

PONTO DE VISTA

Compreendendo os Estudos de Meta-Epidemiologia

Understanding Meta-Epidemiological Studies

Leonardo Silva Roever Borges

Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG – Brasil

Resumo

O conceito de meta-epidemiologia foi introduzido devido às limitações metodológicas da revisão sistemática em rever os ensaios clínicos de intervenção. A meta-epidemiologia passou de um método estatístico para uma nova metodologia com o objetivo de fechar as lacunas entre a evidência e a prática, controlando os potenciais vieses em revisões sistemáticas quantitativas, e desenhar evidências adequadas para o estabelecimento de diretrizes baseadas em evidência. A meta-epidemiologia de rede foi sugerida a fim de superar algumas limitações da meta-epidemiologia. Esta revisão tem o objetivo de esclarecer o conceito e os principais métodos para realização de um estudo de meta-epidemiologia.

Introdução

Devido aos recentes avanços para superar as limitações das revisões sistemáticas (RS), uma nova terminologia denominada meta-epidemiologia foi proposta com o objetivo de investigar os resultados conflitantes de uma RS com a mesma hipótese, bem como os problemas inerentes ao processo de investigação, como heterogeneidade, viés de publicação, ocultação de alocação ou cegamento de paciente pós-alocação, que dificultam o fornecimento de uma justificativa para os resultados de uma RS e a extração de conclusões apropriadas.¹⁻²

Palavras-chave

Prática Clínica Baseada em Evidências / estatística & dados numéricos, Medicina Baseada em Evidências, Epidemiologia.

O termo meta-epidemiologia pode ser definido como um “método estatístico” para a análise da influência de problemas qualitativos em ensaios clínicos randomizados e suas variáveis de confusão. Aqui, a diferença é que os temas de estudos epidemiológicos tradicionais são indivíduos, enquanto os temas de estudos meta-epidemiológicos são os artigos originais dos ensaios clínicos randomizados realizados e de estudos observacionais.³⁻⁵ As características dos estudos meta-epidemiológicos são apresentados na Tabela 1.

A meta-epidemiologia baseia-se na combinação de dois conceitos: epidemiologia e meta-análise. Para ajustar os fins desses dois conceitos, a meta-epidemiologia se esforça para: (A) descrever a distribuição de evidências de pesquisas para uma questão específica; (B) examinar a heterogeneidade e os fatores de risco associados; e (C) controlar os vieses entre os estudos e resumir as evidências das pesquisas. Com esse modelo, diversos métodos, como meta-regressão, imputação, informativo de razão de chance ausente, duplos modelos estatísticos, foram tentados e o termo meta-epidemiologia foi assim introduzido.^{3,6,7} O estudo de meta-epidemiologia realiza uma análise dos artigos de ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais, os estudos de meta-meta-epidemiologia analisam os estudos de meta-epidemiologia, e a meta-epidemiologia de rede analisa as meta-análises de ensaios clínicos randomizados publicados, em que os dados foram analisados com um método estatístico válido para comparações indiretas ou meta-análise de rede, também chamados de múltiplos tratamentos de meta-análise ou comparação mista dos tratamentos. A Tabela 2 mostra as principais características dos estudos de meta-epidemiologia, meta-meta-epidemiologia e meta-epidemiologia de rede.³

Correspondência: Leonardo Silva Roever Borges

Universidade Federal de Uberlândia – Departamento de Pesquisa Clínica
Rua Rafael Rinaldi, 431. CEP 38400384, Uberlândia, MG – Brasil
E-mail: leonardoroever@hotmail.com

Tabela 1
Características dos estudos de meta-epidemiologia

Unidade de análise	Meta-análise
Estatística	Principalmente meta-análise ou regressão logística
Comparação das intervenções	Examina os efeitos do desenho da pesquisa e não as intervenções
Avaliação da qualidade	Não é necessariamente uma parte do desenho
Viabilidade	Precisa de estatística para sua definição
Público-alvo	Pesquisadores, professores e cientistas

Tabela 2
Características dos estudos de meta-epidemiologia, meta-meta-epidemiologia e meta-epidemiologia de rede

