



XI SILUBESA

Simpósio Luso-Brasileiro de Engenharia Sanitária e Ambiental

28/03 a 02/04/2004 - Natal - Rio Grande do Norte - Brasil

VII-005 - A META-ANÁLISE COMO INSTRUMENTO PARA APROFUNDAR O CONHECIMENTO SOBRE A RELAÇÃO ENTRE SANEAMENTO E SAÚDE

Léo Heller⁽¹⁾

Engenheiro Civil pela Escola de Engenharia da UFMG. Mestre em Engenharia Sanitária e Doutor em Epidemiologia pela UFMG. Professor Adjunto do Departamento de Engenharia Sanitária e Ambiental da UFMG. Pesquisador do CNPq.

Eduardo Borges da Silva

Engenheiro Civil pela Escola de Engenharia da UFMG. Bolsista de Apoio Técnico pelo CNPq.

Frederico Massote Monteiro

Aluno de graduação do curso de Engenharia Civil pela Escola de Engenharia da UFMG. Bolsista de Iniciação Científica e Tecnológica do CNPq.

Endereço⁽¹⁾: Av. do Contorno, 842 / sala 715 – Centro – Belo Horizonte – MG – CEP: 30110-060 – Brasil – Tel: (31) 3238-1958 – Fax: (31) 3238-1879



EMAIL: heller@desa.ufmg.br

RESUMO

A pesquisa das relações entre saneamento e diarreia foi bastante intensa nas últimas décadas em todo o mundo, gerando um grande número de estudos e resultados diversos. A partir da vasta bibliografia produzida, principalmente nas áreas de ciências médicas, e da necessidade de se quantificar o risco da deficiência no abastecimento de água à saúde humana, no que diz respeito às doenças diarreicas, iniciou-se uma busca por um método para reunir os resultados obtidos nos diversos estudos e retornar uma relação quantitativa entre as variáveis saneamento e diarreia.

O método utilizado é a meta-análise, que pode ser definida como uma análise estatística de um conjunto de estudos epidemiológicos em que os estudos são as unidades primárias de análise. A combinação, em uma meta-análise, de estudos similares sobre o parâmetro em análise, porém com menores populações, pode gerar grandes amostras, semelhantes às de estudos de larga escala. Estudos epidemiológicos com maiores amostras normalmente proporcionam resultados mais significativos, porém requerem maior rigor metodológico e grande tempo de desenvolvimento, o que eleva grandemente seu custo, tornando a meta-análise uma alternativa interessante, do ponto de vista econômico, à realização de grandes estudos.

Na etapa de busca dos estudos para inclusão em uma meta-análise, deve-se proceder uma revisão sistemática da bibliografia disponível através da adoção de metodologia específica, definida pelos autores e baseada em diversas diretrizes já lançadas por outros estudiosos do assunto, metodologia essa aplicada desde os procedimentos de busca dos estudos em bases de indexação até os procedimentos de obtenção dos dados dos trabalhos selecionados, a fim de se evitar a ocorrência de vieses que possam afetar os resultados, conduzindo a conclusões erradas. Grande parte dos estudos já realizados são baseados em revisões tradicionais, sem quaisquer cuidados metodológicos, o que implica, quase sempre, na ocorrência de vieses.

Finalmente, é apresentado um exemplo da literatura que ilustra a utilização de técnicas de revisão sistemática e meta-análise para provar a associação entre o consumo de água clorada e câncer de bexiga. Na área de Engenharia Sanitária vários estudos semelhantes podem ser realizados, aproveitando-se a grande quantidade de dados levantados na Década do Saneamento (1981-1990), a fim de se entender melhor a relação entre as intervenções sanitárias no ambiente e seus impactos à saúde humana.

PALAVRAS-CHAVE: Meta-análise, Revisão Sistemática, Vieses, Saneamento.

