ensaios experimentais ou levantamentos individuais abrangentes têm fortes condicionamentos práticos ou custos muito elevados (Luiz, 2002; Rivera, 2006; Martinez, 2007).

A primeira aplicação ocorreu na área das ciências sociais, como citado anteriormente, mais precisamente em educação. Somente mais tarde a meta-análise foi aplicada em saúde pública e campos de pesquisa para serviços de saúde, como estudos epidemiológicos. Em medicina, a meta-análise conseguiu aceitação imediata em virtude, principalmente, da possibilidade de obtenção de um tamanho amostral grande e pela combinação de pequenos estudos, proporcionando uma resposta mais precisa (Pissini, 2006).

Protocolo para a realização de uma meta-análise

O desenvolvimento de um estudo de meta-análise deve ser criterioso como descrito anteriormente para a revisão sistemática sem a análise estatística. Todo o protocolo deve ser definido inicialmente: hipótese ou questão, grupos de interesse, metodologia, critérios de inclusão e exclusão, extração e análise da informação quantitativa.

A definição dos elementos que serão comparados depende directamente da pergunta da pesquisa ou das hipóteses estabelecidas no início da revisão. Essas comparações são descritas no protocolo de pesquisa, porém, após a recolha dos dados, é possível fazer modificações, por exemplo, se forem identificadas variações importantes no efeito da intervenção.

As mesmas considerações feitas para elaborar a pergunta de pesquisa são usadas para definir as comparações, os acontecimentos que podem ser combinados e quais

características mais importantes (desenho de estudo, participantes, intervenção e acontecimentos de interesse) que devem ser tidas em conta na avaliação da variação dos efeitos da intervenção (heterogeneidade).

A meta-análise tem início após a análise da qualidade metodológica, onde se verifica se os estudos são comparáveis ou não. Se forem comparáveis, é possível fazer a análise estatística, isto é, a meta-análise. A meta-análise combina os resultados dos diferentes estudos para obter uma estimativa global do efeito da intervenção, possibilitando a análise da heterogeneidade (Sousa, 2008).

O desenho de uma meta-análise segue basicamente as mesmas indicações do protocolo de uma revisão sistemática da literatura, sumariadas na *Tabela 3.1*.

Tabela 3.1: Passos para uma revisão sistemática com meta-análise.

1. Definir claramente a questão a ser formulada.
2. Pesquisar em diversas fontes todos os estudos confiáveis, que abordam a questão.
3. A partir de critérios de inclusão e de exclusão, seleccionar os estudos e avaliar a sua qualidade.
4. Extrair os dados de cada estudo e apresentá-los de forma clara.
5. Avaliar a heterogeneidade entre os estudos.
6. Padronizar os resultados de cada estudo (e combiná-los se apropriado), estimando o efeito de interesse.
7. Interpretar os resultados.

Como vimos a estrutura do protocolo de uma meta-análise é semelhante ao de uma revisão sistemática da literatura. No entanto, na meta-análise é necessário extrair e tratar dados numéricos dos estudos primários.

Basicamente, a meta-análise é formada por duas etapas:

- 1) Sumário estatístico;
- 2) Sumário do efeito da intervenção.

1) Sumário estatístico

Nesta etapa da meta-análise, é produzido um sumário estatístico sobre cada estudo primário contendo a estimativa do efeito da intervenção e o erro padrão (ou variância) da estimativa.

Para os estudos serem comparáveis, é necessário padronizar os dados dos diferentes estudos. A técnica estatística usada para a padronização depende do tipo de dados utilizados, os quais podem ser dicotômicos ou contínuos (Lau, 1997; Castro, 2001).

2) Sumário do efeito da intervenção

Quando os resultados dos estudos individuais são integrados, cada um recebe um peso de acordo com a sua precisão, obtida pelo inverso da variância da estimativa da medida de efeito. Para calcular essa estimativa, podem usar-se modelos de regressão, os quais podem ser de dois tipos: modelo de efeitos fixos, quando assume que a variância entre estudos é zero; ou modelo de efeitos aleatório, quando considera a influência da variância (Lau, 1997). O resultado final da meta-análise é sempre uma média ponderada das estimativas da medida de efeito dos diferentes estudos (Higgins, 2008).

Capítulo 4

***DESENHO DE
ESTUDO***

Desenho de estudo

Introdução

O conceito de desenho de estudo, embora complexo, é essencial ao bom desenvolvimento do trabalho científico. Envolve a identificação do tipo de abordagem metodológica utilizada para responder a uma determinada questão, implicando assim, a definição de algumas características básicas do estudo, com sejam, a população e a amostra a serem estudadas, a unidade de análise, a existência ou não de intervenção directa sobre a exposição, a existência e tipo de seguimento dos indivíduos, etc.

Tendo como base as características básicas do estudo, criaram-se uma série de padrões terminológicos que definem, à partida, algumas dessas características e que constituem aquilo que se designa como tipos ou desenhos de estudo (Furlan, 2000).

O desenho de um estudo também é utilizado na tentativa de minimizar erros (vieses) que possam influenciar a opinião do investigador, pois, sabe-se que cada tipo de desenho apresenta maior ou menor propensão para algum tipo de erro.

Classificação dos desenhos de estudo

Existem várias formas de classificar os desenhos de estudo, no entanto, mais importante que a classificação, em si, é conhecer as várias características a ter em conta na classificação de um determinado tipo de estudo, bem como, conhecer e compreender, adequadamente, a terminologia utilizada.

Quanto à manipulação de intervenções directas sobre objecto em estudo podem-se definir dois tipos de estudos: experimentais e observacionais.

Os **estudos experimentais** caracterizam-se pelo facto de haver uma intervenção deliberada por parte do investigador (efectuada através da experimentação) sobre os indivíduos em estudo. São exemplos de estudos experimentais, os ensaios clínicos e os ensaios de comunidade.

Nos **estudos observacionais** não existe manipulação directa nas intervenções sobre os indivíduos em estudo, limitando-se o investigador à observação destes e das suas características. Exemplos destes últimos, são os estudos de coorte, os estudos caso-controlo, os estudos transversais, etc. (Pereira, 1995).

Uma outra classificação importante para os estudos é baseada no período em que os dados foram recolhidos. Podem dividir-se em transversal e longitudinal.

Estudo transversal (*cross-sectional*) não apresenta período de seguimento, as medidas ou recolhas dos dados, são realizadas uma única vez e no mesmo intervalo de tempo. Por exemplo, no estudo da prevalência de uma doença.

Estudo longitudinal (*cohort*) fornece dados acerca de acontecimentos ou mudanças que ocorrem em determinado período de tempo. As medidas ou recolhas dos dados são realizadas mais de uma vez e em períodos de tempo diferentes. Por exemplo, no estudo da incidência de uma doença.

Os estudos longitudinais, pela definição do tipo de acontecimentos investigados, podem ser classificados em prospectivos e retrospectivos.

Em acontecimentos ocorridos no passado, o estudo poderá ser classificado como **retrospectivo**. Contrariamente, se os indivíduos foram seguidos na expectativa de identificar acontecimentos que não estavam presentes no início, o estudo será **prospectivo** (Luna, 1998).

Os estudos podem ter como unidade de análise: **um indivíduo** (ensaios clínicos, estudos de coorte e de caso-controlo); um **grupo de indivíduos** (estudos ecológicos); uma **família ou comunidade** (estudos de comunidade); ou **artigos** (revisão sistemática e meta-análise).

Desenhos de estudo

Nesta secção, são descritos os desenhos de estudo mais comumente utilizados e que são encontrados com maior frequência na literatura científica da área das ciências da saúde (*Tabela 4.1*).

Tabela 4.1: Tipos de estudos usuais em ciências da saúde.

Os desenhos de estudo podem ser:

1. Observacionais (quando não há intervenção do investigador)
 1. Coorte
 2. Caso-controlo
 3. Corte Transversal ou Prevalência
 4. Ecológicos
 5. Relato ou Série de Casos
2. Experimentais (quando há intervenção do investigador)
 1. Ensaio Clínico
 2. Ensaio de Comunidade

Estudos Observacionais

Os estudos observacionais são investigações em que a informação é sistematicamente recolhida, mas o método experimental não é utilizado, porque não há uma intervenção activa do investigador. Observações sistemáticas, especialmente ao longo do tempo, podem permitir uma conclusão causal, e por conseguinte deve-se respeitar a eficácia desses desenhos. São exemplos, os estudos de corte transversal, caso-controlo e de coorte.

Quanto ao objectivo do estudo, os estudos observacionais podem ser descritivos e analíticos:

Estudos observacionais descritivos caracterizam-se por descrever as características da população, através da descrição das variáveis em estudo, sem se

preocupar em estabelecer relações entre elas (por exemplo, distribuição da doença na população em relação ao sexo e idade).

Estudos observacionais analíticos pretendem, não só, descrever as variáveis em estudo, como também, estabelecer relações entre estas, com o objectivo de estabelecer relações de causalidade entre variável(eis) independente(s) e dependente(s) em estudo.

Estudos Ecológicos

Os estudos ecológicos ou populacionais comparam a frequência de uma doença ou condição entre grupos de indivíduos (por exemplo, populações de países, regiões ou municípios), com diferentes graus de exposição a um determinado factor.

Esses estudos têm como objectivo verificar a possível existência de associação entre factor/doença. Podem gerar hipóteses para estudos futuros. As fontes de dados usadas são bastante amplas (censos, registos oncológicos, etc.), o que traz grandes vantagens a este tipo de estudos, como a facilidade de execução, rapidez na obtenção de resultados e acessibilidade financeira

A partir dos dados ecológicos sobre exposição e frequência da doença pode-se analisar, usando vários métodos estatísticos, a associação entre a doença e determinados factores e, também, calcular estimativas de medidas de efeito como o risco relativo ou diferença de riscos. Os métodos estatísticos mais usados neste contexto envolvem a utilização de métodos de correlação ou regressão e, modelos lineares, simples ou múltiplos.

Um exemplo típico da utilidade deste tipo de estudos é o estudo realizado por St. Leger em 1979, em que foram reunidos dados sobre taxas de mortalidade por doença coronária em 18 países, de modo a estudar a relação entre esta e vários factores económicos, nutricionais e relacionados com os serviços de saúde prestados em cada um desses países. Uma das conclusões inesperadas deste estudo foi a forte associação negativa entre a mortalidade por doença coronária e o consumo de vinho. Este estudo levantou a hipótese de que o consumo de vinho podia ser um factor protector em relação à doença coronária. Desde então, vários estudos com indivíduos como unidade de análise têm demonstrado que os níveis de HDL, um factor protector para doenças cardiovasculares, aumentam com consumo de vinho e confirmaram a hipótese.

As limitações destes estudos são a falta de informações individuais e as diferenças em subgrupos que podem “mascarar” as correlações. Por isso, esses estudos não podem fazer inferência causal, pois podem gerar uma *falácia ecológica*, quando é feita uma inferência causal inadequada sobre fenômenos individuais na base de observações de grupos (uma associação observada no nível agregado não significa necessariamente que essa associação exista no nível individual). Tradicionalmente considera-se que esse tipo de estudo produz evidências fracas.

Estudo de Casos e Séries de Casos

Um relato de caso é uma descrição detalhada do histórico de um ou mais doentes. As séries de casos são levantamentos das características de um grupo de indivíduos com uma determinada doença em um instante do tempo. São importantes para a identificação de doenças raras, sendo também fonte de ideias para estudos sobre frequência, riscos, prognósticos e tratamento. Sugerem questões e hipóteses para futuros estudos.

Como estudam grupos de doentes com características muito específicas, estes estudos estão particularmente sujeitos a vieses, não sendo possível extrapolar conclusões para a população. Tradicionalmente considera-se que esse tipo de estudo produz evidências fracas.

Estudo de Corte Transversal

O estudo transversal, é também designado de estudo pontual, seccional ou de prevalência. Neste tipo de estudo, as medições das variáveis de interesse são realizadas num único momento do tempo (*Figura 4.1*).

Os estudos transversais podem ser utilizados para determinar a prevalência de uma doença, a distribuição de factores numa população, ou para descrever associações entre variáveis. A prevalência da doença é a proporção do grupo de pessoas que tem uma determinada condição clínica ou acontecimento, em determinado ponto do tempo, numa população. É o único desenho que determina a prevalência, pode ser o primeiro passo para um estudo tipo coorte e levantar hipóteses de associações causais.

Um exemplo de estudo transversal é o trabalho realizado por um investigador para responder à questão: qual a prevalência de infecção por *Clamidia* na população e qual a sua relação com o uso de contraceptivos orais? Para isso, o investigador começou por

definir a população em estudos, que foram as mulheres seguidas num determinado serviço de Ginecologia. Em seguida, seleccionou uma amostra de 100 mulheres. Depois fez o levantamento das variáveis dependente e independente através do registo da história do uso de contraceptivos orais no último ano e realização de um esgotamento vaginal para posterior exame microbiológico. Os resultados obtidos foram: 50 mulheres apresentavam história de uso de contraceptivos orais no último ano, tendo 10 delas exame cultural de *Clamydia* positivo; 50 mulheres não tinham história de uso de contraceptivos orais, apresentando 5 delas exame cultural de *Clamydia* positivo. Assim, a prevalência de infecção por *Clamydia* nessa amostra de mulheres foi de 15% e concluiu-se haver uma associação entre o uso de contraceptivos orais e a presença de infecção por *Clamydia*, com um risco relativo de $(10/50) / (5/50) = 2,0$. Ou seja, o risco de estar doente é duas vezes superior na presença do factor.



Figura 4.1: Esquema do desenho de um estudo transversal.

É um tipo de estudo impraticável para doenças raras, pois é necessário um grande número de indivíduos para a identificação de cada caso.

Estudo de Coorte

O termo coorte significa um grupo de indivíduos que têm em comum um conjunto de características e que são observados durante um período de tempo com o intuito de analisar a sua evolução.

Neste tipo de estudo, o investigador selecciona um grupo de indivíduos que não apresentam o resultado esperado, geralmente uma doença, mas que podem vir a apresentá-lo (população em risco). A coorte de indivíduos é subdividida num grupo de expostos a um determinado factor e um grupo de não expostos a esse mesmo factor. Os dois grupos são seguidos durante um período de tempo para que se verifique o acontecimento de interesse nos dois grupos (*Figura 4.2*).

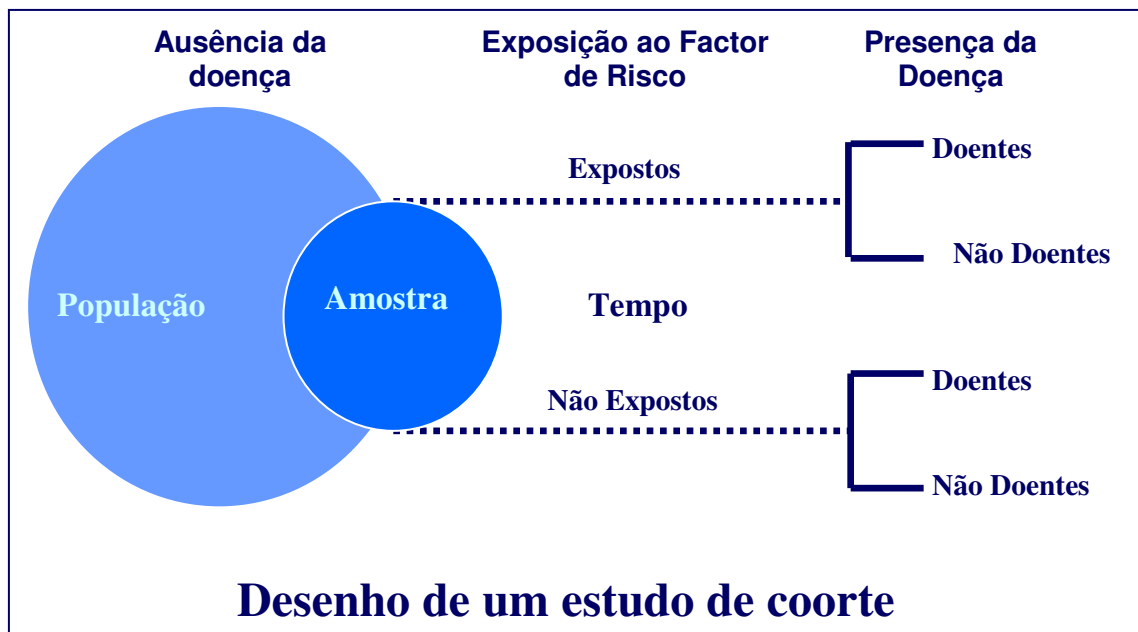


Figura 4.2: Esquema do desenho de um estudo de coorte.

Nos estudos de coorte interessa-nos, normalmente, comparar os riscos de duas populações que diferem quanto à exposição a um determinado factor. A medida mais usada para comparar esses riscos é o risco relativo, que é a razão entre a incidência no grupo exposto e a incidência no grupo não exposto.

Associação de um factor e uma doença não significa necessariamente causalidade. Através deste tipo de estudo não é possível estabelecer causalidade, pois as variáveis de

confundimento não estão controladas. A causalidade deve ser demonstrada em estudos controlados.

Normalmente, o estudo de coorte é prospectivo (como acima descrito), mas pode também ser retrospectivo. No estudo de coorte retrospectivo ou histórico, a exposição e o tempo de seguimento acontecem no passado, e o investigador recorre a registos de dados sobre os factores de risco e diagnóstico da doença entre os participantes.

O estudo de coorte prospectivo é o desenho ideal para a determinação da incidência e da história natural de uma doença/ condição, segundo Attalah (1998), “*muitas vezes é a única maneira de estabelecer a sequência temporal de uma exposição e a doença*”. Este tipo de estudo também é útil para investigar os factores de risco, prognóstico e avaliar intervenções terapêuticas ou preventivas.

