

ARTIGO TEÓRICO/ENSAIO

Como medir e explorar a heterogeneidade de uma meta-análise: Estratégias metodológicas fundamentais

How to measure and explore heterogeneity in a meta-analysis: Key methodological strategies

Cómo medir y explorar la heterogeneidad en un metaanálisis: Estrategias metodológicas clave

Eduardo Santos^{1,2}

 <https://orcid.org/0000-0003-0557-2377>

Daniela Cardoso^{1,2}

 <https://orcid.org/0000-0002-1425-885X>

João Apóstolo^{1,2}

 <https://orcid.org/0000-0002-3050-4264>

¹ Unidade de Investigação em Ciências da Saúde: Enfermagem (UICISA: E), Escola Superior de Enfermagem de Coimbra (ESENFC), Coimbra, Portugal

² Portugal Centre for Evidence-Based Practice: a JBI Centre of Excellence, Coimbra, Portugal

Resumo

Enquadramento: As revisões sistemáticas ao incluírem diversos estudos, ainda que abordem uma questão semelhante, irão reunir inevitavelmente algum grau de diversidade. Os estudos têm diferentes desenhos, assim como participantes, intervenções/exposições ou mesmo outcomes/ resultados esperados. Essa diversidade é denominada de heterogeneidade e pela sua pertinência consideramos essencial apresentar algumas estratégias metodológicas para a medir e explorar.

Objetivo: Demonstrar como se mede e explora a heterogeneidade de uma meta-análise.

Principais tópicos em análise: É apresentado o conceito de heterogeneidade em meta-análise, bem como as suas tipologias, modelos de medida e condições para a sua aplicação. Adicionalmente apontamos diversas opções metodológicas que permitem explorar a heterogeneidade, recorrendo a exemplos práticos para as operacionalizar.

Conclusão: A exploração da heterogeneidade de uma meta-análise assume-se como um passo imprescindível na realização de uma revisão sistemática que melhora a consistência dos seus resultados e, consequentemente, a força das suas recomendações.

Palavras-chave: metanálise; literatura de revisão como assunto; efetividade; métodos epidemiológicos; prática clínica baseada em evidências

Abstract

Background: Systematic reviews including several studies will have some diversity, even if they address a similar topic. Studies have different designs, participants, interventions/exposures, and expected outcomes. This diversity is called heterogeneity. For its relevance, we will put forward some methodological strategies to measure and explore it.

Objective: To demonstrate how to measure and explore heterogeneity in a meta-analysis.

Main topics under analysis: We present the concept of heterogeneity in meta-analysis, as well as its types, measurement models, and conditions for its application. We also put forward several methodological options for exploring heterogeneity, using practical examples to operationalize them.

Conclusion: Exploring heterogeneity in a meta-analysis is an essential step in the development of a systematic review to increase the consistency of its results and, consequently, the strength of its recommendations.

Keywords: meta-analysis; review literature as topic; effectiveness; epidemiologic methods; evidence-based practice

Resumen

Marco contextual: Las revisiones sistemáticas, al incluir varios estudios, aunque aborden una cuestión similar, reunirán inevitablemente cierto grado de diversidad. Los estudios tienen diferentes diseños, así como participantes, intervenciones/exposiciones o incluso resultados esperados. Esta diversidad se denomina heterogeneidad y, debido a su relevancia, consideramos imprescindible presentar algunas estrategias metodológicas para medirla y explorarla.

Objetivo: Demostrar cómo medir y explorar la heterogeneidad en un metaanálisis.

Principales temas en análisis: Se presenta el concepto de heterogeneidad en el metaanálisis, así como sus tipologías, modelos de medición y condiciones para su aplicación. Además, señalamos varias opciones metodológicas que permiten explorar la heterogeneidad, utilizando ejemplos prácticos para operacionalizarlas.

Conclusión: Explorar la heterogeneidad de un metaanálisis es un paso esencial en la realización de una revisión sistemática que mejora la consistencia de sus resultados y, en consecuencia, la fuerza de sus recomendaciones.

Palabras clave: metaanálisis; literatura de revisión como asunto; efectividad; métodos epidemiológicos; práctica clínica basada en la evidencia

Autor de correspondência

Eduardo Santos

E-mail: ejf.santos87@gmail.com

Recebido: 20.05.21

Aceite: 21.12.21



Escola Superior de
Enfermagem de Coimbra

FCT
Fundação
para a Ciência
e a Tecnologia

Como citar este artigo: Santos, E., Cardoso, D., & Apóstolo, J. (2022). Como medir e explorar a heterogeneidade de uma meta-análise: Estratégias metodológicas fundamentais. *Revista de Enfermagem Referência*, 6(1), e21077. <https://doi.org/10.12707/RV21077>