INTRODUÇÃO

A pesquisa das relações entre saneamento e diarreia foi bastante intensa nas últimas décadas em todo o mundo, gerando um grande número de estudos e resultados diversos. Dispondo de grandes bases de dados, diversos autores realizaram seus trabalhos baseados em revisões da literatura produzida, grande parte na área de ciências médicas. A partir da vasta bibliografia produzida e da necessidade de se quantificar o risco da deficiência no abastecimento de água à saúde humana, no que diz respeito às doenças diarreicas, iniciou-se uma busca por um método para reunir os resultados obtidos e retornar uma relação entre as variáveis saneamento e diarreia. Tal método é a meta-análise.

O presente trabalho visa conceituar a técnica de meta-análise e discutir sua aplicabilidade à área de saneamento. Ilustrativamente são apresentados softwares para operacionalização da técnica e um exemplo, extraído da literatura, sobre sua aplicabilidade. Trata-se de um trabalho inicial de um projeto mais amplo, cujo objetivo geral é o desenvolvimento de revisões sistemáticas de estudos epidemiológicos que relacionam saneamento e saúde.

META-ANÁLISE

Meta-análise é uma análise estatística de um conjunto de estudos epidemiológicos, ou seja, uma análise em que os estudos são as unidades primárias de análise. Os métodos da meta-análise consistem no contraste e na combinação dos resultados de diferentes estudos, na perspectiva de identificar padrões consistentes e fontes de desacordo entre os resultados (Greenland, 1998). Pode ser descrita como a integração estatística de estudos independentes com o objetivo de obter uma relação entre os resultados obtidos em cada um.

O desenvolvimento de estudos epidemiológicos que proporcionem resultados mais expressivos ou significativos requer normalmente grandes amostras e grande rigor metodológico. São estudos caros e de grande tempo de desenvolvimento. Por isso, é vantajoso, do ponto de vista econômico, que se procure pelos estudos já realizados sobre o parâmetro em análise e se proceda a uma combinação dos seus resultados para se obter uma resposta. Dados de estudos similares, com menores amostras, porém com objetivos semelhantes, podem ser reunidos em um estudo de meta-análise, obtendo-se amostras semelhantes a um estudo de larga escala. Normalmente, a população incluída nos estudos é inadequada, uma vez que o número de indivíduos necessários para a amostra é difícil de se obter. A meta-análise apresenta-se, então, como uma alternativa atraente à realização de grandes estudos, caros e de logística problemática.

É imprescindível, na etapa de busca desses estudos, que se proceda uma revisão sistemática da bibliografia disponível, a fim de se evitar a ocorrência de vieses que possam afetar os resultados, conduzindo a conclusões erradas. Revisão sistemática pode ser entendida como qualquer tipo de revisão baseada em estratégias pré-definidas para se evitar as tendências. Revisões sistemáticas podem ou não incluir a meta-análise (Egger & Smith, 1997). Grande parte dos estudos já realizados são baseados em revisões tradicionais, sem quaisquer cuidados metodológicos, o que implica, quase sempre, a ocorrência de vieses, prejudicando a qualidade dos dados e dificultando a análise dos resultados.

Um estudo singular às vezes não consegue detectar, com uma modesta relevância clínica, as diferenças nos efeitos de dois tratamentos. Um ensaio pode mostrar um efeito não significativo de um tratamento quando na realidade um efeito existe, às vezes mascarado por um falso negativo, ou seja, tem-se um erro tipo II. Esse tipo de erro é comum, segundo Egger & Smith (1997).

Os resultados obtidos em um estudo particular podem ser válidos somente para uma população específica de indivíduos, com as mesmas características daquelas investigadas. Se existirem vários estudos, com diferentes grupos de indivíduos, com resultados similares em vários deles, pode-se concluir, então, que o efeito da intervenção para cada estudo tem alguma generalidade (Egger & Smith, 1997). Colocando juntos todos os dados disponíveis em uma meta-análise, pode-se verificar como o resultado geral varia em relação aos subgrupos ou entre os subgrupos, por exemplo entre homens e mulheres, indivíduos jovens e idosos, indivíduos com graus diferentes de severidade de uma doença.