As desvantagens dos estudos de coorte são os recursos e o período de tempo necessários, pois dependendo das variáveis e da doença pesquisadas, a coorte pode demorar muito tempo para ser concluída, não sendo indicada para pesquisas sobre doenças raras.

Os maiores problemas desse tipo de pesquisa são os elevados custos e a possibilidade de perdas de participantes ao longo do seguimento, por motivos não relacionados ao acontecimento. Como geralmente o seguimento é longo (alguns estudos de coortes podem levar anos), alguns participantes podem desistir ou abandonar o estudo. Esses factores podem inviabilizar o desenvolvimento de estudos de coorte, sobretudo quando é necessário um grande número de participantes ou um longo período de tempo de seguimento para acumular um número de doentes ou de eventos que permita estabelecer associações entre exposição e doença.

Os vieses potenciais dos estudos de coorte são: viés de selecção (quando os critérios de inclusão e exclusão não estão bem estabelecidos e/ou não é utilizado um método diagnóstico sensível); viés de informação (disponibilidade diferente de informações dos grupos); viés de diagnóstico (tendenciosidade do investigador que tem conhecimento a que grupo cada participante pertence) (Attalah, 1998).

Estudos de Caso-controlo

Estudo de caso-controlo é o tipo de desenho no qual se investiga a associação entre a ocorrência de uma doença e a exposição a algum factor suspeito daquela doença.

O estudo de caso-controlo é iniciado com a selecção de participantes para o grupo de casos (indivíduos com determinada condição/doença ou que foram submetidos a uma intervenção), e que têm o acontecimento que se pretende estudar e, para o grupo de controlos (sem a condição ou que não foram submetidos à intervenção). Os casos e controlos devem ter características semelhantes, têm de pertencer à mesma população-base e apresentar variáveis preditivas (factores de risco) semelhantes (Fletcher, 1996). Um tipo especial de estudo de caso-controlo é o chamado *nested- case-control studies* em que casos e controlos são escolhidos a partir de um coorte previamente formado permitindo, assim, assegurar uma maior comparabilidade dos grupos.

Após a selecção dos participantes, determina-se retrospectivamente, a frequência de exposição aos factores que se pretendem estudar, e se pensa estarem relacionados com a doença, em ambos os grupos. Finalmente, comparam-se as frequências de exposição dos doentes com as dos não doentes, estimando-se assim a relação existente entre a exposição e o desenvolvimento da doença em estudo (*Figura 4.3*).

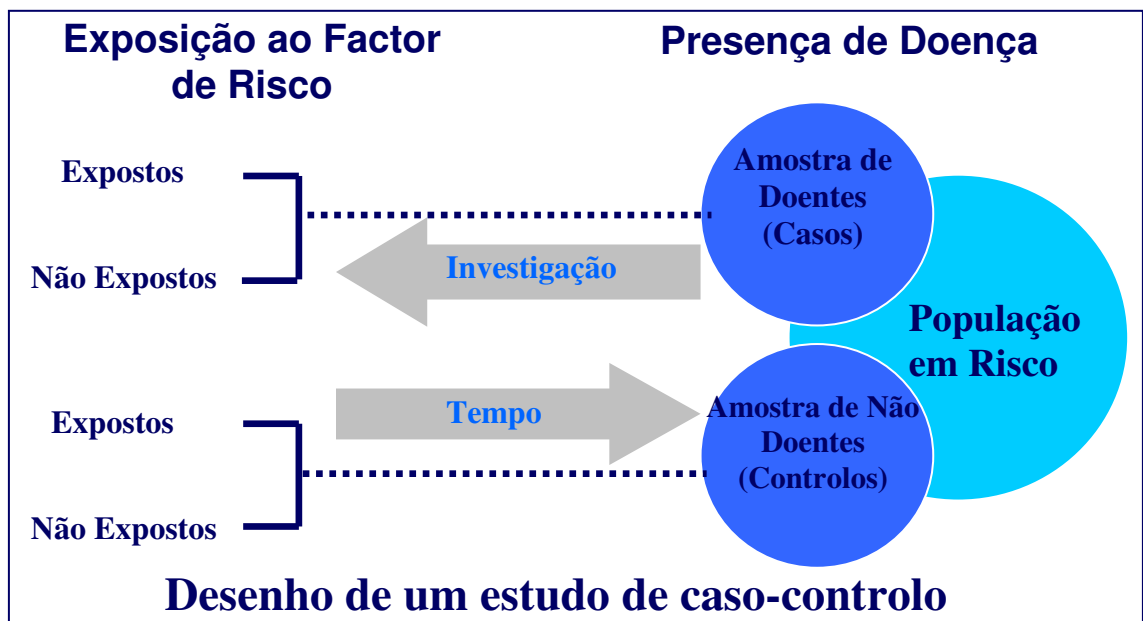


Figura 4.3: Esquema do desenho de um estudo de caso-controlo.

Este tipo de estudos é rápido e barato, sendo mais adequados do que os estudos de coorte para o estudo de doenças raras ou com longos períodos entre a exposição e a doença. Outra vantagem é a possibilidade de avaliar mais do que uma exposição para uma doença. São indicados para estabelecer hipóteses sobre causas de novas doenças. Inicialmente os estudos de caso-controlo foram mais usados para estudo de etiologia, porém, são indicados também para avaliações de intervenções, de testes de triagem e de serviços de saúde.

Apesar da sua grande utilidade e frequente utilização, este tipo de estudo apresenta algumas limitações. A principal desvantagem deste tipo de desenho é a sua considerável susceptibilidade ao viés, normalmente causada por duas de suas características: os grupos são seleccionados pelo pesquisador e a exposição é medida após a ocorrência da doença.

Usualmente os casos são seleccionados em serviços, como hospitais e ambulatórios, prejudicando a generalização dos resultados para a população em geral (por exemplo, os indivíduos que procuram o atendimento podem ser os casos mais graves). O ideal é a selecção de casos na população, para ter um espectro mais amplo da gravidade da doença.

Um desenho adequado para evitar vieses é o estudo de caso-controlo de base populacional ou aninhado (numa coorte), em que casos e controlos preenchem os mesmos critérios de inclusão e exclusão e os controlos são uma amostra da população sem a condição ou seleccionados no mesmo período que os casos surgiram no estudo de coorte.

Outra possibilidade de minimizar vieses de selecção é utilizar as estratégias de restrição (participantes têm que possuir características específicas), emparelhamento (para cada participante do grupo de casos, existe um ou mais no grupo controlo com características semelhantes, excepto quanto ao factor em estudo), estratificação (análise de acordo com subgrupos de participantes, com características similares) e ajustamento (controlo) dos efeitos de diferentes variáveis (utilização da análise multivariável, em que são considerados os diferentes efeitos para se determinar os efeitos independentes de uma das variáveis) (Fletcher, 1996).

Outro viés potencial dos estudos de caso-controlo é o viés de memória (*recall bias*), em que os participantes do grupo de casos podem recordar melhor exposições no passado do que os controlos.

Estudos Experimentais

Os estudos experimentais ou de intervenção são estudos em que o pesquisador manipula o factor de exposição (a intervenção), ou seja, provoca uma modificação intencional nalgum aspecto do estado de saúde dos indivíduos, através da introdução de um esquema profiláctico ou terapêutico (Luna, 1998). Quanto ao eixo de unidade de pesquisa, os estudos de intervenção são divididos em dois tipos:

Ensaio clínico (*clinical trials*) quando a unidade de análise é o indivíduo ou doente. São estudos meticulosamente planeados, que procuram responder a um conjunto definido de questões sobre o(s) efeito(s) de um determinado tratamento (ou tratamentos). Estes tratamentos são terapêuticas com medicamentos, procedimentos cirúrgicos, radioterapia tumoral, dietas, exercícios físicos, cuidados especiais, ou ainda, outro tipo de intervenção. A selecção dos doentes deve ser feita de forma a minimizar variações que possam afectar as comparações entre os grupos em investigação (Luna, 1998).

Ensaio de comunidade (*community trials*) quando a intervenção é numa comunidade inteira (escola, bairro, cidade ou país). Por exemplo, campanhas para prevenção de SIDA (preservativo, troca de seringa), fluoretação da água para prevenção de cárie dentária, ou a vacinação contra o agente infeccioso H₁N₁.

A principal vantagem destes estudos, em oposição aos observacionais, é que permitem evitar erros sistemáticos, devido ao facto de controlarem a intervenção e a aplicarem de um modo aleatório.

Ensaio Clínico

Ensaio ou estudo clínico é um tipo de estudo experimental, no qual o investigador intencionalmente altera um ou mais factores, sob condições controladas, com o objectivo de investigar o(s) efeito(s) dessa alteração e é usado como padrão de referência dos métodos de pesquisa em ciências da saúde, sendo actualmente aceite pela comunidade científica, como a melhor fonte de evidência científica disponível e a melhor fonte de determinação sobre eficácia e efeito de uma intervenção (Escosteguy, 1999; Luna, 1998; Sampaio, 2007).

Um ensaio clínico deve permitir inferências, ou seja, a extrapolação dos resultados observados em uma amostra à população em geral. Por exemplo, um estudo procura identificar a relação entre o uso de antidepressivos e a melhoria da depressão. Dois grupos de doentes são escolhidos de forma **aleatória** e divididos em A e B. O grupo A recebe antidepressivos, enquanto o grupo B recebe pílulas de farinha (**controle das variáveis**). Ao final de 2 meses avalia-se a diferença entre os dois.

Historicamente, os ensaios clínicos surgiram com James Lind, no séc. XVIII, a bordo do *Salisbury*, quando o escorbuto era a principal causa de morte dos marinheiros nas longas viagens. Lind comparou seis tipos de tratamentos para a doença, baseados em diferenças na



alimentação. O médico dividiu um grupo de doze marinheiros doentes em duplas, seleccionando doentes num estágio da doença semelhante e que estavam em iguais condições sanitárias. Os doentes comiam refeições básicas iguais, mas cada dupla recebia um alimento ou uma bebida extra diferente (os tratamentos testados).

A uma das duplas foi entregue, junto com a refeição básica, duas laranjas e um limão. James Lind comprovou que o grupo que recebeu frutas cítricas melhorou significativamente da doença em apenas uma semana. Assim, foi o primeiro a correlacionar o escorbuto com a deficiência da vitamina C (Manela-Azulay, 2003). Ele publicou a descrição da doença e os resultados de seus estudos no *Treatise of the Scurvy* em 1753. Em 1795, tornou-se obrigatório para os membros da Marinha Britânica, o consumo diário de sumos de frutas cítricas (Manela-Azulay, 2003).

Ensaio clínico controlado

Um ensaio clínico controlado (*controlled clinical trial*) é um ensaio que envolve um ou mais tratamentos sob investigação e pelo menos um tratamento controlo (*Tabela 4.4*). Quando não há tratamento controlo para comparação a análise não existe, como nos relatos de caso, inquéritos populacionais, estudos de intervenção não controlados e estudos de incidência. O tratamento controlo é a droga, meio, teste ou procedimento

aplicado em um ensaio clínico que serve como um padrão para comparação com o(s) tratamento(s) sob investigação. O tratamento controlo pode consistir num placebo, um procedimento simulado, um tratamento convencional, ou mesmo, nenhum tipo de tratamento, dependendo do desenho do estudo (Escosteguy, 1999).

Os ensaios clínicos controlados que envolvem o uso de drogas, geralmente alocam doentes de um grupo de tratamento onde é administrado um placebo, um agente farmacologicamente inactivo dado ao doente como um substituto de um activo, sendo que o doente não é informado se está a receber o agente activo ou o inactivo. O chamado “efeito placebo” (do latim *placere*, significando "agradarei") é o efeito fisiológico produzido por um fármaco ou procedimento inerte, e que apresenta efeitos terapêuticos devido à crença do doente de que está a ser tratado grupos (Carneiro, 2008).

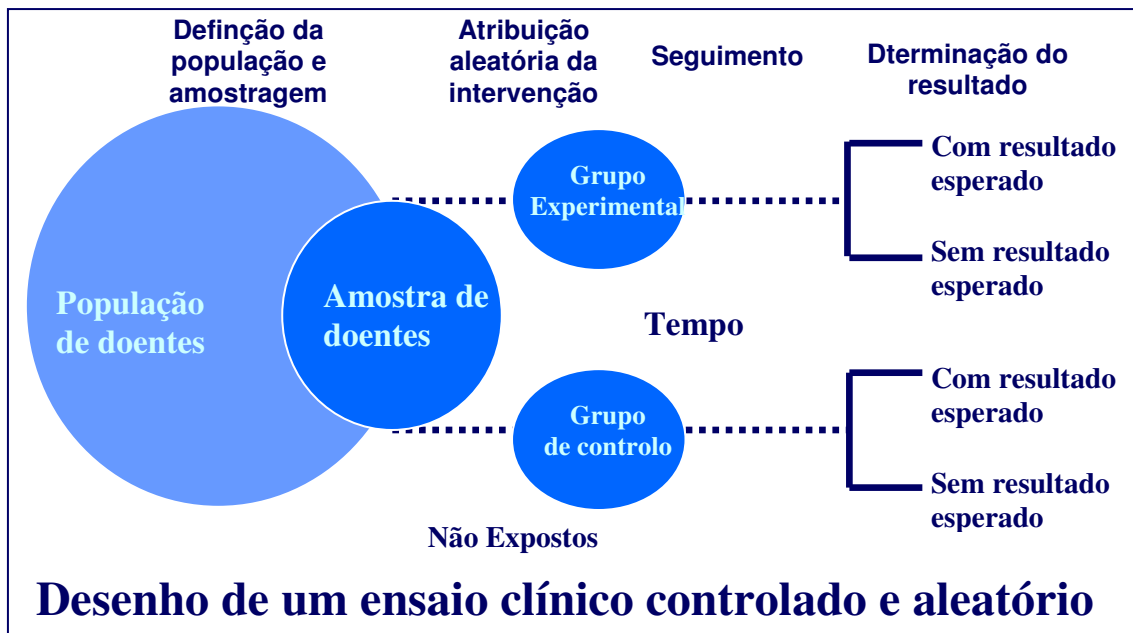


Figura 4.4: Esquema do desenho de um ensaio clínico controlado e aleatório.

Os ensaios clínicos controlados utilizam basicamente os seguintes tipos de desenhos:

Ensaio com grupo de controlos históricos (*historical control group*): são úteis para avaliar tratamentos para doenças raras e onde não é ético ou é impraticável conduzir um estudo com controlos concorrentes. Estes ensaios englobam um grupo de doentes que têm a mesma doença ou condição dos doentes do(s) grupo(s) submetido(s)

ao(s) tratamento(s) sob investigação, mas que foram diagnosticados e tratados em um período de tempo anterior, e que receberam uma forma de terapia existente naquela época.

As limitações do uso de controlos históricos são discutidas por Pocock (1983). Os grupos de controlos e de tratados podem não ser completamente comparáveis, pois as respostas podem ser interpretadas de modo distinto nas diferentes épocas. Por outro lado, pode existir uma baixa qualidade dos registos históricos, uma vez, que na época em que foram realizados não havia a intenção de utilizá-los numa pesquisa.

Ensaio com grupos de controlo concorrentes (*concurrent control*): o grupo controlo baseia-se em dados recolhidos na mesma época (presente) em que foram recolhidos os demais dados do estudo.

Ensaio cruzado ou do tipo sequencial (*cross-over*): frequentemente os ensaios objectivam permitir comparação entre doentes, sendo que cada doente recebe apenas um tratamento. Num ensaio cruzado, cada indivíduo é submetido a dois ou mais tratamentos, mas em uma ordem aleatória. Algumas vezes, pode ser necessário fazer comparações cruzadas no mesmo doente. Se o ensaio envolve dois tratamentos, por exemplo, A e B, são possíveis duas sequências de tratamentos: A e depois B (ou seja, AB) e B e depois A (ou seja, BA). Assim, cada indivíduo é aleatoriamente alocado para a sequência AB ou BA. Um grande problema com os grupos paralelos convencionais é o facto de que os doentes variam muito quanto ao seu estado inicial da doença e a sua resposta ao tratamento.

Trata-se de um estudo no qual a metade de um grupo de doentes recebe um tratamento, por exemplo um fármaco, e a outra metade o tratamento controlo (placebo). Após uma pausa temporal (*washout period*), faz-se uma inversão, com a primeira metade recebendo o placebo e a segunda o tratamento em estudo. Este tipo de estudo permite comparar os resultados em conjunto, ou seja, todos os que foram submetidos ao tratamento contra todos os que receberam o placebo.

Nos ensaios clínicos cruzados que consideram mais de dois tratamentos, é importante observar que a sequência dos tratamentos pode provocar alguma influência sobre os resultados.

Ensaio clínico aleatório

O ensaio clínico aleatório (*randomized clinical trial*) trata-se de um estudo prospectivo que compara o efeito e valor de uma intervenção (profilática ou terapêutica) com controlos, em seres humanos. Neste tipo de estudo, utiliza-se um processo aleatório (ou técnica de aleatorização) para alocar os participantes nos diferentes grupos experimental e controlo (Escosteguy, 1999). O objectivo da aleatorização é eliminar possíveis vieses que podem originar diferenças sistemáticas entre os grupos experimental e de controlo e, em particular, eliminar qualquer influência do investigador na alocação dos indivíduos entre os grupos (inconsciente ou intencional).

Dentre as várias técnicas de aleatorização, encontramos:

Aleatorização simples (*simple randomization*): se o estudo envolve, por exemplo, dois tratamentos, um sorteio define o grupo em que cada participante será alocado. A limitação da aleatorização simples é que nada nos garante que serão produzidos dois grupos de tamanhos iguais.