	Meta-epidemiologia	Meta-meta-epidemiologia	Meta-epidemiologia de rede
Fontes de dados	<ul style="list-style-type: none"> Estudos de MA de ECR 	<ul style="list-style-type: none"> Estudos de M-epi combinados em um conjunto de dados harmonizados sem a sobreposição entre as MAs 	<ul style="list-style-type: none"> MA de rede
Restrições	<ul style="list-style-type: none"> As informações das MAs devem incluir pelo menos um ensaio com e sem o fator de risco de interesse 	<ul style="list-style-type: none"> Os diferentes estudos de M-epi devem investigar vários conjuntos de fatores de risco, potencialmente avaliado com diferentes métodos 	<ul style="list-style-type: none"> As MAs de rede elegíveis devem incluir mais ensaios do que intervenções
Avaliação dos fatores de risco relacionados ao nível do ensaio	<ul style="list-style-type: none"> Reavaliação das reportagens dos ensaios individuais ou avaliação da confiança de cada MA selecionada 	<ul style="list-style-type: none"> Avaliação de cada estudo de M-epi 	<ul style="list-style-type: none"> Reavaliação das reportagens dos ensaios individuais ou avaliação de dependência de cada MA de rede selecionada
Suposição em relação à direção do viés	<ul style="list-style-type: none"> Nas comparações ativo-inativos, não é para esperar que um fator de risco inativo favoreça o comparador Nas comparações ativo-ativo, uma suposição a respeito de direção de viés é necessária 		<ul style="list-style-type: none"> Nas redes em forma de estrela, o fator de risco provavelmente não irá favorecer o comparador comum Em redes com circuitos fechados, uma suposição sobre direção de polarização é necessária
Estimativa do impacto dos fatores de risco sobre estimativa do efeito da intervenção	<ul style="list-style-type: none"> As estimativas de efeito são comparadas entre os ensaios com e sem o fator de risco dentro de cada MA; o impacto significativo do fator de risco é estimado em todas as áreas das MAs 		<ul style="list-style-type: none"> As estimativas de efeito são comparadas entre ensaios com e sem o fator de risco dentro de cada rede; a média de impacto do fator de risco é estimada em todas as MAs de rede
Suposição em relação à capacidade de troca dos fatores de risco sobre a estimativa do efeito da intervenção	<ul style="list-style-type: none"> Entre os ensaios com MA, e entre as MAs 		<ul style="list-style-type: none"> Entre os ensaios com rede, e entre as MAs de redes

* MA: meta-análises; ECR: ensaio clínico randomizado; M-epi: meta-epidemiologia.

Recentemente, tem-se observado uma tendência de aplicação dos potenciais das meta-variáveis de confusão, como genótipo, desenho do estudo, número de participantes, geração da sequência, alocação, ocultação, cegamento, placebo-controle vs. controle sem tratamento, exclusão de pacientes, randomização, tamanho do efeito, se o estudo é unicêntrico vs. multicêntrico, e se o desenho é experimental vs. observacional.⁸

Os estudos de meta-epidemiologia têm algumas limitações, dentre as quais podemos destacar que os resultados dos estudos permitem uma análise dicotômica e não pode lidar com resultados contínuos; em segundo lugar, se o estudo tiver um reduzido número de sujeitos, o poder estatístico será limitado; e terceiro, comparações indiretas não podem ser aplicadas. Com o objetivo de superar essas limitações, o termo 'meta-epidemiologia de rede' foi proposto para enfatizar o ponto sobre como fazer as comparações diretas quando vários tipos de intervenção são analisados. Com isso, o desenvolvimento de ferramentas de pesquisa de condução, o modelo paramétrico de Copas, os gráficos apresentados e os itens publicados são fundamentais para a sua execução.⁹

Em um exemplo clássico, o estudo com 31 meta-análises, em que foi feita a avaliação de biomarcadores cardiovasculares (proteína C reativa, colesterol não-HDL, lipoproteína A, glicose pós-carga, fibrinogênio, peptídeo natriurético tipo B e troponinas), o efeito prognóstico foi significativamente mais forte nos estudos observacionais do que nos ensaios clínicos randomizados. Os biomarcadores cardiovasculares muitas vezes têm resultados menos promissores das evidências

provenientes de ensaios randomizados controlados do que de estudos observacionais.¹⁰

Conclusão

O tema é bastante novo, ainda em evolução e novas questões estão surgindo e preenchendo as lacunas vistas atualmente nesse tipo de investigação. Com isso surgem novas questões e desafios que exigem a criação de novas metodologias para o avanço da ciência.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Borges LSR. Obtenção de dados: Borges LSR. Análise e interpretação dos dados: Borges LSR. Redação do manuscrito: Borges LSR. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Borges LSR.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Gluud LL. Bias in clinical intervention research. *Am J Epidemiol.* 2006;163(3):493-501.
2. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev.* Jan 21;(1):MR000006.
3. Trinquart L, Dechartres A, Ravaud P. Commentary: meta-epidemiology, meta-meta-epidemiology or network meta-epidemiology? *Int J Epidemiol.* 2013;42(4):1131-3.
4. Bae ME. Meta-epidemiology. *Epidemiol Health.* 2014;36:e2014019.
5. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Jüni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ.* 2008;336(7644):601-5.
6. Le Lorier J, Grégoire G. Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research. Comments on paper by author of editorial were unwarranted. *BMJ.* 1998;316(7127):311-2.
7. Siersma V, Als-Nielsen B, Chen W, Hilden J, Gluud LL, Gluud C. Multivariable modelling for meta-epidemiological assessment of the association between trial quality and treatment effects estimated in randomized clinical trials. *Stat Med.* 2007;26(14):2745-58.
8. Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in metaanalyses. *Ann Intern Med.* 2001;135(11):982-9.
9. Chaimani A, Vasiliadis HS, Pandis N, Schmid CH, Welton NJ, Salanti G. Effects of study precision and risk of bias in networks of interventions: a network meta-epidemiological study. *Int J Epidemiol.* 2013;42(4):1120-31.
10. Tzoulaki I, Siontis KC, Ioannidis. Prognostic effect size of cardiovascular biomarkers in datasets from observational studies versus randomised trials: meta-epidemiology study. *BMJ.* 2011;7:343,d6829.