Um benefício da meta-análise é que ela torna mais transparente o processo de revisão (Egger & Smith, 1997). Revisões tradicionais, narrativas, normalmente não deixam claro como são tiradas as conclusões a partir dos dados examinados. A meta-análise fornece, então, uma medida quantitativa, que guia os revisores em suas conclusões, pois a confrontação entre os estudos fica mais clara. Pode-se fazer ainda uma atualização periódica do processo, complementando-o sempre que se tem a divulgação de novos estudos para inclusão.

POTENCIAIS VIÉSES

A seleção dos estudos a serem incluídos em uma meta-análise deve ser criteriosa, a fim de se evitar a ocorrência de vieses, entre os quais podem-se destacar:

Viés de publicação: estudos que sugerem um efeito positivo normalmente são publicados, ao contrário dos que não mostram efeito; estudos com resultados estatisticamente significativos são também mais publicados.

Viés de localização: inclui as tendências de linguagem, de base de indexação, de citação, de multiplicidade de publicação e de falta de dados. Na maioria das vezes, os artigos publicados são em língua inglesa. Dispostos nas maiores bases de indexação e em grande número de periódicos, esses trabalhos são mais facilmente acessados e, conseqüentemente, são citados em vários outros trabalhos. Segundo Egger & Smith (1998), trabalhos em outras línguas ou com resultados não significativos, normalmente são publicados localmente, o que dificulta a sua localização, a divulgação em periódicos de grande circulação e a inclusão em bases de indexação. Os resultados obtidos em outros estudos, mesmo que significativos e resultantes de estudos com rigor metodológico, acabam por não fazerem parte de uma meta-análise. Pode acontecer também que o mesmo estudo seja publicado por autores diferentes e usados mais de uma vez em análises.

IDENTIFICAÇÃO DE VIÉSES

Pode-se realizar uma análise gráfica para identificar a ocorrência de vieses em estudos, através de um gráfico denominado "funnel plot", um gráfico de estimativa dos efeitos dos estudos x tamanho da amostra, útil para se detectar qualquer tipo de tendência associada com o tamanho da amostra do estudo utilizado na meta-análise (Egger & Smith, 1998). Esse gráfico é baseado no fato de que a precisão na estimativa dos efeitos do tratamento cresce com o aumento do tamanho da amostra dos estudos componentes. Os resultados de pequenos estudos ficarão largamente dispersos na parte baixa do gráfico. A dispersão irá diminuir com o aumento da precisão em grandes estudos. Na ausência de vieses, o gráfico deverá apresentar a forma simétrica de um funil invertido. Se o gráfico apresentar uma assimetria ou uma forma distorcida, vieses estão presentes. Tem-se também a influência da qualidade metodológica do estudo. Estudos menores são, normalmente, conduzidos e analisados com menor rigor metodológico que estudos maiores, tendendo a mostrar efeitos maiores.

Enfim, meta-análises bem conduzidas permitem uma apreciação mais objetiva das evidências que as revisões narrativas tradicionais, fornecem uma estimativa mais precisa do efeito do tratamento e podem explicar a heterogeneidade entre os resultados de estudos individuais. Porém, meta-análises mal conduzidas podem apresentar tendências, devido, principalmente, à exclusão de estudos relevantes ou à inclusão de estudos inadequados.

HETEROGENEIDADE: ANÁLISE POR EFEITO FIXO VERSUS EFEITO ALEATÓRIO

Existem diferentes técnicas para agrupar os resultados dos estudos e, infelizmente, há desacordo sobre qual é a mais adequada. No que diz respeito à meta-análise, que representa uma destas técnicas, a principal discussão é se a variação entre os estudos (heterogeneidade) deve ser incorporada no cálculo do risco. Se existir pequena variação entre os estudos, ou seja, se o teste para heterogeneidade resultar em um valor de p maior que 0,10, esta escolha usualmente trará pequenas variações no resultado. Porém, se existir uma variação significativa entre os estudos, uma análise que ignore essa variação (análise por efeito fixo) retornará um intervalo de confiança mais estreito do que uma análise que não a ignore (análise de efeito aleatório). Existem, no entanto, casos em que tal decisão não é intuitiva, devendo-se utilizar ambas as análises para os resultados. Assim, para casos em que a heterogeneidade seja alta ($p < 0,10$), é recomendável que se utilize a análise de efeito aleatório, a fim de obter um resultado mais verdadeiro.