Aleatorização restrita (*restricted randomization*): a aleatorização restrita tem a vantagem de produzir grupos de tamanhos iguais. Para a alocação restrita, é necessário estar perante uma relação dos indivíduos elegíveis ao estudo, que concordaram em participar.

Aleatorização em blocos (*block randomization*): a aleatorização em blocos é um tipo de aleatorização restrita, ou seja, também produz grupos de tamanhos iguais.

Aleatorização estratificada (*stratified randomization*): a aleatorização simples não garante, por exemplo, que a idade dos indivíduos de cada grupo tenha distribuições semelhantes. Isto ocorre especialmente em ensaios pequenos, e pode exercer alguma influência sobre os resultados do estudo. A aleatorização estratificada é utilizada para produzir grupos com semelhantes distribuições de algumas características importantes. O método consiste em tomar a relação dos indivíduos elegíveis ao estudo e dividi-los em subgrupos (estratos), de acordo com as características de interesse. A seguir, uma

aleatorização de blocos é utilizada em cada estrato para alocar os indivíduos em grupos de tratamentos. Os estratos podem ser definidos por uma ou mais características, como sexo ou idade.

Alocação pelo método da minimização: a aleatorização estratificada é capaz de gerar grupos de tamanhos iguais e semelhantes em relação a algumas características, mas pode ser inviável quando consideramos um grupo relativamente grande destas características na composição dos estratos em ensaios clínicos de tamanho pequeno. O método da minimização é capaz de produzir grupos semelhantes mesmo nestas condições. Neste método, a alocação de determinado indivíduo em um tratamento ou em outro depende das características dos outros participantes já distribuídos entre os grupos. A cada indivíduo, é verificado o impacto da sua inclusão em um grupo ou outro sobre o “balanço” entre estes grupos de acordo com cada uma das características de interesse. O indivíduo é então alocado no grupo onde a sua inclusão causa menor desequilíbrio.

Segundo Feinstein, a ideia da distribuição de um tratamento através da aleatorização foi proposta por Fisher, em 1923, aplicada à pesquisa agrícola. Em 1926, foi pela primeira vez usada clinicamente, por Amberson, para testar o valor da sanocrisina, um composto de ouro, no tratamento da tuberculose. Esse estudo foi também o primeiro referido sob a condição cega (*blinded*), isto é, os doentes desconheciam qual o tratamento recebido. Os controlos receberam uma injeção de água destilada. Entretanto o termo placebo foi aplicado pela primeira vez no estudo de Diehl, em 1938 sobre vacinação contra a gripe (Escosteguy, 1999).



Cegamento

Os participantes de um ensaio clínico podem mudar o seu comportamento de um modo sistemático (tendencioso) se souberem a que grupo pertencem e qual o tratamento que recebem (Fletcher e Fletcher, 2005). Este efeito pode ser minimizado ou evitado, se todos os envolvidos na pesquisa, o doente, o grupo de profissionais que aplicam o tratamento e o avaliador, desconhecerem qual o tratamento administrado aos doentes.

O chamado efeito Hawthorne diz respeito à tendência dos indivíduos mudarem o seu comportamento porque são alvos de interesse e atenção especial. Uma forma de contorná-lo é através do mascaramento e uso de placebo. São comuns os termos “estudo cego”, “duplo cego” e “triplo cego”, podendo significar:

Estudo cego: ou o doente, ou o pesquisador ou os auxiliares, não conhecem a distribuição dos grupos.

Estudo duplo-cego: tanto o doente quanto o pesquisador desconhecem a alocação dos tratamentos.

Ensaio triplo-cego: o doente, o investigador e todos aqueles responsáveis pela avaliação das respostas desconhecem a que tratamento os doentes foram alocados.

Um ensaio clínico aberto (*open clinical trial*) é um ensaio onde não há a tentativa de cegamento. Neste caso, o doente e o investigador sabem quais os grupos e tratamentos.

Como verificamos, existem diversos desenhos de estudo que podem ser aplicados no planeamento de projectos de investigação. No entanto, existe a ideia generalizada de que o ensaio clínico controlado aleatório e o estudo coorte prospectivo são, respectivamente, os dois melhores tipos de estudos em suas modalidades, o primeiro experimental, o segundo observacional. Na prática, nem sempre é possível aplicá-los em todas as questões científicas, cabendo ao pesquisador, em última análise, a definição do melhor tipo de desenho a aplicar no estudo que pretende realizar (Luna, 1998, Santos, 2004).

Desenho de estudo na Meta-análise

A qualidade dos cuidados de saúde oferecida às populações é uma questão de natureza ética. Não é ético oferecer cuidados cujo impacto não tenha sido cientificamente comprovado, ou cuja qualidade seja inferior aos padrões recomendados.

Neste sentido, abrem-se, na área das ciências da saúde, duas vertentes de pesquisa com naturezas complementares: por um lado, investigações que visam testar a eficácia

de novos procedimentos ou estratégias de cuidado, e por outro, investigações voltadas para avaliar o resultado dessas intervenções sobre a saúde dos doentes e da população em geral.

Em termos de pesquisa clínica, popularizou-se a aplicação de ensaios clínicos controlados aleatórios para testar a eficácia de novas intervenções, como fármacos, vacinas ou procedimentos cirúrgicos, de forma, a determinar a sua actividade e segurança. Tipicamente, os resultados de vários ensaios controlados aleatórios são sumariados estatisticamente através de meta-análise, os quais podem trazer importantes auxílios em processos de tomada de decisão. (Escosteguy, 1999).

Mas como já foi referido, nem sempre o ensaio controlado aleatório é a melhor estratégia. Por exemplo, se o estudo pretende avaliar a actividade de um determinado elemento/acção ou factor de risco no desenvolvimento de uma doença, os estudos de coorte e caso-controlo são os que oferecem o melhor desenho científico e por conseguinte uma meta-análise terá, neste caso, que integrar este tipo de estudos primários (Santos, 2004).

Nos estudos de meta-análise são analisados um conjunto de estudos ou trabalhos de investigação e são apresentadas medidas que combinam os resultados desses mesmos estudos.

Nível de evidência dos estudos

Além da adequação do desenho à questão, é também importante considerar o nível de evidência gerado em cada tipo de desenho. A *Tabela 4.2* apresenta o nível de evidência de cada desenho de estudo, para pesquisas sobre a eficácia de uma intervenção, sendo o nível I o mais alto e VII o mais baixo.

Tabela 4.2: Escala dos níveis de evidência para avaliação de intervenções, de acordo com o desenho de estudo (adaptado de Greenhalgh, 2008).

NÍVEL DE EVIDÊNCIA	DESENHO DE ESTUDO
I	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados aleatórios
II	Ensaio clínico controlado aleatório
III	Revisão sistemática de estudos de coorte
IV	Estudo de coorte
V	Estudo caso-controle
VI	Estudo transversal
	Estudo descritivo
	Relato de caso
VII	Série de casos
	Observações clínicas não sistemáticas

As revisões sistemáticas devem ter como prioridade a seleção de pesquisas que contenham desenhos de estudo capazes de produzir o maior nível de evidência.

Por exemplo, os estudos descritivos não são incluídos em revisões sistemáticas sobre intervenções, uma vez que produzem fraca evidência.

As revisões sistemáticas com ou sem meta-análise são consideradas nível I de evidência, seguida dos grandes ensaios clínicos, os estudos de coorte, estudos caso-controle, séries de casos, relatos de caso (Carneiro, 2008).

Capítulo 5

***METODOLOGIAS
DE META-
ANÁLISE***

Metodologias de Meta-Análise

Existem várias metodologias estatísticas que podem ser utilizadas para combinar os dados de diversos estudos. Neste capítulo abordamos as diferentes técnicas estatísticas a ter em conta quando se pretende desenvolver uma meta-análise com estudos de coorte ou estudos caso-controlo. Apesar de algumas controvérsias em relação à sua utilização, publica-se cada vez mais meta-análises de estudos de coorte e de caso-controlo. Em uma análise feita de forma aleatória de 60 meta-análises publicadas em 1995, cerca de metade incluía estudos observacionais, principalmente estudos de coorte e caso-controlo (Egger, 1998).

O ensaio clínico aleatório controlado é considerado o principal desenho de pesquisa para a avaliação de intervenções médicas (Egger, 1998). Todavia, quando o acontecimento de interesse envolve factores que aumentam o risco de doença, os estudos experimentais não podem ser realizados por questões éticas.

Medidas de efeito (*effect size*)

As medidas de efeito baseadas em razões, como o risco relativo e o *odds ratio*, fornecem dados sobre a associação entre o factor em estudo e o acontecimento de interesse (doença ou outra variável de efeito), permitindo que se faça um julgamento sobre causalidade. Assim, o risco relativo e o *odds ratio* são as medidas de eleição para estudarmos os possíveis determinantes das doenças, sendo frequentemente utilizados em estudos de coorte e de caso-controlo, respectivamente.

A diferença de riscos, é mais útil em contextos de saúde pública e planeamento de acções de saúde, uma vez que é fundamental para que se possa avaliar qual o impacto de um factor de risco sobre uma população. O número necessário a tratar (NNT) auxilia na avaliação de estudos de intervenção.

Risco relativo

O risco relativo (RR) é uma medida da força da associação entre a exposição ao factor de risco e o acontecimento, indicando quantas vezes a ocorrência do acontecimento nos expostos é maior do que aquela que se obtém entre os não expostos. Define-se como a razão entre a incidência cumulativa do acontecimento (risco) nos expostos e a incidência cumulativa do acontecimento nos não expostos. Como se pode constatar a partir da *Tabela 5.1*, o risco relativo é estimado por:

$$\widehat{RR} = \frac{d_1 n_2}{d_2 n_1}.$$

Tabela 5.1: Tabela de contingência resultante da dupla classificação: Factor de risco e acontecimento.

Factor de risco	Acontecimento (doença)		Total
	Casos	Controlos	
Exposto	d_1	$n_1 - d_1$	n_1
Não exposto	d_2	$n_2 - d_2$	n_2
	d	$n - d$	n

Para a construção do intervalo de confiança do risco relativo, utiliza-se o método da transformação logarítmica descrito por Gardner e Altman (1989). Este método parte do pressuposto que a distribuição amostral de valores de RR possui uma forma assimétrica do tipo log-normal. Assim, através de uma transformação logarítmica, obtém-se uma variável com distribuição aproximadamente normal.

Uma estimativa para a variância do logaritmo de RR, obtida pelo método delta, é dada por:

$$S_{\ln \widehat{RR}}^2 = \frac{1}{d_1} - \frac{1}{n_1} + \frac{1}{d_2} - \frac{1}{n_2}.$$

Diferença de riscos

Outra medida comumente usada em estudos de coorte é a diferença de riscos (DR), também designada risco atribuível.

A diferença de riscos corresponde à diferença de incidências cumulativas de acontecimento de interesse, entre os indivíduos expostos e os não expostos ao factor em estudo. Constitui uma medida útil para avaliar a dimensão do problema de saúde pública causado pela exposição.

A diferença de riscos estima-se por:

$$\widehat{DR} = \frac{d_1}{n_1} - \frac{d_2}{n_2}.$$

Uma estimativa para a variância de \widehat{DR} (Petitti, 1994) é dada por:

$$S_{\widehat{DR}}^2 = \frac{d(n-d)}{n_1 n_2 n}$$

Alternativamente, Whitehead (2002) mostra que a variância de \widehat{DR} estimada pelo método delta é dada por:

$$S_{\widehat{DR}}^2 = \frac{d_2(n_2 - d_2)}{n_2^3} + \frac{d_1(n_1 - d_1)}{n_1^3}.$$

Odds ratio

Em estudos caso-controlo os pacientes são incluídos de acordo com a presença ou não do acontecimento. Geralmente são definidos um grupo de casos (com o acontecimento) e outro de controlos (sem o acontecimento) e avalia-se a exposição (no passado) a potenciais factores de risco nestes grupos.

Devido ao facto de que a montagem deste tipo de estudo se baseia no próprio acontecimento, torna-se impossível e ilógico o cálculo da incidência cumulativa do acontecimento nesses dois grupos, como se faria num estudo de coorte, já que estes são escolhidos artificialmente pelo investigador e não são o produto do aparecimento natural da doença na população. Consequentemente, não é possível o cálculo, como medida de associação do risco relativo, através da razão entre a incidência cumulativa do acontecimento nos expostos e nos não expostos.

No caso dos estudos caso-controlo o que tem significado são as probabilidades de exposição dos casos e dos controlos.

No caso dos estudos caso-controlo o que tem significado são os *odds* de exposição nos casos e nos controlos, definindo-se o *odds* de um acontecimento como o quociente entre a probabilidade do acontecimento ocorrer e a probabilidade desse mesmo acontecimento não ocorrer.

O *odds ratio* é definido como a razão entre o *odds* de exposição nos casos e o *odds* de exposição nos controlos.

Como se pode ver a partir da *Tabela 5.1* o *odds ratio* pode ser estimado por:

$$\widehat{OR} = \frac{d_1(n_2 - d_2)}{d_2(n_1 - d_1)}. \quad (5.1)$$

Uma estimativa para a variância de \widehat{OR} é dada por:

$$S_{\widehat{OR}}^2 = \frac{n}{d_2(n_1 - d_1)}.$$

A relação entre o *odds de ratio* e o risco relativo é explicada pela expressão

$$\widehat{RR} = \frac{\widehat{OR}}{1 - \frac{d_2}{n_2} + \widehat{OR} \frac{d_2}{n_2}}. \quad (5.2)$$

Quando a proporção $\frac{d_2}{n_2}$ é próxima de zero, o denominador da expressão (5.2) aproxima--se de 1, tornando \widehat{RR} próximo de \widehat{OR} . Por este motivo, muitos pesquisadores utilizam o *odds ratio* como uma aproximação do risco relativo em estudos onde a ocorrência do acontecimento é relativamente baixa. A principal vantagem do uso do *odds ratio* neste caso está na facilidade em estimá-lo através do modelo de regressão logística, que permite ajustamentos por variáveis de controlo. Saliente-se, no entanto, que o uso do *odds ratio* pode conduzir a medidas que super estimam exageradamente o risco relativo quando o acontecimento é relativamente frequente.

Odds ratio de Peto

Observando a expressão (5.1), verificamos que *odds ratio* não pode ser estimado quando $d_2 = 0$ ou $d_1 = n_1$. Esta é uma situação comum em estudos em que o tamanho da amostra não é suficientemente grande para a ocorrência de pelo menos um acontecimento positivo (ou negativo). Uma alternativa é *odds ratio* de Peto (*ORP*) que possui a mesma interpretação que o *odds ratio* convencional. O *odds ratio* de Peto é estimado por:

$$\widehat{ORP} = \exp\left(\frac{d_1 - \frac{n_1 d}{n}}{\frac{n_1 n_2 d(n-d)}{n^2(n-1)}}\right).$$

Número Necessário para Tratar

O número necessário para tratar (*NNT*, *Number Needed to Treat*) foi introduzido por Laupacis *et al.* (1988) com o objectivo de quantificar os benefícios causados pelos tratamentos nos ensaios clínicos. É definido como o número de doentes necessários para tratar a fim de que um determinado acontecimento adicional seja evitado. Se, por exemplo, para um dado tratamento o *NNT* estimado em relação ao óbito é igual a 8, significa que é necessário tratar 8 doentes para que se consiga evitar um óbito adicional. É estimado pelo inverso da diferença de risco, ou seja,

$$\widehat{NNT} = \frac{1}{\widehat{DR}} = \left(\frac{d_1}{n_1} - \frac{d_2}{n_2}\right)^{-1}.$$

Quando o *NNT* é negativo, significa que o tratamento é prejudicial. Por exemplo, se para um dado tratamento $\widehat{NNT} = -3$ em relação ao acontecimento morte, significa que em cada três doentes tratados se estima uma morte adicional.

Modelos de regressão em meta-análise

Em meta-análise são usados essencialmente dois tipos de modelos de regressão para estimar a medida de efeito resumo, o modelo de efeitos fixos e o modelo de efeitos aleatórios. No modelo de efeitos fixos assume-se que os estudos são homogêneos, isto é, a variabilidade observada entre os resultados dos estudos que compõem a meta-análise é devida apenas à variabilidade amostral interna de cada um dos estudos (Whitehead, 2002). Por sua vez, o modelo de efeitos aleatórios assume que os estudos não são homogêneos, havendo alguma variação entre os estudos devido a diferenças entre as respectivas populações e protocolos empregados.

Modelo de efeitos fixos

Considere-se uma meta-análise composta por k estudos e denote-se a medida efeito para o j -ésimo estudo por θ_j ($j = 1, 2, \dots, k$). O objectivo da meta-análise consiste em estimar a medida resumo θ_M , que sintetiza os resultados dos k estudos envolvidos.

Sendo $\hat{\theta}_j$ uma estimativa de θ_j , o modelo de efeitos fixos é dado por,

$$\hat{\theta}_j = \theta_M + \varepsilon_j$$

onde, ε_j são os resíduos do modelo, com distribuição normal, com média 0 e variância σ_j^2 .

Uma característica deste modelo é que a variância do resíduo não é constante, como é tradicionalmente assumido nos modelos de regressão. Considerando,

$$\varepsilon_j \sim N(0, w_j^{-1})$$

onde $w_j = \frac{1}{s_{\hat{\theta}_j}^2}$ é o peso de cada estudo na meta-análise, tem-se,

$$\hat{\theta}_j \sim N(\theta_M, w_j^{-1}),$$

a função de verosimilhança é dada por:

$$L(\hat{\theta}_1, \dots, \hat{\theta}_k, \theta_M) = \prod_{j=1}^k \left(\frac{1}{2\pi w_j^{-1}} \right)^{1/2} \exp \left(-\frac{1}{2} \frac{(\hat{\theta}_j - \theta_M)^2}{w_j^{-1}} \right)$$

e

$$\begin{aligned} \ln L(\hat{\theta}_1, \dots, \hat{\theta}_k, \theta_M) &= \sum_{j=1}^k -\frac{1}{2} \ln(2\pi w_j^{-1}) + \sum_{j=1}^k -\frac{1}{2} \frac{(\hat{\theta}_j - \theta_M)^2}{w_j^{-1}} \\ &= -\frac{1}{2} \left(\sum_{j=1}^k \ln(2\pi w_j^{-1}) + \sum_{j=1}^k \frac{(\hat{\theta}_j - \theta_M)^2}{w_j^{-1}} \right). \end{aligned}$$

O estimador de máxima verosimilhança de θ_M é dado por:

$$\hat{\theta}_{MV} = \frac{\sum_{j=1}^k w_j \hat{\theta}_j}{\sum_{j=1}^k w_j},$$

o qual segue distribuição normal,

$$\hat{\theta}_{MV} \sim N \left(\theta_M, \frac{1}{\sum_{j=1}^k w_j} \right).$$

Um intervalo de confiança a $(1-\alpha)\%$ para θ_M é dado por

$$\left(\hat{\theta}_{MV} - z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{1}{\sum_{j=1}^k w_j}}, \hat{\theta}_{MV} + z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{1}{\sum_{j=1}^k w_j}} \right),$$

onde $z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ denota o quantil de probabilidade $1 - \frac{\alpha}{2}$ da distribuição normal padrão.

Modelo de efeitos aleatórios

O modelo de efeitos aleatórios pode ser escrito na forma

$$\hat{\theta}_j = \theta_M + \delta_j + \varepsilon_j,$$

onde δ_j são efeitos aleatórios e ε_j são os resíduos, $j = 1, 2, \dots, k$.

Considerando $\delta_j \sim N(0, \tau^2)$ e $\varepsilon_j \sim N(0, w_j^{-1})$ onde δ_j e ε_j são independentes, tem-se

$$\hat{\theta}_j \sim N(\theta_M, \tau^2 + w_j^{-1}).$$

O parâmetro τ^2 representa a variabilidade entre os estudos e quantifica a heterogeneidade na meta-análise.

A função de verosimilhança $L(\theta_M, \tau^2)$ é dada por:

$$L(\theta_M, \tau^2) = \prod_{j=1}^k [2\pi(\tau^2 + w_j^{-1})]^{-1/2} \exp\left(\frac{1}{2} \sum_{j=1}^k -\frac{(\hat{\theta}_j - \theta_M)^2}{\tau^2 + w_j^{-1}}\right)$$

e o seu logaritmo é

$$\ln L(\theta_M, \tau^2) = -\frac{1}{2} \sum_{j=1}^k \ln[2\pi(\tau^2 + w_j^{-1})] - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^k \frac{(\hat{\theta}_j - \theta_M)^2}{\tau^2 + w_j^{-1}}.$$

Derivando $\ln L(\theta_M, \tau^2)$ em relação a θ_M tem-se

$$\frac{\partial \ln L(\theta_M, \tau^2)}{\partial \theta_M} = \sum_{j=1}^k \frac{\hat{\theta}_j - \theta_M}{\tau^2 + w_j^{-1}}$$

donde se obtém o estimador de máxima verosimilhança, $\hat{\theta}_{MV}$, de θ_M definido do seguinte modo

$$\hat{\theta}_{MV} = \frac{\sum_{j=1}^k \hat{\theta}_j w_j^*}{\sum_{j=1}^k w_j^*}$$

com

$$w_j^* = \frac{1}{\tau^2 + w_j^{-1}},$$

onde o estimador de τ^2 , $\hat{\tau}^2$, será definido na próxima secção.

Heterogeneidade em meta-análise

A avaliação da heterogeneidade é de grande importância na meta-análise, pois a ausência ou a presença de heterogeneidade indica o tratamento estatístico mais adequado a ser utilizado. No caso de existir heterogeneidade e ser ignorada pode levar a conclusões inválidas, enquanto no caso de não existir e ser considerada, pode levar a resultados inconclusivos.

A heterogeneidade é geralmente avaliada pelo teste Q proposto por Cochran (1954) ou quantificada pela estatística I^2 definida por Higgins e Thompson (2002).

A estatística Q proposta por Cochran (1954) é dada por:

$$Q = \sum_{j=1}^k w_j (\hat{\theta}_j - \hat{\theta}_M)^2.$$

Sob a validade de homogeneidade entre os estudos, Q segue, assintoticamente, uma distribuição qui-quadrado com $k - 1$ graus de liberdade.

Higgins e Thompson apontam algumas desvantagens do teste de Cochran. Em meta-análises que envolvem um número pequeno de estudos, o poder do teste pode ser baixo. Ainda que tenhamos uma grande variação entre as medidas de efeito entre os estudos, o teste de Cochran pode não conseguir detectar a heterogeneidade devido ao número reduzido de estudos (o p -value será enganosamente grande). Por outro lado, quando a meta-análise envolve um número bastante grande de estudos, o poder do teste será alto, e o teste de Cochran pode evidenciar uma heterogeneidade entre os estudos “estatisticamente significativa”, porém não importante clinicamente. Perante estas desvantagens Higgins e Thompson (2002) propuseram a estatística I^2 , dada por:

$$I^2 = \frac{Q - (k - 1)}{Q} \times 100\%.$$

Esta estatística quantifica a proporção da variação total devida à heterogeneidade. Quando negativa é igualada a zero.

De modo subjectivo, Higgins *et al.* (2003) sugerem uma escala em que um valor de I^2 próximo a 0% indica não heterogeneidade, um valor próximo a 25% indica baixa heterogeneidade, um valor de I^2 próximo a 50% indica heterogeneidade moderada e um valor de I^2 próximo de 75% indica uma alta heterogeneidade entre os estudos.

A estatística I^2 tem vantagens em relação ao teste Q de Cochran, como a sua facilidade de interpretação e a sua não dependência do número de graus de liberdade. Outra vantagem está na possibilidade de descrever a magnitude da heterogeneidade na meta-análise, enquanto o teste Q trata apenas a significância estatística da hipótese de homogeneidade.

Finalizamos esta secção com a estimação da variabilidade entre os estudos. Uma maneira usual de estimar a variabilidade entre os estudos é através da utilização do método dos momentos, igualando o valor observado da estatística Q com a sua esperança, $E(Q)$.

Como

$$Q = \sum_{j=1}^k w_j (\hat{\theta}_j - \hat{\theta}_M)^2$$

$$\begin{aligned}
&= \sum_{j=1}^k w_j [(\hat{\theta}_j - \theta_M) - (\hat{\theta}_M - \theta_M)]^2 \\
&= \sum_{j=1}^k w_j [(\hat{\theta}_j - \theta_M)^2 - 2(\hat{\theta}_j - \theta_M)(\hat{\theta}_M - \theta_M) + (\hat{\theta}_M - \theta_M)^2] \\
&= \sum_{j=1}^k w_j (\hat{\theta}_j - \theta_M)^2 - \left(\sum_{j=1}^k w_j \right) (\hat{\theta}_M - \theta_M)^2
\end{aligned}$$

a esperança de Q é dada por:

$$\begin{aligned}
E(Q) &= \sum_{j=1}^k w_j E[(\hat{\theta}_j - \theta_M)^2] - \left(\sum_{j=1}^k w_j \right) E[(\hat{\theta}_M - \theta_M)^2] \\
&= \sum_{j=1}^k w_j \text{Var}(\hat{\theta}_j) - \left(\sum_{j=1}^k w_j \right) \text{Var}(\hat{\theta}_M).
\end{aligned}$$

Atendendo a que

$$\hat{\theta}_M = \frac{\sum_{j=1}^k w_j \hat{\theta}_j}{\sum_{j=1}^k w_j} \sim N \left(\theta_M, \frac{1}{\sum_{j=1}^k w_j} + \frac{\sum_{j=1}^k w_j^2}{(\sum_{j=1}^k w_j)^2} \tau^2 \right)$$

tem-se

$$\begin{aligned}
E(Q) &= \sum_{j=1}^k w_j (\tau^2 + w_j^{-1}) - \left(\sum_{j=1}^k w_j \right) \left(\frac{1}{\sum_{j=1}^k w_j} + \frac{\sum_{j=1}^k w_j^2}{(\sum_{j=1}^k w_j)^2} \tau^2 \right) \\
&= \tau^2 \sum_{j=1}^k w_j + k - 1 - \frac{\sum_{j=1}^k w_j^2}{\sum_{j=1}^k w_j} \tau^2 \\
&= k - 1 + \left(\sum_{j=1}^k w_j - \frac{\sum_{j=1}^k w_j^2}{\sum_{j=1}^k w_j} \right) \tau^2.
\end{aligned}$$

Considerando o método dos momentos, $E(Q) = Q$, obtemos o seguinte estimador de τ^2 ,

$$\hat{\tau}^2 = \frac{Q - (k - 1)}{\sum_{j=1}^k w_j - \frac{\sum_{j=1}^k w_j^2}{\sum_{j=1}^k w_j}}$$

Viés de publicação

Um outro aspecto que pode comprometer a validade de uma meta-análise é a possibilidade de os pressupostos não se verificarem, em virtude de um tipo particular de estudos ser sistematicamente excluído de publicação. Quer o modelo de efeitos fixos, quer o modelo de efeitos aleatórios baseiam-se no pressuposto de que os estudos analisados representam uma amostra aleatória da população de estudos, e o facto de um determinado tipo de estudos ser sistematicamente excluído da amostra será seguramente um factor de enviesamento dos resultados (Oliveira, 2009).

O viés de publicação resulta da tendência dos autores e editores publicarem mais frequentemente estudos com resultados positivos do que estudos com resultados negativos, especialmente em revistas de maior impacto e em língua inglesa (Marcos, 2009). Estudos com amostras muito pequenas apresentam maior probabilidade de viés de publicação, motivo pelo qual alguns autores preconizam para que sejam excluídos. Para reduzir a possibilidade de viés de publicação, as fontes de busca devem ser ampliadas ao máximo.

As ferramentas usuais na detecção do viés de publicação são o gráfico de funil (Egger, 1997) e os testes de Begg (Begg e Mazumdar, 1994) e de Egger (Egger, 1997)

Gráfico de funil

O gráfico de funil (*funnel plot*) é uma ferramenta simples e bastante utilizada para a detecção de viés de publicação.

Trata-se de um gráfico de dispersão, considerando-se no eixo das abcissas as medidas de efeito estimadas para cada um dos estudos que compõem a meta-análise, e no eixo das ordenadas o respectivo peso de cada estudo.

Quando o gráfico exibe uma disposição assimétrica de pontos, há evidência de que o viés de publicação está presente na meta-análise. Na ausência de viés de publicação, a disposição dos pontos no gráfico assemelha-se ao formato de uma pirâmide ou funil invertido.

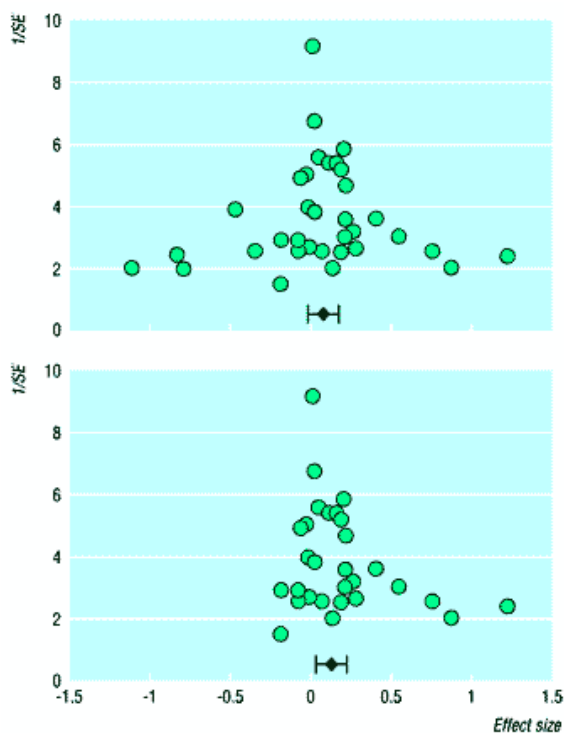


Figura 5.1: Hipotético gráfico de funil gerado pela simulação de 35 estudos (acima) e os mesmos dados com cinco estudos ausentes apresentando uma manifesta característica de assimetria (inferior) (Imagem copiada de (Sutton, 2000)).

Dado que a apreciação do gráfico de funil é um processo bastante subjectivo de avaliação do viés de publicação, têm sido propostos testes formais para a sua identificação.

Teste de Begg

O teste de Begg baseia-se no coeficiente de correlação de Kendall calculado entre as medidas de efeito e as suas variâncias.

Sendo $(\hat{\theta}_j, S_{\hat{\theta}_j}^2)$, $j = 1, 2, \dots, k$, as estimativas das medidas de efeito e suas variâncias, as medidas $\hat{\theta}_j$ são padronizadas como

$$\hat{\theta}_j^* = \frac{\hat{\theta}_j - \hat{\theta}_M}{S_{\hat{\theta}_j - \hat{\theta}_M}}$$

onde

$$\hat{\theta}_M = \frac{\sum_{j=1}^k \frac{\hat{\theta}_j}{S_{\hat{\theta}_j}^2}}{\sum_{j=1}^k \frac{1}{S_{\hat{\theta}_j}^2}}$$

é a medida resumo estimada e

$$S_{\hat{\theta}_j - \hat{\theta}_M}^2 = S_{\hat{\theta}_j}^2 - \frac{1}{\sum_{j=1}^k \frac{1}{S_{\hat{\theta}_j}^2}}$$

é a variância de $\hat{\theta}_j - \hat{\theta}_M$.

O passo seguinte envolve o cálculo do coeficiente de correlação de Kendall entre os $\frac{k(k-1)}{2}$ possíveis pares de observações $(\hat{\theta}_i^*, S_{\hat{\theta}_i}^2)$ e $(\hat{\theta}_j^*, S_{\hat{\theta}_j}^2)$. Se para um dado par de observações $(\hat{\theta}_i^*, S_{\hat{\theta}_i}^2)$ e $(\hat{\theta}_j^*, S_{\hat{\theta}_j}^2)$, $\hat{\theta}_j^* - \hat{\theta}_i^*$ tem o mesmo sinal que $S_{\hat{\theta}_j}^2 - S_{\hat{\theta}_i}^2$, dizemos que o par é concordante, caso contrário, dizemos que é discordante. Sendo P o número de pares concordantes e Q o número de pares discordantes, tem-se $P + Q = \frac{k(k-1)}{2}$.

O coeficiente de correlação ρ de Kendall é estimado por:

$$\hat{\rho}_K = r_K = 2 \frac{P - Q}{k(k-1)}.$$

Note-se que $-1 \leq r_K \leq 1$, sendo $r_K = 1$ quando todos os pares são concordantes e $r_K = -1$ quando todos os pares são discordantes.

Sob a validade da hipótese nula $H_0: \rho_K = 0$, Begg e Mazumdar (1994) mostram que a estatística de teste

$$U = \frac{P - Q}{\sqrt{\frac{k(k-1)(2k+5)}{18}}}$$

segue, assintoticamente, distribuição normal padrão.

Teste de Egger

Sendo $(\hat{\theta}_j, S_{\hat{\theta}_j}^2)$, $j = 1, 2, \dots, k$, as estimativas das medidas de efeito e suas variâncias, as medidas $\hat{\theta}_j$ são padronizadas como

$$\hat{\theta}_j^* = \frac{\hat{\theta}_j}{\sqrt{S_{\hat{\theta}_j}^2}}$$

Sendo

$$t_j^{-1} = \frac{1}{\sqrt{\frac{1}{w_j}}}$$

ajusta-se um modelo de regressão linear

$$\hat{\theta}_j^* = \alpha + \beta t_j^{-1}.$$

Um desvio de α do valor zero é interpretado como uma evidência da assimetria num gráfico de funil e, conseqüentemente, um indicador da presença do viés de publicação.

Representação gráfica e interpretação dos resultados

Para a apresentação dos resultados de uma meta-análise são usados gráficos e tabelas que permitem apresentar globalmente o conjunto dos resultados encontrados, permitindo

a observação de padrões, semelhanças e diferenças entre os estudos analisados. É útil resumir numa tabela os resultados de cada estudo incluído. No entanto, os resultados de uma meta-análise são geralmente apresentados em uma representação gráfica denominada *forest plot*, como o representado pela *Figura 5.2*.