Os autores de trabalhos de pesquisa, assim como de trabalhos baseados em meta-análises ou revisões sistemáticas, devem sempre procurar atentar os leitores quando da existência de heterogeneidade substantiva no trabalho de revisão, interpretando com cuidado os resultados. Em alguns casos, o autor pode preferir não incluir os estudos que resultam em grande heterogeneidade no resultado final. Nestes casos, o autor deve investigar as prováveis causas de tal heterogeneidade, optando por dividir as análises em sub-grupos, fazendo diversas meta-análises.

SOFTWARES

A meta-análise tem se tornado uma ferramenta de uso frequente em estudos médicos e epidemiológicos, principalmente através do uso de computadores, e cujos procedimentos já foram introduzidos em diversos pacotes de softwares estatísticos.

Egger et al (1998) citam um conjunto de oito softwares estatísticos, com rotinas para a meta-análise, sendo cinco comerciais (FASTPRO, STATA, True Epistat, DSTAT, DESCARTES) e três de domínio público (RevMan, Easy MA e Meta-Analyst).

METODOLOGIA RECOMENDADA

Estudos baseados em meta-análise, utilizando dados secundários, normalmente requerem a adoção de procedimentos bem elaborados de busca e obtenção dos dados. É aconselhável que os autores de trabalhos dessa natureza elaborem um procedimento de revisão sistemática contendo diretrizes bem definidas a serem aplicadas na busca, na seleção, na análise e, finalmente, na obtenção de dados dos trabalhos selecionados. Deve-se definir, principalmente, as variáveis de interesse, os tipos de trabalhos procurados, normalmente artigos publicados; o intervalo de tempo para busca; as formas de obtenção de trabalhos, incluindo pesquisa em bases de indexação; os tipos de dados, o software a ser utilizado. Pode-se estabelecer critérios como, por exemplo, a leitura de artigos e obtenção de dados por mais de uma pessoa, pré-análise dos dados no computador, para se verificar a heterogeneidade. Nesse caso, pode-se escolher por dividir os dados em grupos semelhantes, mas tal artifício jamais deve ser utilizado para produzir resultados artificiais, através da manipulação dos dados, retirando-se aqueles que provocam resultados diferentes daquele que se espera, normalmente em função de grande heterogeneidade.

Uma das principais fontes de pesquisa de artigos é a base de indexação da MEDLINE, que conta com a colaboração de um total de 4600 periódicos dos EUA e de outros 70 países e um registro de 11 milhões de estudos. Através do portal de pesquisa da CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – endereço eletrônico (www.periodicos.capes.gov.br), instituições de ensino e pesquisa brasileiros têm acesso a grande número de publicações da MEDLINE. Tem-se também a base de indexação da Colaboração Cochrane, que representa um dos grandes incentivadores do uso da meta-análise, dispondo de vários estudos baseados em meta-análises e revisões sistemáticas. Outra base importante é a EMBASE, considerada o braço europeu da MEDLINE. Uma forma importante de obtenção de artigos é através de buscas manuais em periódicos na área de saneamento, referências de revisões tradicionais, referências de estudos encontrados na MEDLINE e indicações de especialistas.

Entre os estudos levantados como possíveis de serem utilizados, muitos são eliminados ainda em uma fase de pré-análise, que pode incluir a leitura dos resumos. Seguindo a fase de pré-análise, os estudos selecionados passam por uma análise mais cuidadosa do conteúdo, quando se atenta principalmente para a possibilidade de obtenção dos dados. Normalmente se observa nessa etapa do trabalho, que muitos artigos não trazem os dados da forma necessária à análise estatística, no caso dados dicotômicos (quantidade de doentes e não-doentes, expostos e não-expostos), fornecendo na maioria das vezes somente dados de incidência e taxas de prevalência. Outros apresentam metodologia falha ou não analisam com profundidade o fator de risco em estudo, entre outros problemas.