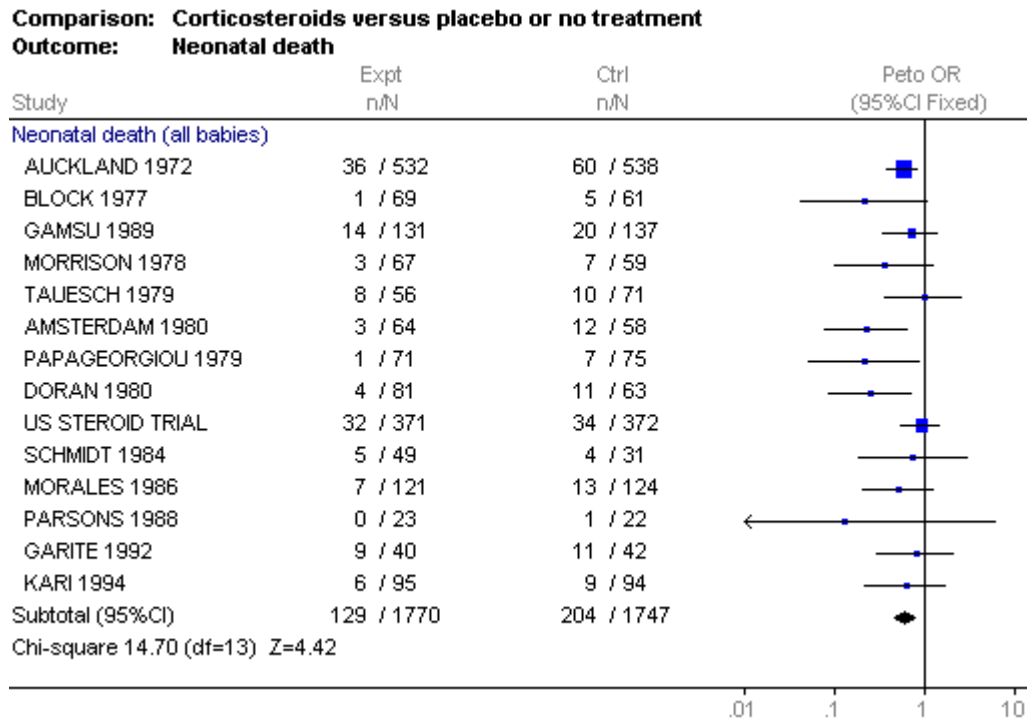


Figura 5.2: Meta-análise hipotética de estudos aleatórios.

A bibliografia não permite descrever de forma clara qual a origem deste nome, no entanto, sugere que o gráfico é assim chamado por possuir a aparência de uma “floresta de linhas”.

Na primeira coluna, à esquerda, são listados os estudos, rotulados pelo nome do primeiro autor e o ano da publicação. As estimativas pontuais da medida de efeito de cada estudo são representadas por símbolos cujo tamanho é proporcional ao respectivo peso. Assim, o estudo de Auckland (1972) é aquele que mais contribui para a medida resumo, a qual é representada na parte inferior da figura.

Os intervalos de confiança para a medida de efeito obtidos em cada um dos estudos são representados por linhas horizontais. A linha vertical separa as regiões onde o *odds ratio* é maior ou menor que 1.

Capítulo 6

***UMA META-
ANÁLISE***

Uma Meta-Análise

Contraceção oral como factor de risco no desenvolvimento de Cancro do Colo do Útero: Uma Meta-análise.

Resumo

Neste capítulo apresentamos meta-análises, com o objectivo de verificar a associação entre o uso de contraceptivos orais (CO) e a existência de risco de desenvolver cancro do colo do útero.

Usámos os dados de 20 estudos primários, dos quais 6 eram estudos de coorte e 14 eram estudos caso-controlo. Os casos eram mulheres com cancro invasivo ou *in situ* do colo do útero, e os controlos eram constituídos por mulheres sem essa patologia. Ambos os grupos tinham como variável de exposição o uso de CO.

Os resultados obtidos mostraram que as mulheres que usam CO têm maior risco de desenvolvimento deste tipo de cancro, relativamente às mulheres que não usam, OR= 2,07 (IC a 95%: 1,53;2,79) e OR=1,17 (IC a 95%: 0,97;1,40), considerando estudos de coorte e caso-controlo, respectivamente. As medidas de efeito obtidas nos diferentes subgrupos de tipo de estudo e duração do uso (<5; 5-9; >10 anos), mostraram que o risco de cancro uterino aumenta ao longo do tempo. A medida resumo baseada em estudos caso-controlo bem ajustados às principais variáveis de confundimento, mostraram também um aumento do risco, com o uso prolongado de CO. Contrariamente, quando consideramos a duração do tempo após o abandono dos CO, o risco diminui ao longo do tempo.

Concluimos, através da análise das medidas de efeito obtidas nestas meta-análises, que o uso de CO altera o risco de desenvolver cancro do colo do útero.

Palavras-chave: Papilomavírus Humano (HPV), Cancro do colo do útero, factor de risco, contraceção oral.

Introdução

O cancro cervical ou cancro do colo do útero é a segunda causa de morte por cancro em mulheres jovens, depois do cancro da mama, mas a sua etiologia ainda não está totalmente esclarecida (Harry, 2003). Por ano são diagnosticados cerca de 500 mil novos casos em todo o mundo (Parkim, 2001). Aproximadamente 231 mil mulheres morrem anualmente por cancro cervical invasivo, sendo que 80% dessas mortes ocorrem em países subdesenvolvidos (Parkim, 2001; Boring, 1994).

Esta patologia é rastreável e pode ser detectada precocemente pelo exame de Papanicolau (citologia). Histologicamente as lesões cervicais classificam-se em neoplasia intraepitelial cervical e carcinoma cervical invasivo (*Figura 6.1*). A neoplasia intraepitelial cervical (CIN), também designada por carcinoma das células escamosas, é conhecida como a fase precursora do cancro do colo do útero. Diferencia-se em três tipos de displasia: I (baixo grau), II (moderada) e III (alto grau, frequentemente denominada, carcinoma *in situ*). No carcinoma invasivo ou cancro do colo do útero há invasão da camada celular basal (Schiff, 2000; Rosa, 2009).

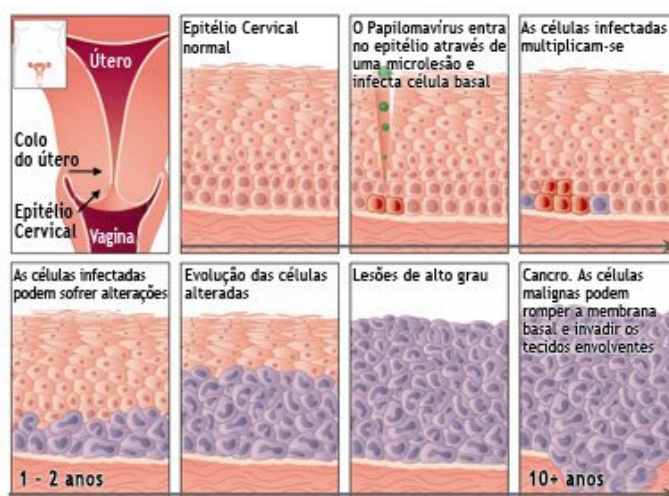


Figura 6.1: Ilustração histológica do desenvolvimento do cancro do colo do útero.

Actualmente existe uma forte evidência científica que aponta a infecção pelo Vírus Papiloma Humano (HPV) como o principal factor de risco para o seu desenvolvimento, e alguns subgrupos, em particular, são mais oncogénicos (16, 18 e 45), que outros (6 e 11). Hausen em 1983 (Nobel de Medicina em 2008), descobriu que o HPV tipo 16, juntamente com o HPV tipo 18, está presente em 70% das biopsias de doentes com

cancro uterino (Hepburn, 2009). Este vírus, ao infectar as células do epitélio uterino pode permanecer latente por períodos de tempo mais ou menos longos, e quando activa provoca lesões, que quando muito extensas podem então originar lesões cancerígenas (Rosa, 2009).

Afecta principalmente mulheres jovens e a sua prevalência tem vindo a aumentar, daí a grande preocupação dos investigadores em reunirem e sintetizarem os conhecimentos existentes nesta área, para desta forma, auxiliarem a tomada de decisão dos profissionais responsáveis.

Recentemente entrou para o plano nacional de vacinação a vacina contra vários subtipos deste vírus (6, 11, 16 e 18), pois é do interesse nacional reduzir e parar a proliferação viral do HPV. No entanto, esta medida profiláctica não é totalmente eficaz, na medida em que não oferece imunização para os quase 100 subtipos virais existentes.

Pensa-se que a infecção HPV é uma condição necessária, mas não suficiente no desenvolvimento do cancro do colo útero. Já foram descritos outros factores que influenciam directa ou indirectamente a instalação deste mecanismo no epitélio escamoso cervical (Cisterna, 2006; Lima, 2006). Esses factores incluem certos comportamentos de actividade sexual, o tabagismo, o uso de contraceptivos orais, a alta paridade e algumas doenças de transmissão sexual. Todos estes factores interagem em menor ou maior intensidade com oncoproteínas e elementos do HPV, potencializando a acção do vírus na célula hospedeira e facilitando o desenvolvimento dos processos cancerígenos (Pinto, 2002; Rosa, 2009).

A contracepção oral/hormonal ou pílula é, actualmente, a forma mais usada para controlo da natalidade nos países desenvolvidos. A facilidade da sua utilização, a elevada eficácia e a reversibilidade da sua acção contribuem para a sua popularidade. No entanto, a toma da contracepção oral (CO) não é isenta de riscos. De facto, ao conter na sua composição hormonas sintéticas semelhantes às hormonas sexuais que existem naturalmente no organismo feminino (estrogénio e progesterona) a alteração da concentração interfere com numerosos processos biológicos, podendo desencadear efeitos adversos mais ou menos graves (Moreno, 2002). Atendendo a que alguns cancros parecem depender de hormonas sexuais naturais para o seu desenvolvimento e crescimento, faz sentido pensar que a contracepção oral possa actuar como factor predisponente do cancro uterino, relacionado com o trato reprodutivo feminino (Panjković, 2008).

A ausência de consenso entre meta-análises conduzidas com vista a averiguar se a contracepção oral aumenta o risco do desenvolvimento de cancro do colo do útero, assim como o aparecimento de novos estudos sobre a associação entre o uso de CO e o risco de cancro do colo do útero parecem justificar esforços no sentido de uma nova meta-análise sobre este tema polémico.

A sugestão de que os CO aumentam o risco de desenvolvimento de cancro do colo do útero deve ser investigada por se tratar de uma exposição passível de controlo.

Neste capítulo, analisamos vários artigos, com um bom desenho científico, de modo a tentar reunir a melhor evidência acerca da relação existente entre o uso de contraceptivos orais e o desenvolvimento de cancro do colo do útero.

Para sumariar todos os dados numéricos recolhidos são aplicadas metodologias de meta-análise. A utilização de metodologias de meta-análise é crescente no campo da oncologia, pois é uma área de suma importância e que concentra os maiores esforços dos investigadores.

Material e Métodos

Efectuámos uma revisão sistemática da literatura de estudos publicados para avaliar a existência de associação entre a toma de contraceptivos orais e a existência de risco de desenvolver cancro do colo do útero.

A revisão sistemática processou-se em duas fases, uma qualitativa e outra quantitativa. Na fase qualitativa foi elaborado um protocolo com a questão que se pretende responder, os principais objectivos do estudo, e os critérios de inclusão e critérios de exclusão. A fase quantitativa ou meta-análise incluí a extracção de dados numéricos dos estudos incluídos e a sua análise estatística.

1) Pergunta da meta-análise

O uso de contraceptivos orais altera o risco de desenvolver cancro do colo do útero?

2) Objectivos

- 1- Aclarar, através de uma revisão sistemática com meta-análise, baseada em artigos que objectivam responder a esta pergunta, qual o efeito da contracepção oral no desenvolvimento de cancro do colo do útero. Averiguar esse mesmo efeito consoante a duração em anos da terapia contraceptiva.
- 2- Averiguar a influência do abandono do uso de contraceptivos orais no desenvolvimento de cancro do colo do útero.

3) Estratégia da pesquisa

Foram pesquisados artigos publicados sobre o cancro do colo do útero e a contracepção oral, indexados nas bases de dados *PubMed*, *MedLine* e *Lilacs*. Os artigos foram localizados a partir das seguintes palavras-chave: *cervical cancer*, *oral contraceptive*, *risk factor*, *co-factor* e *human papillomavirus*. A pesquisa foi limitada a estudos em humanos, artigos completos e em inglês. Artigos adicionais foram localizados por busca manual nas referências dos artigos lidos. Em caso de discordância entre os dois revisores (autor e orientador desta tese), as diferenças foram discutidas e resolvidas.

4) Critérios de selecção

Para a pesquisa de trabalhos primários de qualidade foram definidos alguns critérios diferenciadores: estudos caso-controlo ou estudos de coorte, que abordassem o tema contraceptivo oral e cancro do colo do útero e que possuíssem dados quantitativos passíveis de análise estatística.

a) Critérios de inclusão

Foram considerados ilegíveis para inclusão os estudos em que o acontecimento de interesse fosse o diagnóstico de cancro invasivo do colo do útero e carcinoma *in situ* (CIN III), e que indicassem a duração do uso de contraceptivos orais.

Os casos eram as mulheres com carcinoma cervical, e os controlos eram as mulheres sem essa patologia e sem história de doenças ou complicações ginecológicas, como doenças sexualmente transmissíveis, problemas circulatórios, hepáticos, coronários ou tumorais.

A variável de exposição era o uso de contraceptivo oral (CO), independente do tipo e dosagem.

b) Critérios de exclusão

Para este desenho de meta-análise foram excluídos os estudos primários que não pesquisavam a relação entre o uso de contraceptivos orais e o cancro do colo do útero ou que não disponibilizavam dados numéricos que possibilitassem a sua síntese estatística.

5) Análise estatística

A extracção dos dados foi realizada de forma independente pelo autor e orientador desta tese, após a obtenção dos estudos completos, utilizando-se um formulário para transcrição dos dados.

Alguns dados utilizados nestas meta-análises não estavam disponíveis nos artigos mas puderam ser obtidos por meio de cálculos com base nas informações existentes. A situação mais frequente consistiu em combinar dados que eram apresentados em subgrupos.

Foram realizadas duas meta-análises para investigação dos dois objectivos propostos.

Utilizou-se o pacote estatístico *Comprehensive Meta Analysis 2.0*, programa elaborado para realização de meta-análises, para que, em cada grupo de estudos, de acordo com as hipóteses formuladas, calcular a medida resumo com o respectivo intervalo de confiança, com grau de confiança de 95% (IC), obter os gráficos de funil e de floresta (*forest plot*) e avaliar a heterogeneidade entre os estudos. Quando houve heterogeneidade entre os estudos ($p < 0,1$) a medida resumo foi obtida utilizando-se o modelo de efeitos aleatórios. Empregou-se o modelo de efeitos fixos quando não se rejeitou a hipótese de homogeneidade entre os estudos ($p > 0,1$).

Quando os estudos apresentavam para além das estatísticas brutas da medida de efeito, ajuste das estimativas por uma ou mais variáveis (ex. idade, nº de parceiros, etc.) optou-se por utilizar a estimativa com maior número de ajustes. As estimativas combinadas foram calculadas para os estudos de coorte e caso-controlo separadamente.

Resultados

1) Efeito dos contraceptivos orais sobre o risco de desenvolver cancro do colo do útero

Nesta secção serão apresentados os resultados da meta-análise para investigação do objectivo 1, ou seja, avaliar o efeito do uso de contraceptivos orais sobre o desenvolvimento do cancro do colo do útero.

Nesta meta-análise foram incluídos 20 estudos primários, dos quais, 14 eram estudos caso-controlo e 6 eram estudos de coorte, totalizando 6.382 doentes (casos) e 13.265 controlos. Estes estudos foram publicados entre 1985 e 2007, e os seus dados originais recolhidos entre 1968 e 2004.

Os casos eram as mulheres com carcinoma invasivo ou *in situ* do colo do útero e os controlos eram as mulheres sem essa patologia.

A variável de exposição era o uso de contraceptivos orais independente do tipo e dosagem.

Em cada estudo integrado neste trabalho, a estimativa da medida de efeito (*odds ratio*) foi obtida através do modelo de efeito de regressão logística, permitindo assim, o ajustamento por potenciais variáveis de confundimento.

A *Tabela 6.1* mostra as principais características de cada estudo incluído, o autor principal, ano e país em que foi realizado, tipo de desenho de estudo, tipo de neoplasia cervical, tamanho amostral (casos e controlos), número de utilizadores ou não utilizadores de contraceptivos orais e, as variáveis para as quais a estimativa da medida de efeito foi ajustada.

Tabela 6.1: Características de cada estudo incluído na meta-análise.