ESTUDOS DESENVOLVIDOS

Uma busca em bases de indexação por estudos de revisão sistemática e meta-análise, avaliando riscos à saúde a partir da falta de abastecimento de água, retornou apenas cinco estudos. Na MEDLINE foram encontrados quatro estudos e na Colaboração Cochrane apenas um protocolo de publicação. Entre os quatro estudos levantados na MEDLINE, dois avaliam o consumo de água clorada (Villanueva et al, 2003; Hwang & Jaakkola, 2003), um estuda o comportamento de águas de recreação (Wade et al, 2003) e o último avalia o risco de giardíase no consumo de águas de rios. O protocolo de publicação encontrado na base da Colaboração Cochrane trata-se de um resumo antecipado da publicação de revisão sistemática na prevenção de diarreia por lavagem das mãos (Ehiri e Ejere, 2003).

EXEMPLO DA LITERATURA

Villanueva et al (2003) avaliam, utilizando técnicas de revisão sistemática e meta-análise, a associação entre o consumo de água clorada e câncer de bexiga. Os estudos são obtidos de revisão sistemática em diversos bancos de dados, entre eles Medline, Cancerlit e Embase. Os estudos passam por uma triagem, sendo excluídos os trabalhos que não se inserem no critério de inclusão ou não contêm dados suficientes para a análise quantitativa. Foram incluídos

oito estudos, totalizando uma amostra de 6208 casos. A análise foi dividida em várias sub-análises, como sexo e consumo, pontual e a médio e longo prazos. O aplicativo utilizado para os cálculos foi o Stata v6.0 que, além de calcular os "odds" relativos (OR) de cada amostra e definir pesos para cada estudo, também dispõe de métodos gráficos como o "Galbraith plot", que ajuda a visualizar a contribuição de cada estudo para a heterogeneidade global da meta-análise, e o "funnel plot", que analisa a ocorrência ou não de vieses no estudo. Ambos os gráficos não indicaram a existência de heterogeneidade e nem a ocorrência de vieses, assim como o teste para heterogeneidade que utiliza o método do χ^2 , um pouco menos sensível que o "Galbraith plot". Os resultados foram divididos, como citado, em grupos e são mostrados na Tabela 1, a seguir.

Tabela 1 - Estimativa de risco combinado dos estudos de câncer de bexiga x consumo de água clorada, por categoria de sexo e exposição

Categoria de Exposição	Meta-OR (95% CI)	Número de Estudos	Teste para heterogeneidade valor p	Método Selecionado
Ambos os Sexos				
Médio Prazo	1.1 (1.0 to 1.2)	5	0.84	Efeito Fixo
Longo Prazo	1.4 (1.2 to 1.7)	5	0.55	Efeito Fixo
Contínua	1.2 (1.1 to 1.4)	6*	0.61	Efeito Fixo
Homens				
Médio Prazo	1.3 (1.0 to 1.7)	4	0.08	Efeito Aleatório
Longo Prazo	1.6 (1.2 to 2.2)	4	0.11	Efeito Aleatório
Contínua	1.4 (1.1 to 1.9)	5*	0.01	Efeito Aleatório
Mulheres				
Médio Prazo	1.0 (0.7 to 1.6)	3	0.09	Efeito Aleatório
Longo Prazo	1.4 (0.6 to 3.6)	3	0.01	Efeito Aleatório
Contínua	1.2 (0.7 to 1.8)	5*	0.01	Efeito Aleatório

* Incluem os estudos de coorte que não fornecem estimativas de risco para duração do consumo

Assim, os oito estudos combinados indicaram a ocorrência de risco estatisticamente significativo de câncer nos homens (40% mais chance para os que estão expostos ao uso de água clorada) e para consumo a longo prazo de ambos os sexos.

Os resultados da meta-análise podem ser apresentados graficamente, a fim de facilitar a visualização de todos os dados disponíveis. Para cada estudo inserido na meta-análise é apresentado o resultado em escala de "odds" relativos (OR), onde o tamanho do quadrado é proporcional ao peso de cada estudo, as linhas horizontais representam o intervalo de confiança e a linha tracejada vertical traduz o valor do risco combinado, representado por um losango. Apresenta-se também o valor p do teste para heterogeneidade, que indica heterogeneidade significativa caso p seja menor do que 0,10.