Estudo, País e Ano	Desenho	Tipo de neoplasia cervical	Casos/Controlos	Ano de diagnóstico dos casos	Uso de CO nos controlos	Uso de CO nos Casos	Uso de CO nos controlos	Variáveis de confundimento para as quais os OR foram ajustados															
					% Sempre usaram CO (% uso por > 5 anos)	Nº usam / Nº não usam	Nº usam / Nº não usam	1	2	3	4	5	6	7	8	9							
Estudos caso-controlo																							
WHO, 1985 (a)	Caso-controlo	Invasivo	726/5246	1979-1982	32 (6)	274/452	1609/363 7	X	X	X						X							
Molina, 1988 (Chile)	Caso-controlo	<i>In situ</i>	128/236	1979-1985	45 (55)	64/65	106/130	X	X	X	X			X									
Jones, 1990 (USA)	Caso-controlo	<i>In situ</i>	293/801	1982-1984	50 (18)	206/87	405/396	X	X	X	X	X			X								
Eluf-Neto, 1994 (Brasil)	Caso-controlo	Invasivo	199/225	1990-1991	30 (10)	72/125	66/152	X	X	X				X									
Lacey, 1994 (USA)	Caso-controlo	Invas/ <i>In situ</i>	263/307	1992-1996	75 (25)	206/57	231/76		X		X					X							
Cuzick, 1996 (UK)	Caso-controlo	Invas/ <i>In situ</i>	121/241	1985-1991	92 (62)	108/13	221/19		X	X													
Thomas, 1996 (b)	Caso-controlo	Invas/ <i>In situ</i>	371/2853	1979-1988	42 (10)	190/121 7	891/1670	X			X												
Schiff, 2000 (c)	Caso-controlo	<i>In situ</i>	112/326	1994-1997	70 (25)	81/31	229/97		X	X						X							
Kjellberg, 2000 (Suécia)	Caso-controlo	<i>In situ</i>	131/349	1993-1995	83 (30)	119/12	288/61						X			X							
Madeleine, 2001 (USA)	Caso-controlo	<i>In situ</i>	132/458	1990-1996	84 (29)	124/8	384/74		X		X		X										
Moreno, 2002 (d)	Caso-controlo	Invas/ <i>In situ</i>	1676/255	1985-1997	36 (11)	605/107 1	92/163	X	X	X	X		X										
Green, 2003 (UK)	Caso-controlo	Invas/ <i>In situ</i>	571/923	1987-1989	75 (44)	476/95	691/232		X	X	X	X	X										
Hammouda, 2005 (Algeria)	Caso-controlo	Invas/ <i>In situ</i>	198/202	1977-1999	62 (37)	82/108	122/75																
Hildesheim, 2001 (Costa Rica)	Caso-controlo	Invas/ <i>In situ</i>	146/843	1993-1994	65(20)	93/53	549/293						X			X							
Estudos de Coorte																							
Ylitalo, 1996 (Suécia)	Caso-controlo	<i>In situ</i>	373/373	1969-1995	82 (28)	324/48	289/84	X	X	X		X	X										
Zondervan, 1996 (UK)	Coorte	Invas/ <i>In situ</i>	310/-	1968-1974	---	251/59	---	X				X	X				X						
Hannaford, 2007 (UK)	Coorte	Invasivo	102/-	1968-1969	---	72/30	---	X				X	X										
Beral, 1988 (UK)	Coorte	Invas/ <i>In situ</i>	272/-	1968-1987	---	105/50	---				X	X											
Deacon, 2000 (UK)	Coorte	<i>In situ</i>	199/181	1987-1993	81(60)	42/32	38/35																
Vessy, 2006 (e)	Coorte	Invasivo	59/-	1968-2004	---	53/6	---	X		X		X	X										

Em todos os estudos a estimativa OR ou RR foi ajustado tendo em conta a idade das participantes, e mais algum dos itens seguintes. 1=gravidezes e/ou abortos. 2=parceiros sexuais. 3=idade da 1ª relação. 4=rastreo cervical; 5=tabagismo; 6=estatuto socio-económico. 7=história de doenças vaginais. 8=HPV. 9=contraceptivo de barreira. (a)Chile, Colômbia, Israel, Quênia, México, Nigéria, Filipinas e Tailândia. (b) Tailândia, Quênia, México, Filipinas, Austrália, Chile, Israel e Colômbia. (c) índios americanos. (d) Tailândia, Filipinas, Marrocos, Brasil, Peru, Paraguai, Colômbia e Espanha. (e) Inglaterra e Escócia.

Foram traçados gráficos de funil para os dados ajustados para qualquer uso de CO, nos grupos dos estudos de coorte e caso-controlo.

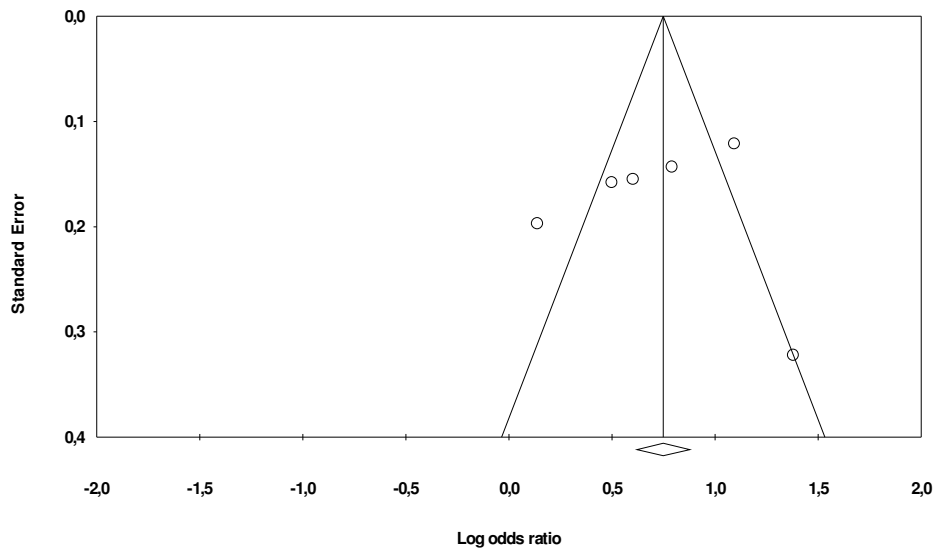


Gráfico 6.1: Gráfico de funil para associação entre qualquer uso de CO e desenvolvimento de cancro do colo do útero, considerando-se os estudos de coorte (dados ajustados).

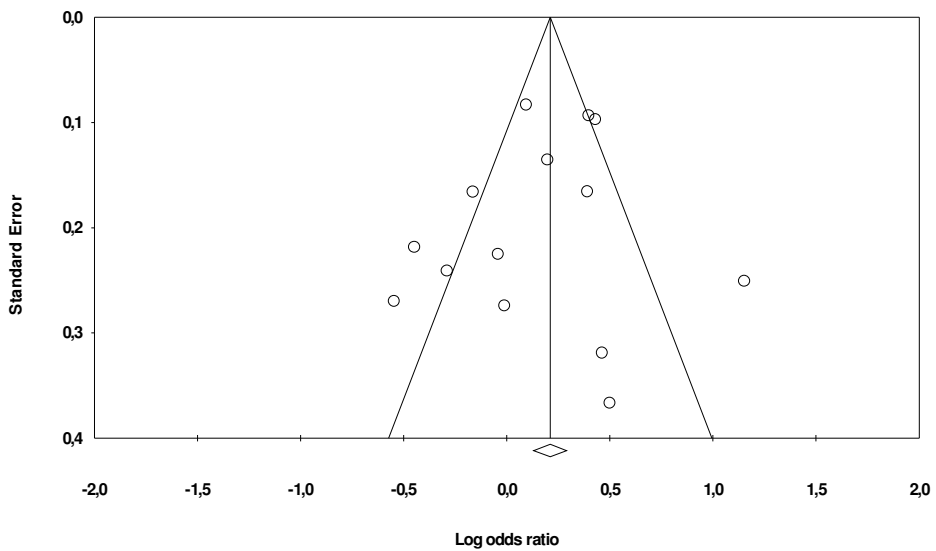


Gráfico 6.2: Gráfico de funil para associação entre qualquer uso de CO e desenvolvimento de cancro do colo do útero, considerando-se os estudos caso-controlo (dados ajustados).

Com base na inspeção visual destes gráficos foi difícil chegar a uma conclusão.

O rank test de Begg & Mazumdar não rejeitou a hipótese de ausência de viés de publicação, nem no grupo dos estudos de coorte ($p=0,26$), nem no grupo dos estudos caso-controlo ($p=0,83$).

Na *Tabela 6.2* estão apresentados os OR ajustados e intervalos de confiança a 95%, de todos os estudos incluídos, que permite estudar a medida do efeito dos contraceptivos orais no desenvolvimento de cancro do colo do útero. Nos estudos de coorte a medida de efeito encontrada através de um modelo de efeito aleatório foi de 2,07 (IC a 95%: (1,53;2,79)). Observa-se uma baixa heterogeneidade entre os estudos de coorte ($Q=24,933$). Entre os estudos caso-controlo encontrou-se um menor risco de desenvolver cancro do colo do útero causado pelos CO, do que nos estudos de coorte. O OR foi igual a 1,17 (IC a 95%: (0,97;1,40)), e os estudos apresentam uma heterogeneidade moderada entre eles ($Q=55,723$).

Tabela 6.2: Odds ratio (OR) e IC a 95% para o cancro do colo do útero em utilizadores versus não utilizadores de contraceptivos orais.

Estudo	OR (IC a 95%)	Florest plot
Estudos de Coorte		
Ylitalo (1996)	2,21 (1,67;2,93)	
Zondervan (1996)	1,83 (1,35;2,48)	
Hannaford (2007)	1,65 (1,21;2,25)	
Beral (1988)	2,99 (2,36;3,80)	
Deacon (2000)	1,15 (078;1,69)	
Vessey (2006)	3,98 (2,12;7,50)	
Todos os Estudos Fixo 2,17 (1,86; 2,41) Aleatório 2,07 (1,53; 2,79)		
$Q=24,933$ $p<0,001$ $I^2=79,946$ $r_k=-0,4$ $p=0,26$		
Caso-controlo Estudos		
WHO (1985)	1,10 (0,93;1,29)	
Molina (1988)	0,96 (0,62;1,50)	
Jones (1990)	1,48 (1,07;2,05)	
Eluf-Neto (1994)	1,65 (0,80;3,37)	
Lacey (1994)	0,85 (0,61;1,17)	
Cuzick (1996)	0,58 (0,34; 0,98)	
Thomas (1996)	1,54 (1,27;1,86)	
Madeleine (2001)	3,17 (1,94; 5,19)	
Moreno (2002)	1,22 (0,94;1,60)	
Green (2003)	1,49 (1,24;1,79)	
Hammouda (2005)	0,64 (0,42;0,99)	
Schiff (2000)	0,75 (0,47;1,21)	
Kjellberg (2000)	1,59 (0,85;2,97)	
Hildesheim (2001)	0,99 (0,58;1,70)	
Todos os Estudos Fixo 1,23 (1,14; 1,34) Aleatório 1,17 (0,97; 1,40)		
$Q=55,723$ $p<0,001$ $I^2=76,670$ $r_k=-0,04396$ $p=0,83$		

r_k : Coeficiente de correlação de Kendall.

Os resultados para os estudos de coorte e caso-controlo são apresentados separadamente, considerando três exposições ao uso de contraceptivos orais, período de exposição inferior a 5 anos, entre 5 e 9 anos e período superior ou igual a 10 anos.

Desta forma, foi possível investigar se havia um efeito dose-resposta na associação entre o uso de CO e o cancro do colo do útero.

Na *Tabela 6.3* estão apresentados os *odds ratio* ajustados e os gráficos *forest plot*, para os dois tipos de estudos, nos três períodos de uso de CO considerados.

Estudos de coorte

Nas três situações consideradas verifica-se que o uso da contracepção oral acresce o risco de desenvolvimento de cancro do colo do útero.

Não foi rejeitada a hipótese de homogeneidade pela estatística Q de Cochran apenas no período de menor duração do uso de CO. Os valores da estatística I^2 proposta por Higgins & Thompson (2002) também são consistentes com a hipótese de existência de homogeneidade entre os estudos apenas para o uso de CO por menos de 5 anos.

Observa-se que ao passarmos dos períodos de menor duração para os de maior duração o *odds ratio* ajustado sugere um aumento do risco de desenvolvimento de cancro do colo do útero.

Os dados disponíveis nos 6 estudos permitiram estimar um OR ajustado combinado de 1,67 (IC a 95%: (1,37; 2,04)) para duração de uso inferior a 5 anos, de 1,95 (IC a 95%: (1,32; 2,90)) para duração de uso entre 5 e 9 anos e de 3,24 (IC a 95%: (2,11; 4,98)) para duração de uso igual ou superior a 10 anos.

Estudos caso-controlo

No que diz respeito a períodos de utilização de CO, inferior a 5 anos ou entre 5 e 9 anos, a medida resumo não sugere um efeito de risco no desenvolvimento de cancro do colo do útero causado pela toma de CO.

No entanto, no período de maior duração de uso de CO o *odds ratio* resumo sugere um aumento do risco de desenvolver cancro do colo do útero, OR= 1,88 (IC a 95%: (1,24;2,86)).

Tanto o teste de Cochran como a estatística I^2 sugerem a existência de heterogeneidade entre os estudos nos três períodos de duração de uso de CO.

Estudo	Tipo de neoplasia cervical	Duração de uso (anos)	Casos Usa/Não Usa	Controlos Usa/Não Usa	OR (95% IC)		
(a) Utilizadores de curta duração (≤5 anos de uso)							
Estudos de Coorte							
Ylitalo (1996)	Invas/ <i>In situ</i>	<5	145/48	155/84	1,70 (1,16; 2,50)		
Zondervan (1996)	Invas/ <i>In situ</i>	<6	59/24	-/-	1,72 (1,16; 2,56)		
Hannaforð (2007)	Invasivo	<4	23/-	-/-	1,10 (0,64; 1,90)		
Beral (1988)	Invas/ <i>In situ</i>	<5	105/50	-/-	2,10 (1,40; 3,00)		
Deacon (2000)	<i>In situ</i>	<4	42/32	38/35	1,20 (0,60; 2,40)		
Vessey (2006)	Invasivo	≤4	9/6	-/-	2,90 (0,90; 9,90)		
Todos os Estudos							
Fixo					1,67 (1,37; 2,04)		
Aleatório					1,67 (1,36; 2,05)		
Estudos Caso-controlo							
WHO (1985)	Invasivo	<5	192/444	1025/2663	1,02 (0,85; 1,23)		
Molina (1988)	<i>In situ</i>	<6	56/65	89/130	1,04 (0,64; 1,70)		
Jones (1990)	<i>In situ</i>	<5	107/87	260/396	1,20 (0,70; 1,96)		
Eluf-Neto (1994)	Invasivo	<5	39/125	44/152	1,16 (0,44; 3,06)		
Lacey (1994)	Invas/ <i>In situ</i>	<6	121/57	151/76	0,75 (0,50; 1,10)		
Cuzick (1996)	Invasivo	<4	25/13	72/19	0,50 (0,20; 1,16)		
Thomas (1996)	Invasivo	<5	135/187	891/1670	1,45 (1,15; 1,83)		
Madeleine (2001)	<i>In situ</i>	<6	64/8	259/74	2,10 (1,00; 4,74)		
Moreno (2002)	Invas/ <i>In situ</i>	<5	266/978	59/152	0,74 (0,53; 1,02)		
Green (2003)	Invas/ <i>In situ</i>	<5	138/95	282/232	1,03 (0,75; 1,41)		
Hammouda (2005)	Invas/ <i>In situ</i>	<5	36/108	50/75	0,60 (0,30; 1,20)		
Schiff (2000)	<i>In situ</i>	<5	60/31	149/97	0,80 (0,40; 1,51)		
Kjellberg (2000)	<i>In situ</i>	<5	58/12	182/61	1,14 (0,45; 2,88)		
Hildesheim (2001)	Invas/ <i>In situ</i>	<5	55/53	378/293	0,99 (0,58; 1,70)		
Todos os Estudos							
Fixo					1,03 (0,93; 1,14)		
Aleatório					1,00 (0,85; 1,17)		
(b) Utilizadores de Média duração (5-9 anos de uso)							
Estudos de Coorte							
Ylitalo (1999)	Invas/ <i>In situ</i>	5-9	97/48	86/84	2,37 (1,30; 4,33)		
Zondervan (1996)	Invas/ <i>In situ</i>	≥6	71/24	-/-	2,00 (1,24; 3,21)		
Hannaforð (2007)	Invasivo	4-8	23/-	-/-	1,45 (0,84; 2,49)		
Beral (1988)	Invas/ <i>In situ</i>	5-9	83/50	-/-	3,10 (2,10; 4,50)		
Deacon (2000)	<i>In situ</i>	4-7	43/32	56/35	0,80 (0,40; 1,50)		
Vessey (2006)	Invasivo	4-8	16/6	-/-	3,30 (1,20; 10,40)		
Todos os Estudos							
Fixo					2,09 (1,68; 2,61)		
Aleatório					1,95 (1,32; 2,90)		
Estudos Caso-controlo							
WHO (1985)	Invasivo	≥5	64/444	225/2663	1,37 (0,99; 1,90)		
Molina (1988)	<i>In situ</i>	≥5	8/65	17/130	0,65 (0,22; 1,95)		
Jones (1990)	<i>In situ</i>	5-9	67/87	83/396	2,00 (1,10; 3,45)		
Eluf-Neto (1994)	Invasivo	≥5	33/125	22/152	2,51 (0,87; 7,30)		
Lacey (1994)	Invas/ <i>In situ</i>	≥5	81/57	77/76	1,10 (0,60; 1,94)		
Cuzick (1996)	Invasivo	4-8	25/13	82/19	0,30 (0,10; 1,00)		
Thomas (1996)	Invasivo	5-8	18/187	139/1670	1,30 (0,80; 2,20)		
Hildesheim	Invas/ <i>In situ</i>	≥5	38/53	171/293	1,30 (0,70; 2,30)		
Madeleine (2001)	<i>In situ</i>	6-12	40/8	101/74	3,40 (1,50; 8,00)		
Moreno (2002)	Invas/ <i>In situ</i>	5-9	156/978	12/152	2,82 (1,45; 5,42)		
Green (2003)	Invas/ <i>In situ</i>	5-9	207/95	277/232	1,68 (1,24; 2,28)		
Hammouda (2005)	Invas/ <i>In situ</i>	5-9	22/108	38/75	0,50 (0,20; 1,20)		
Schiff (2000)	<i>In situ</i>	≥5	21/31	80/97	0,70 (0,35; 1,40)		
Kjellberg (2000)	<i>In situ</i>	≥5	61/12	106/61	2,10 (0,90; 4,90)		
Todos os Estudos							
Fixo					1,44 (1,23; 1,67)		
Aleatório					1,36 (1,05; 1,77)		
(c) Utilizadores de Longa duração (≥10 anos de uso)							
Estudos de Coorte							
Ylitalo (1999)	Invas/ <i>In situ</i>	≥10	76/48	46/84	3,68 (2,09; 6,49)		
Hannaforð (2007)	Invasivo	≥8	26/-	-/-	2,73 (1,61; 4,61)		
Beral (1988)	Invas/ <i>In situ</i>	≥10	34/50	-/-	4,70 (2,90; 7,50)		
Deacon (2000)	<i>In situ</i>	≥8	82/32	52/35	1,50 (0,80; 2,90)		
Vessey (2006)	Invasivo	>8	28/6	-/-	6,10 (2,50; 17,90)		
Todos os Estudos							
Fixo					3,27 (2,52; 4,26)		
Aleatório					3,24 (2,11; 4,98)		

(c) Utilizadores de Longa duração (≥ 10 anos de uso)					
Estudos Caso-controlo					
Jones (1990)	In situ	≥ 10	31/87	60/396	1,40 (0,75; 2,70)
Cuzick (1996)	Invasivo	≥ 8	58/13	67/19	0,90 (0,40; 2,00)
Thomas (1996)	Invasivo	≥ 8	31/187	153/1670	2,20 (1,40; 3,50)
Madeleine (2001)	In situ	≥ 12	20/8	33/74	5,50 (2,10; 14,6)
Moreno (2002)	Invas/In situ	≥ 10	172/978	14/152	4,03 (2,09; 7,79)
Green (2003)	Invas/In situ	≥ 10	131/95	132/232	1,95 (1,39; 2,75)
Hammouda (2005)	Invas/In situ	≥ 10	24/108	34/75	0,80 (0,40; 1,60)
Todos os Estudos					
Fixo					1,91 (1,55; 2,35)
Aleatório					1,88 (1,24; 2,86)

Teste para a heterogeneidade

Estudos de Coorte	Estudos Caso-controlo
(a) $Q=2,255$ $p=0,386$ $I^2=5,05$	(a) $Q=23,918$ $p=0,021$ $I^2=49,778$
(b) $Q=14,138$ $p=0,015$ $I^2=64,634$	(b) $Q=31,96$ $p<0,002$ $I^2=59,324$
(c) $Q=9,845$ $p=0,043$ $I^2=59,37$	(c) $Q=20,218$ $p=0,003$ $I^2=70,323$

Tabela 6.3: Odds ratio e IC a 95% para o cancro do colo do útero em curta, média e longa duração de utilizadores versus não utilizadores de contraceptivos orais.