A seguir, são ilustrados os resultados de três análises para diferentes tempos de exposição à água clorada de indivíduos de ambos os sexos. A figura 1 apresenta a análise para exposição contínua, a figura 2, para exposição a médio prazo, e a figura 3, para exposição a longo prazo.

Figura 1 – Representação gráfica da meta-análise para exposição contínua de indivíduos de ambos os sexos à água clorada

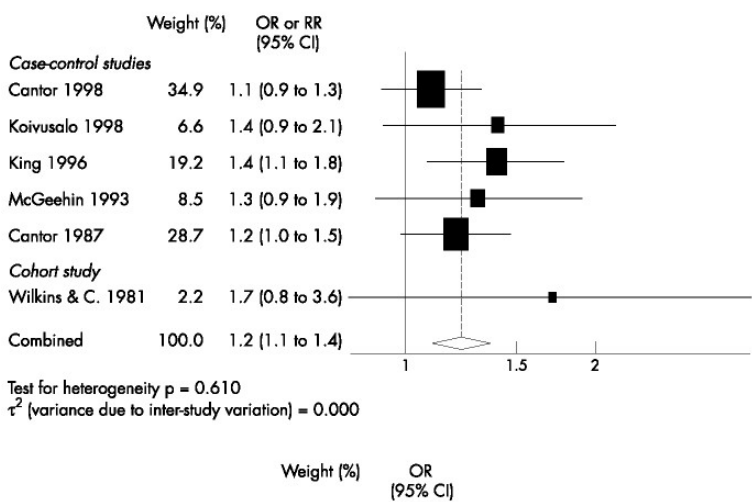


Figura 2 – Representação gráfica da meta-análise para exposição a médio prazo de indivíduos de ambos os sexos à água clorada

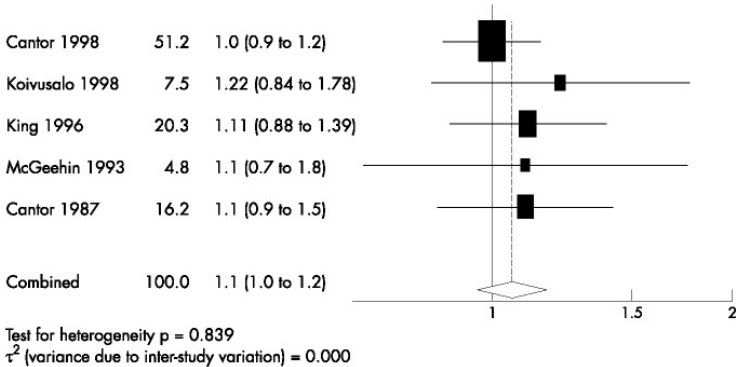
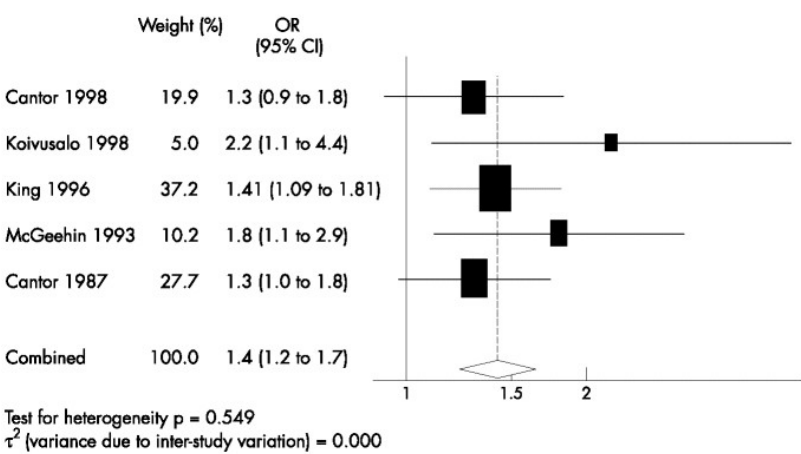


Figura 3 – Representação gráfica da meta-análise para exposição a longo prazo de indivíduos de ambos os sexos à água clorada



CONCLUSÕES

A meta-análise vem sendo utilizada desde a década de 70, principalmente nas áreas de educação, ciências sociais, ciências políticas e médica. Se na epidemiologia a meta-análise ainda se encontra atrasada, especificamente para exposições a saneamento está totalmente incipiente e com poucas contribuições.

Assim como no estudo realizado por Villanueva et al (2003), vários estudos ainda podem ser realizados, baseados na meta-análise, aproveitando-se a grande quantidade de dados já levantados na Década do Saneamento (1981-1990) assim como os estudos realizados até hoje, a fim de se entender melhor a relação entre as intervenções sanitárias no ambiente e seus impactos à saúde humana. Porém, essa vasta bibliografia apresenta-se muito dispersa e sem uma padronização, gerando dificuldade na obtenção dos dados necessários para a utilização da meta-análise. Muito cuidado é necessário na revisão sistemática da bibliografia, a fim de minimizar os efeitos dos vieses sobre o resultado final.

Portanto, um grande desafio para a comunidade epidemiológica, principalmente os estudiosos dos impactos do saneamento, está lançado. Várias análises sistemáticas e quantitativas podem ser feitas utilizando a revisão sistemática e a meta-análise, por exemplo para as seguintes importantes relações como: abastecimento de água e diarreia, esgotamento sanitário e diarreia, coleta de lixo e diarreia, práticas de higiene e diarreia, entre outros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EGGER, M., SMITH, G.D., SCHNEIDER, M., MINDER, C. Bias in meta-analysis by a simple graphic test. *British Medical Journal*, v. 315, p.629-634, 13 Sep. 1997.
2. EGGER, M., SMITH, D.S. Meta-analysis bias in location and selection of studies. *British Medical Journal*, v.316, p.61-66, 3 Jan. 1998.
3. EGGER, M., SMITH, D.S. Meta-analysis: potentials and promise. *British Medical Journal*, v.315, p.1371-1374, 22 Nov. 1997.
4. EGGER, M., SMITH, D.S., PHILIPS, A.N. Meta-analysis: Principles and procedures. *British Medical Journal*, v.315, p.1533-1537, 6 Dec. 1997.
5. EGGER, M., STERNE, J.A.C., SMITH, G.D. Meta-analysis software. *British Medical Journal*, v.316, n.7126, 17 Jan. 1998.
6. EHRLI, J.E., EJERE, H.O.D. Hand washing for preventing diarrhoea (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
7. GREENLAND, S. Meta-analysis. In: *Modern Epidemiology*, ROTHMAN, K.J., GREENLAND, S., 2nd edn, 738p, 1998.
8. HAWANG, B.F., JAAKKOLA, J.J. Water chlorination and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Environmental Health*, v.58, n.2, p.83-91, Feb. 2003.
9. MORRIS, R.D., AUDET, A.M., ANGELILLO, I.F., CHALMERS, T.C., MOSTELLER, F. Chlorination, chlorination by-products, and cancer: a meta-analysis. *American Journal of Public Health*, v.82, n.7, p.955-963, Jul. 1992.
10. VILLANUEVA, C.M., FERNÁNDEZ, F., MALATS, N., GRIMALT, J.O., KOGEVINAS, M. Meta-analysis of studies on individual consumption of chlorinated drinking water and bladder cancer. *Journal of Epidemiology and Community Health*, v.57, p.166-173, 2003.
11. WADE, T.J., PAI, N., EISENBERG, J.N., COLFORD, J.M.Jr. Do U.S. Environmental Protection Agency Water Quality Guidelines for Recreational Water prevent gastrointestinal illness? A systematic review and meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*, v.111, n.8, p.1102-1109, Jun. 2003.
12. WELCH, T.P. Risk of giardiasis from consumption of wilderness water in North America: a systematic review of epidemiologic data. *International Journal of Infectious Diseases*, v.4, n.2, p.100-103, 2000.