Em cada estudo integrado neste trabalho, a estimativa da medida de efeito está ajustada a possíveis variáveis de confundimento dos resultados, ou seja, variáveis relacionadas com comportamentos sexuais ou acesso a cuidados de saúde. Sabe-se que o aparecimento e desenvolvimento de todas as patologias é multifactorial, deste modo, o cálculo da estimativa de OR não deve ser linear. Ao tentar averiguar se a CO tem influência no desenvolvimento de cancro do colo do útero, não devemos basear-nos apenas nesta variável, mas em todas as que possam ter alguma contribuição para a doença. Daí a preocupação dos autores de cada estudo em ajustar a sua medida de efeito a uma ou várias variáveis de confundimento. Da análise de todos os estudos identificamos 9 variáveis.

A idade foi a variável de confundimento comum para todos os estudos integrados. A *Tabela 6.1* mostra quais as variáveis de confundimento usadas em cada estudo incluído. Estas foram, a idade, escolaridade/estatuto socio-económico, idade da mulher quando da primeira relação sexual, número de gravidezes/ história de aborto, número de parceiros, história de doenças vaginais, rastreio do cancro através do exame citológico Papanicolau, tabagismo, infecção cervical por HPV e uso de contraceptivos de barreira (dispositivo intra-uterino e preservativo).

Estando referido na literatura que as variáveis relacionadas com o comportamento sexual são as que têm maior impacto no desenvolvimento da doença, fomos determinar a estimativa do *odds ratio* nos três períodos de tempo de duração do uso de CO, no grupo dos estudos que apresentavam o *odds ratio* ajustado para essas variáveis (*Tabela 6.4*).

Os estudos de Who, Cuzick e Schiff, consideram apenas a variável do número de parceiros sexuais, e obtiveram em utilizadoras de CO por menos de 5 anos, OR inferiores ou muito próximos de 1 (1,02; 0,50; 0,80), o que sugere que esta variável, aparentemente, não aumenta o risco de desenvolver a doença. Mas quando observamos a estimativa de efeito de, em períodos mais longos de utilização de CO (5 -9 e >10 anos), observamos ligeiras alterações no risco.

O estudo de Thomas, apresenta OR ajustado à variável relativa à realização do rastreio cervical periódico. Neste estudo verifica-se, que em utilizadores recentes (<5 anos de uso), o OR é igual a 1,45, e quando o tempo de utilização aumenta (≥ 10 anos), há um aumento significativo do risco de doença (OR=2,20).

No estudo desenvolvido por Jones foram consideradas, na estimativa do OR, as três variáveis de confundimento. Os valores encontrados mostraram que esta variável,

representa algum risco para o desenvolvimento de doença, pois o OR ajustado distancia-se de 1 (OR=1,20), mas esse risco não tem um aumento significativo em relação a períodos longos de utilização de CO (OR=2,00 e 1,40).

Os restantes estudos apresentados na *Tabela 6.4* apresentam valores de OR ajustados, simultaneamente, para as variáveis número de parceiros sexuais e rastreio cervical. Dois dos estudos mostraram uma diminuição do risco ao longo do tempo de utilização de CO, e quatro deles evidenciaram um aumento significativo do risco ao longo do tempo.

Na análise de todos os estudos, o teste I^2 que permite quantificar a heterogeneidade entre os estudos, varia entre 53% e 63%, o que demonstra uma heterogeneidade moderada.

Observa-se que ao passarmos do período de menor duração do uso de CO para os períodos de maior duração, o *odds ratio* resumo sugere um aumento do risco de desenvolver cancro do colo do útero. (OR=1,01, OR= 1,42, OR=2,14).

Tabela 6.4: Sumário das estimativas do OR ajustados para potenciais variáveis de confundimento, no cancro do colo do útero (Invasivo e *In situ*) em casos e controlos que tomam contraceptivos orais (CO).

Estudo, ano	Tipos de neoplasia cervical	Variáveis de confundimento comportamentais			OR com IC de 95%		
		Nº parceiros sexuais	Uso de métodos de barreira*	Rastreio cervical	<5 anos de uso de CO	5-9 anos de uso de CO	≥10 anos de uso de CO
WHO, 1985	Invasivo	X			1,02 (0,85; 1,23)	1,37 (0,99; 1,90)	
Molina, 1988	<i>In situ</i>	X		X	1,04 (0,64; 1,70)	0,65 (0,22; 1,95)	
Jones, 1990	<i>In situ</i>	X	X	X	1,20 (0,70; 1,96)	2,00 (1,10; 3,45)	1,40 (0,75; 2,70)
Eluf-Neto, 1994	Invasivo	X		X	1,16 (0,44; 3,06)	2,51 (0,87; 7,30)	
Lacey, 1994	Invas/ <i>In situ</i>	X		X	0,75 (0,50; 1,10)	1,10 (0,60; 1,94)	
Cuzick, 1996	Invas/ <i>In situ</i>	X			0,50 (0,20; 1,16)	0,30 (0,10; 1,00)	0,90 (0,40; 2,00)
Thomas, 1996	Invas/ <i>In situ</i>			X	1,45 (1,15; 1,83)	1,30 (0,80; 2,20)	2,20 (1,40; 3,50)
Schiff, 2000	<i>In situ</i>	X			0,80 (0,40; 1,51)	0,70 (0,35; 1,30)	
Madeleine, 2001	<i>In situ</i>	X		X	2,10 (1,00; 4,74)	3,40 (1,50; 8,00)	5,50 (2,10; 14,6)
Moreno, 2002	Invas/ <i>In situ</i>	X		X	0,74 (0,53; 1,02)	2,82 (1,45; 5,42)	4,03 (2,09; 7,79)
Green, 2003	Invas/ <i>In situ</i>	X		X	1,03 (0,75; 1,41)	1,68 (1,24; 2,28)	1,95 (1,39; 2,75)
Todos os estudos							
Fixo					1,05 (0,94; 1,16)	1,47 (1,25; 1,73)	2,08 (1,67; 2,59)
Aleatório					1,01 (0,85; 1,22)	1,42 (1,06; 1,90)	2,14 (1,44; 3,19)
				<i>Q</i>	21,439	25,887	13,573
				<i>p</i>	0,018	0,004	0,019
				<i>I²</i>	53,357	61,37	63,162

Variáveis de confundimento relacionadas com o comportamento sexual: número de parceiros sexuais; rastreio cervical; e métodos de barreira, que são o preservativo e/ou dispositivo intra-uterino.

2) Efeito do abandono da contraceção oral no desenvolvimento do cancro do colo do útero

Com base na leitura dos artigos incluídos verificamos ser importante estudar a medida de associação entre a variável (intervalo de tempo desde o abandono da contraceção oral) e a variável (desenvolvimento de cancro do colo do útero). Formamos subgrupos de tipo de estudos e períodos de tempo diferentes, para melhor analisar as medidas de efeito (*Tabela 6.5*).

Foram incluídos 3 estudos de coorte, para estudar a medida de efeito em utilizadores correntes. O estudo de Hannaford, com maior peso, apresenta um OR igual a 1,99 (IC a 95%: (1,26;3,15)). Os outros dois estudos apresentaram um risco mais elevado (3,74 (IC a 95%: (1,95;7,15)) /4,2 (IC a 95%: (1,80;12,00))). O efeito médio neste subgrupo foi de 2,62 (IC a 95%: (1,84;3,72)).

Em mulheres que tomam correntemente CO, observa-se um risco elevado de desenvolver cancro do colo do útero, tanto através dos estudos de coorte, como de estudos caso-controlo. A medida de efeito resumo apurada nos estudos de coorte foi de 2,83 (1,72;4,65) no modelo de efeito fixo, e nos estudos de caso-controlo foi de 2,13 (IC a 95%: (1,51;3,00)).

Considerando utilizadores recentes, ou seja, que abandonaram a contraceção oral há mais de 2 anos e há menos de 9 anos, verificámos uma diminuição da medida de efeito em ambos os tipos de estudos. Nos estudos de coorte essa diminuição foi menos acentuada (OR=2,11 e IC a 95%: (1,49;2,98)), do que nos estudos caso-controlo (OR=1,19 e IC a 95%: (0,98;1,44)).

Para mulheres que abandonaram a contraceção oral há 10 ou mais anos, observa-se, através dos estudos de coorte, que a medida de efeito continua a baixar à medida que o tempo desde a última toma aumenta. A medida de efeito global encontrada para este subgrupo foi igual a 1,87 (IC a 95%: (1,21;2,88)). Nos estudos caso-controlo não se verificou qualquer alteração relativamente à medida global de efeito, em relação à encontrada, neste tipo de estudo, em utilizadoras recentes.

O teste de heterogeneidade de Cochran sugere a existência de heterogeneidade entre os estudos de caso-controlo em todos os períodos de tempo decorrido desde o abandono da CO e entre os estudos de coorte apenas para utilizadores correntes.

Tabela 6.5: OR e IC a 95% do tempo desde a última toma de CO em utilizadores (casos e controlos).

Estudo	Utilizadores casos/controlos	OR	
(a) Utilizadores correntes			
Estudos de Coorte			
Ylitalo (1999)	77/48	3,74 (1,95; 7,15)	
Hannaford (2007)	47/30	1,99 (1,26; 3,15)	
Vessey (2006)	53/-	4,20 (1,80;12,00)	
Todos os estudos			
Fixo		2,62 (1,84; 3,72)	
Aleatório		2,83 (1,72; 4,65)	
Estudos Caso-controlo			
Molina (1988)	12/10	3,23 (1,06;9,82)	
Jones (1990)	51/67	1,80 (1,00;3,40)	
Lacey (1994)	62/59	1,06 (0,58;1,96)	
Thomas (1996)	46/227	2,10 (1,40;3,10)	
Madeleine (2001)	35/70	4,50 (1,90;10,9)	
Moreno (2002)	189/24	2,57 (1,50,4,42)	
Todos os estudos			
Fixo		2,08 (1,63-2,65)	
Aleatório		2,13 (1,51-3,00)	
(b) Utilizadores recentes (2-9 anos desde a última utilização)			
Estudos de Coorte			
Ylitalo (1999)	193/194	2,07 (1,29; 3,37)	
Hannaford (2007)	13/30	1,25 (0,65; 2,39)	
Vessey (2006)	41/-	4,55 (2,11; 9,79)	
Todos os estudos			
Fixo		2,11 (1,49; 2,98)	
Aleatório		2,20 (1,16; 4,19)	
Estudos Caso-controlo			
Molina (1988)	32/72	0,69 (0,38;1,26)	
Jones (1990)	102/180	1,38 (0,92;2,09)	
Lacey (1994)	47/59	0,76 (0,44;1,31)	
Thomas (1996)	47/365	1,30 (0,92;1,84)	
Madeleine (2001)	38/124	2,40 (1,00;5,60)	
Moreno (2002)	197/29	1,29 (0,83;2,01)	
Todos os estudos			
Fixo		1,19 (0,98-1,44)	
Aleatório		1,17 (0,89-1,54)	
(c) Antigos utilizadores (≥10 anos desde a última utilização)			
Estudos de Coorte			
Ylitalo (1999)	48/45	2,11 (0,99; 4,51)	
Hannaford (2007)	12/30	1,40 (0,76; 2,59)	
Vessey (2006)	12/-	3,15 (1,18; 8,40)	
Todos os estudos			
Fixo		1,86 (1,21; 2,86)	
Aleatório		1,87 (1,21; 2,88)	
Estudos Caso-controlo			
Molina (1988)	20/23	1,19 (0,51;2,78)	
Jones (1990)	52/156	1,25 (0,79;1,98)	
Lacey (1994)	110/93	0,88 (0,59;1,32)	
Thomas (1996)	91/584	1,47 (1,14;1,89)	
Madeleine (2001)	51/190	2,20 (0,90;5,00)	
Moreno (2002)	92/24	0,53 (0,30;0,95)	
Todos os estudos			
Fixo		1,19 (1,00;1,42)	
Aleatório		1,12 (0,79;1,57)	

Teste para a heterogeneidade

Estudos de Coorte	Estudos Caso-controlo
$Q=3,38$ $p=0,184$ $I^2=40,834$	$Q=8,997$ $p=0,109$ $I^2=44,427$
$Q=6,343$ $p=0,042$ $I^2=68,468$	$Q=9,115$ $p=0,105$ $I^2=45,144$
$Q=2,038$ $p=0,361$ $I^2=1,879$	$Q=14,425$ $p=0,013$ $I^2=65,338$

Discussão

O principal objectivo desta meta-análise foi investigar a relação entre a utilização de contraceptivos orais e o risco de desenvolver cancro do colo do útero. Este assunto ainda permanece polémico, havendo diferenças importantes entre os resultados da grande quantidade de artigos publicados sobre o tema.

Neste trabalho não foi utilizado um questionário para avaliar a qualidade dos estudos incluídos, pois, não há consenso sobre a validade sobre a validade do uso de métodos de incorporação de qualidade em meta-análises (Greenland, 1994; Olkin, 1995). Um dos riscos de utilização destes métodos é referente à possibilidade de introdução de viés pela eliminação de alguns estudos (Hunter, 1990)

Os resultados obtidos nesta meta-análise sugerem que as mulheres que sempre tomaram contraceptivos orais tendem a apresentar um maior risco de cancro do colo do útero relativamente às que nunca tomaram, e que o risco aumenta com a duração do uso e diminui com o aumento do tempo desde a última toma.

A literatura refere que para este tipo de pesquisa, o estudo de coorte é o mais adequado, embora o estudo caso-controlo também seja um bom desenho para estudar esta questão. Nos estudos de coorte, para medir o tamanho do efeito usa-se normalmente a medida de associação risco relativo, a qual indica quantas vezes a ocorrência do acontecimento nos expostos é maior do que aquela que se obtém entre os não expostos. No entanto, a literatura refere que quando o acontecimento é pouco frequente pode utilizar-se o *odds ratio* como uma aproximação do risco relativo. Neste caso, como a cancro do colo do útero é uma patologia com baixa frequência, embora apresente uma elevada taxa de mortalidade, fizemos essa aproximação, quando da extracção dos dados nos estudos primários.

Como verificamos nos resultados, nos estudos de coorte a estimativa global da medida de efeito foi sempre mais elevada do que nos estudos de caso-controlo. Esta diferença pode estar relacionada com um erro cometido nesta transformação do risco relativo em *odds ratio*, uma vez, que o uso de *odds ratio* pode conduzir a medidas que super estimam exageradamente o risco relativo, quando o acontecimento é relativamente frequente. Para estudos caso-controlo, a medida que mede o tamanho do efeito é o odds ratio, pois, as mulheres foram incluídas de acordo com a presença ou não de cancro do colo do útero e avaliou-se a exposição no passado a CO.

Outro aspecto a ser destacado consiste na composição dos contraceptivos orais. Esta não foi analisada devido à ausência de informações referentes a este aspecto nos artigos avaliados. Como as diferentes hormonas incorporadas nos CO poderiam apresentar efeitos diferentes, o facto de não analisarmos a composição dos mesmos, dificulta a interpretação dos resultados obtidos.

Embora as causas da transformação maligna das células cervicais que provocam a formação do carcinoma cervical ainda não sejam, à semelhança de todos os cancros, conhecidas com precisão, observou-se que os tumores malignos do colo do útero são mais frequentes nas mulheres que tenham tido filhos e nas que mantêm uma vida sexual activa durante muitos anos, sobretudo caso tenham tido vários parceiros sexuais. Por outro lado, este tipo de cancro surge com menor frequência em mulheres que não tenham relações sexuais.

Esta maior incidência do cancro do colo do útero em mulheres sexualmente activas deve-se, provavelmente, ou pelo menos em parte, às várias infecções sexualmente transmissíveis, sobretudo as infecções provocadas pelo vírus do herpes tipo 2 e o vírus do papiloma humano, que constituem um factor de predisposição. Todavia, é provável que, em alguns casos, exista uma predisposição genética transmitida de forma hereditária, já que o cancro do colo do útero é especialmente frequente nas mulheres com antecedentes familiares do problema.

Sabe-se que a elevada paridade está associada com a neoplasia cervical depois do ajustamento para a actividade sexual e outros factores de risco comportamentais. Possivelmente esta causa está relacionada com os efeitos dos contraceptivos orais no epitélio cervical, o qual sofre uma prolongada imunossupressão durante as múltiplas gravidezes, e as lesões que ocorrem durante o parto (Brinton, 1989; Bosch, 1992). A literatura descreve que a cesariana e aborto, não estão associados com o cancro do colo do útero (Schiff, 2000).

Tal como se sabe, que o uso de preservativo como método de contracepção foi referido em vários estudos por estar associado com a redução do risco, uma vez que está relacionado com a diminuição de doenças sexualmente transmissíveis, as quais são também um importante factor de risco no desenvolvimento de cancro do colo do útero (Molina, 1988).

Existem portanto, múltiplos factores ou co-factores que se pensa ser importante controlar, para perceber melhor a etiologia da doença. Neste trabalho houve a preocupação de considerar estudos que apresentassem estimativa do *odds ratio* ajustada para, pelo menos algumas dessas possíveis variáveis de confundimento.

Num artigo publicado recentemente (Miller, 2004), é feita uma crítica a uma meta-análise sobre o tema que estamos a abordar (Smith, 2003), pelo facto de não terem realizado uma meta-análise para o subgrupo dos estudos que apresentavam a estimativa do *odds ratio* ajustada para as principais variáveis de comportamento sexual (nº de parceiros sexuais, uso de método de barreira, rastreio cervical).

Neste trabalho a análise dos artigos sob as condições referidas anteriormente levamos a constatar que a toma de CO por um curto período de tempo (inferior a 5 anos) não constitui um factor de risco para o desenvolvimento da doença, contudo quando passamos para períodos de utilização mais longos (entre 5 e 9 anos e igual ou superior a 10 anos) o risco de doença tende a aumentar (OR= 1,42 e OR= 2,14).

Verificou-se ainda um aumento no valor das estimativas resumo comparativamente às encontradas quando consideramos todos os estudos.

Os dados encontrados nesta meta-análise sugerem ainda que o risco de desenvolver cancro do colo do útero associado ao uso de contraceptivos orais, pode diminuir após o abandono desta prática contraceptiva. Na literatura é muito limitada a informação que apoia esta afirmação. No entanto, pensamos da mesma forma que o risco aumenta com a toma prolongada de contraceptivos orais, o oposto acontece quando o tempo desde a última toma também aumenta. Por outro lado, os níveis hormonais das mulheres são naturalmente restabelecidos, o organismo deixa de estar exposto a compostos de natureza sintética.

Conclusão

Esta meta-análise mostrou que a contracepção oral tem um papel consistente na estratificação do risco de cancro do colo do útero em mulheres de acordo com o tempo de duração de utilização aumenta. Por outro lado, á medida que o período de tempo desde a última toma aumenta observa-se uma diminuição do risco de desenvolver cancro do colo do útero.

Como trabalho futuro iremos tentar identificar as fontes de heterogeneidade entre os resultados dos estudos, uma vez que esta pode contribuir para uma melhor compreensão do assunto que foi objecto de estudo neste capítulo.

REFERÊNCIAS

Referências Bibliográficas

- Atallah AN, Castro AA. Medicina Baseada em Evidências Fundamentos da Pesquisa Clínica. 1998.
- Avezum A. Revisões Sistemáticas e Meta-análises em Cardiologia. Cardiologia Baseada em Evidências VIII. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia* 1999; **72**(4): 423-426.
- Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract: results from the Royal College of General Practitioners's Oral Contraception Study. *Lancet* 1988; **2**: 1331-1335.
- Berwanger O, Suzumura EA, Buehler AM, Oliveira JB. Como Avaliar Criticamente Revisões sistemáticas e Meta-análises?. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 2007; **19** (4); 475-480.
- Berwanger O, Guimarães HP, Avezum A. Revisões sistemáticas em Cardiologia. *Revista Brasileira de Medicina* 2005; 79-82.
- Boring CC, Squires TS, Tong T, *et al.* Cancer statistics, 1994. *CA Cancer J Clin* 1994; **44**: 7-26.
- Bosch FX, Munoz N, De Sanjose S, *et al.* Risk factors for cervical cancer in Columbia and Spain. *Int J Cancer* 1992; **52**: 750-758.
- Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM *et al.* Parity as a risk factor for cervical cancer. *Am J Epidemiol* 1989; **130**: 486-496.
- Carneiro AV. Como avaliar a investigação clínica. O exemplo da avaliação crítica de um ensaio clínico. *Jornal Português de Gastrenterologia* 2008; **15**: 30-36.
- Castro AA. Revisão sistemática com ou sem metanálise. São Paulo: AAC; 2001.
- Castro A.; Revisão Sistemática e Meta-análise, D:\My Documents\ald_aulas\1_MBE\MBE_3_Principais Desenhos\Revisão Sistemática\atg_meta_analises_3.doc
- Castro AA, Guidugli F. Revisão Sistemática: Análise e Apresentação dos Resultados. São Paulo. 2001 (www.virtual.epm.br/cursos/metanalise)
- Cisterna P, Ojeda JM. Infecciones por virus papiloma humano en la patogenia del cáncer cervicouterino / Human papillomavirus infection in the pathogenesis of cervical cancer. *Bol. Hosp. San Juan de Dios* 2006; **53**(2):77-84.
- Clarke M, Oxman AD. Introduction Cochrane Reviewers Handbook 4.1: The Cochrane Collaboration; 2001.
- Cochrane WG. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics* 1954; **10**: 101-129.
- Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Annals of Internal Medicine* 1997; **126**(5):376-380.
- Costa A, Cunha A, Afonso A, *et al.* Meta-análises em Medicina Dentária. Serviço de Bioestatística e Informática Médica. Disciplina de Introdução à Medicina 2004 e 2005.
- Cuzick J, Sasieni P, Singer A. Risk factors for invasive cervix cancer in young women. *European Journal of Cancer* 1996; **32A**: 836-841.
- Deacon J, Evans CD, Yule R, *et al.* Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *British Journal of Cancer* 2000; **83**: 1565-1572.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28 896 women. *N Engl J Med* 1988; **319**: 1681–1692.

Egger M, Smith GD, Philips AN. Meta-analysis: Principles and procedures. *British Journal of Medicine* 1998; **315**:1533-1537.

Egger M, Smith GD. Meta-analysis Bias in location and selection of studies. *British Medical Journal* 1998; **316** (7124).

Egger M, Smith GD. Meta-analysis, potentials and promise. *British Medical Journal* 1997; **315** (7119): 1371-1374.

Egger M, Smith GD, Schneider M, *et al.* Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal* 1997; **315** (7119): 629-634.

Eluf-Neto J, Booth M, Muñoz N, *et al.* Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *British Journal of Cancer* 1994; **69**: 114-119.

Fletcher GF, Blady G, Blair SN, *et al.* Statement on exercise:benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans: a statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology. *Heart Association* 1996; **94**: 857-862.

Furlan AD. Em busca de evidência para a prática médica diária. *Acta Fisiátrica* 2000;7(1): 20-28.

Gardner M, Altman D. Statistics with confidence intervals and guidelines. London British Medical Journal. *British Medical Journal*; 1989.

Greenhalgh T. Papers that summarise other papers (systematic reviews and metaanalyses). *British Medical Journal* 1997; **315** (7109): 672-675.

Green J, Berrington de Gonzales A, Sweetland S, *et al.* Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National case-control study of cervical cancer. *British Journal of Cancer* 2003; **89**: 2078-2086.

Greenland S. Invited commentary: a critical look at some popular meta-analytic methods. *American Journal of Epidemiology* 1994; **140**: 290-296.

Haines SJ, Walters BC. What is metanalysis?. *Surgery Neurol* 1995; **44**: 581-582.

Hammouda D, Muñoz N, Herrero R, *et al.* Cervical carcinoma in Algiers, Algeria: Human Papillomavirus and lifestyle risk factors. *International Journal of Cancer* 2005; **113**: 483-489.

Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, *et al.* Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *British Medical Journal* 2007; online first.

Harry W, Haverkos GS, Stacey L, *et al.* Cigarette smoking and cervical cancer: Part I: a meta-analysis. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2003; **57** (2): 67-77.

Hepburn HM, Kaufmann AM. Nobel price for vaccination against cervical cancer: current data and guidelines. *Internist (Berl)* 2009;**50**(5):617-626.

Higgins JPT, Green S, *et al.* Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Disponível em:<http://www.cochrane-handbook.org>

Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine* 2002; **21**(11): 1539-1558.

- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, *et al.* Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal* 2003; **327**(7414): 557-560.
- Hildesheim A, Herrero R, Castle P, *et al.* HPV co-factors related to the development of cervical cancer : results from a population-based study in Costa Rica. *British Journal of Cancer* 2001; **84**: 1219-1226.
- Hunter JE, Schmidt FL. *Methods of meta-analysis: Correcting errors and bias in research findings.* Newbury Park, CA: Sage, 1990.
- Jadad AR, Moore RA, Carrol D, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trials* 1996; **17**(1): 1-12.
- Jones CJ, Brinton LA, Hamman RF, *et al.* Risk factors for in situ cervical cancer: results from case-control study. *Cancer Research* 1990; **50**: 3657-3662.
- Justo LP, Soares BGO, Calil HM. Revisão sistemática, meta-análise e medicina baseada em evidências: considerações conceituais Systematic review, meta-analysis, and evidence-based medicine: conceptual issues. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 2005; **54**(3): 242-247.
- Kjellberg L, Hallmans G, Ahren A-M, *et al.* Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *British Journal of Cancer* 2000; **82**: 1332-1338.
- Lacey JV, Brinton L, Abbas, FM, *et al.* Oral contraceptives as risk factors for cervical cancer adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention* 1999; **8**: 1079-1085.
- Lau J, Joannidis JPA, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med.* 1997; **127** (9): 820-826.
- Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *New England Journal of Medicine* 1998; **318**(26): 1728-1733.
- Lima CA, Palmeira JAV, Ciolotti R. Fatores associados ao câncer do colo do uterino em Propriá, Sergipe, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2006; **22**(10): 2151-2156.
- Luiz AJB. Meta-análise: definição, aplicações e sinergia com dados espaciais. *Cadernos de Ciência & Tecnologia, Brasília* 2002; **19**(3): 407-428.
- Luna Fº B. Seqüência Básica na Elaboração de Protocolos de Pesquisa. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia* 1998; **71**(6).
- Macos RS, Ribeiro ALP. Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia* 2009; **92**(3): 229-238.
- Madeleine MM, Daling JR, Schwartz SM, *et al.* Human papillomavirus and long-term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention* 2001; **10**: 171-77.
- Manela-Azulay M, Mandarim-de-Lacerda CA, Perez MA, *et al.* Vitamina C. *Anal Brasileiro de Dermatologia* 2003; **78** (3): 265-274.
- Martinez EZ. Meta-análise de ensaios clínicos controlados aleatorizados: aspectos quantitativos. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2007; **40** (2): 223-235. <http://www.fmrp.usp.br/revista>
- Miller K, Blumenthal P, Blanchard K. Oral contraceptives and cervical cancer: critique of a recent review. *Contraception* 2004; **69**: 347-351.
- Molina R, Thomas DB, Dabancens A, *et al.* Oral contraceptives and cervical carcinoma in situ in Chile. *Cancer Research* 1988; **48**: 1011-1015.

Moreno R, Caixinha JP, Matos R, Fevereiro T. Medicina baseada na evidência e meta-análise: à prática do Santo Graal. *Medicina Interna* 1998; **5**(2): 139-141.

Moreno V, Bosch FX Muñoz N, *et al.* Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; **359**:1085-1092.

Mulrow CD. Education and debate Systematic Reviews: Rationale for systematic reviews. *British Medical Journal* 1994; **309**: 597-599.

Oliveira AG. Bioestatística, *Epidemiologia e Investigação Teoria e Aplicações*. Lidel. 2009.

Olkin I. Statistical and theoretical considerations in meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 1995; **48**: 133-146.

Panjković M, Ivković-Kapicl T. Etiology and pathogenesis of precancerous lesions and invasive cervical carcinoma. *Med Pregl* 2008; **61**(7-8): 364-368.

Parkim DM. Global câncer statistics in year 2000. *Lancet Oncol* 2001; **2**: 533-543.

Pereira MG. *Epidemiologia: Teoria e Prática*. Edições Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1995.

Petrie A, Sabin C. *Compêndio de estatística médica*. Instituto Piaget. Lisboa, 2001.

Petitti DB. *Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis*. New York: Oxford University Press, 1994.

Pinto AP, Tulio S, Cruz OR. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical / HPV Cofactors in cervical carcinogenesis. *Rev. Assoc. Med. Bras* 1992; **48**(1): 73-78.

Pissini CF. Aplicações em meta-análise sob um enfoque Baysiano usando dados medicos. Tese de mestrado apresentada à Universidade Federal de São Carlos; Brasil: 2006.

Ressing M, Blettner M, Klug SJ. REVIEW ARTICLE Systematic Literature Reviews and Meta-Analyses. *Dtsch Arztebl Int* 2009; **106**(27): 456-463.

Riera R, Abreu MM, Ciconelli RM. Revisões Sistemáticas e Meta-análises na Reumatologia. *Revista Brasileira de Reumatologia* 2006; **46**: 8-11.

Rosa MI, Medeiro LR, Rosa DD, *et al.* Papilomavírus humano e neoplasia cervical. *Cadernos de Saúde Pública* 2009; **25**(5): 953-964.

Sacks HS, Berrier J, Reitman D, *et al.* Meta-analyses of randomized controlled trials. *The New England of Medicine* 1987; **316**: 450-455.

Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Revista brasileira de fisioterapia* 2007; **11**(1): 83-89.

Santos IS, Victora CG. Serviços de saúde: epidemiologia, pesquisa e avaliação. *Cad. Saúde Pública* 2004; **20**.

Sargeant JM, Amezcua MDR, Rajic A, Waddell L. A Guide to conducting systematic reviews in agri-food public health. Food Safety. *Research and Response Network* 2005; Disponível em: [http://www.fsrn.net/UserFiles/File/conductingsysreviewsenglish\[1\].pdf](http://www.fsrn.net/UserFiles/File/conductingsysreviewsenglish[1].pdf).

Schiff M, Miller J, Masuk M, *et al.* Contraceptive and reproductive risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in American Indian Women. *International Journal of Epidemiology* 2000; **29**: 983-998.

- Silva Filho CM, Saconato H, Conterno LO, *et al.* Avaliação da qualidade de estudos clínicos e seu impacto nas metanálises. *Revista de Saúde Pública* 2005; **39**(6): 865-873.
- Silva LK. Metodologias e Diretrizes para a Incorporação de Tecnologias Revisão do Rol pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Julho 2003.
- Smith JS, Green J, Berrington de Gonzales A, *et al.* Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; **361**: 1159-1167.
- Song F, Khan KS, Dinnes J, Sutton AJ. Asymmetric funnel plots and publication bias in meta-analysis of diagnostic accuracy. *International journal of Epidemiology* 2002; **31**: 88-95.
- Sousa M, Ribeiro A. *Revisão Sistemática e Meta-análise de Estudos de Diagnóstico e Prognóstico: um Tutorial*. Serviço de Cardiologia do Hospital da Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Programa de Pós-Graduação (Doutorado) em Clínica Médica da UFMG, Belo Horizonte, Brazil, 2008.
- Susin C, Rösing CK. *Praticando odontologia baseada em evidências*. Edição de Editora da ULBRA; p176: 1999.
- Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RJ, *et al.* Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *British Medical Journal* 2000; **320**: 1574-1577.
- The Cochrane Collaboration. *The Cochrane reviewers' handbook glossary*. Version 4.1.2. The Cochrane Collaboration, [updated 27 February 2001].
Disponível em: <http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/htm>
- Thomas DB, Ray RM. Oral contraceptives and invasive adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *American Journal of Epidemiology* 1996; **144**: 281-289.
- Tsafirir J, Grinberg M. Who needs evidence-based health care?. *Bull Med Libr Assoc* 1998; **86**(1): 40-45.
- Verhagen AP, Vet HCW, Bie RA, *et al.* The Delphi List: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi Consensus. *J Clin Epidemiol* 1998; **51**:1235-1241.
- Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in large cohort study, 1068-2004. *British Journal of Cancer* 2006; **95**: 385-389.
- Vet HCW, Bie RA, Heijden GJMG, *et al.* Systematic reviews on the basis methodological criteria. *Physiotherapy* 1997; **83**: 284-289.
- Whitehead A. *Meta-analysis of controlled clinical trial*. Chichester: Jonh Wiley & Sons, 2002.
- Who. Invasive cervical cancer and combined oral contraceptives: Papers and short reports. *British Medical Journal* 1985; **290**: 961-965.
- Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson A, *et al.* Smoking and oral contraceptives as a risk factors for cervical carcinoma in situ. *International Journal of Cancer* 1999; **81**: 357-365.
- Yusuf S, Peto R, Lewis J, *et al.* Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Progr Cardiovasc Dis.* 1985; **17**: 335-371.
- Zondervan KT, Carpenter LM, Painter R, *et al.* Oral contraceptives and cervical cancer: further findings from the Oxford Family Planning Association contraceptive study. *British Journal of Cancer* 1996; **73**: 1291-1297.