Introdução

Uma revisão sistemática procura identificar, avaliar criticamente e resumir todos os estudos relevantes que correspondam a critérios predefinidos para responder a uma ou mais perguntas predefinidas (Aromataris & Pearson, 2014). Apesar de existirem inúmeras tipologias de revisões sistemáticas que obedecem a especificidades metodológicas, a tipologia mais comum é a revisão sistemática de efetividade que pretende de um modo simplista avaliar a efetividade de uma ou mais intervenções ou terapias (Santos & Cunha, 2013; Tufanaru et al., 2017). Por carecer de uma técnica de síntese *agregativa*, usualmente, as revisões sistemáticas de efetividade recorrem à meta-análise como método de resumo de análise estatística com o objetivo positivista de diminuir a subjetividade dos dados tradicionais obtidos pela síntese narrativa e sintetizar dados provenientes de diferentes estudos numa medida única (Apóstolo, 2017; Santos & Cunha, 2013; Santos et al., 2016).

É relevante fazer notar que os termos *revisão sistemática* e *meta-análise* são utilizados muitas vezes de forma incorreta. Na literatura encontramos meta-análises que não tiveram por base um processo de síntese consistente, ou seja, não foram alvo de uma revisão sistemática (Santos & Cunha, 2013). A meta-análise é simplesmente um dos passos finais do que deve ser um processo rigoroso e que apenas se deve realizar se existirem condições para isso, ou seja, na presença de vários pressupostos pré-determinados dos quais podemos salientar a homogeneidade dos estudos incluídos (Santos & Cunha, 2013; Tufanaru et al., 2017; Tufanaru et al., 2015). Podemos, por isso, afirmar que numa revisão sistemática de efetividade existem duas opções de síntese - a meta-análise e a síntese narrativa (Tufanaru et al., 2015).

Existem vários métodos propostos no que concerne à conceção, desenvolvimento, publicação e disseminação de revisões sistemáticas, dos quais podemos salientar os que são propostos pelos Centros Colaboradores JBI (Tufanaru et al., 2017) e a Colaboração Cochrane (Higgins et al., 2019). Contudo, ainda que altamente específicos e abrangentes, é comum que os revisores considerem que alguns dos seus passos são mais *faceis* e rápidos (Berman & Parker, 2002), incorrendo, por vezes, em imprecisões e limitações importantes que podem inviabilizar todas as recomendações realizadas (Imrey, 2020). Curiosamente isso acontece inúmeras vezes quando nos referimos à heterogeneidade dos resultados de uma meta-análise. É comum os revisores realizarem apenas a meta-análise, não analisando a heterogeneidade, ou, simplesmente, considerarem-na, mas ignorarem as suas implicações, não procedendo à devida exploração (Higgins & Thompson, 2002; Santos & Cunha, 2013).

Neste artigo são apresentados os conceitos fundamentais de heterogeneidade e inconsistência em meta-análise, bem como as diferentes opções para a medir e explorar. Iremos abordar especificamente os tipos de heterogeneidade, os testes estatísticos aplicáveis e as suas implicações para a escolha do modelo de análise, bem como a sua exploração através das análises de sensibilidade, por sub-

grupos e meta-regressão. Assim, o objetivo deste artigo é demonstrar como se mede e explora a heterogeneidade de uma meta-análise.

Desenvolvimento

As revisões sistemáticas com meta-análise podem fornecer evidências convincentes e fiáveis para os cuidados de saúde. O seu valor é reforçado quando os resultados dos estudos incluídos mostram efeitos clinicamente significativos e de semelhante magnitude (Higgins et al., 2019). Quando esta condição se verifica podemos afirmar que os estudos são homogêneos e, usualmente, para verificar esta condição as revisões sistemáticas com meta-análises apresentam o cálculo e interpretação de testes estatísticos de heterogeneidade (Higgins et al., 2003). Na sua génese, estes testes procuram confirmar se existem diferenças genuínas subjacentes aos resultados dos estudos (heterogeneidade) ou se a variação nos resultados é compatível apenas com o acaso (homogeneidade; Higgins et al., 2003; Santos & Cunha, 2013).

Em termos globais a heterogeneidade pode ser de três tipos (Higgins et al., 2019; Santos & Cunha, 2013): heterogeneidade estatística (diferenças nos resultados) – é a variação entre os resultados dos estudos e que pode ser causada por heterogeneidade clínica ou metodológica, a escolha errada das medidas de efeito do tratamento ou simplesmente pelo acaso; heterogeneidade metodológica (diferenças nos desenhos dos estudos incluídos) – consiste nas variações relacionadas com a aleatorização, o sigilo da alocação, a ocultação e as perdas/exclusões de participantes; heterogeneidade clínica (diferenças entre as características dos estudos das quais se destacam os participantes, intervenções/exposições ou resultados) – é a diferença real entre os estudos devido às suas características: participantes (critérios de inclusão e exclusão, diagnóstico, . . .), intervenções (tipo, dose, duração, . . .) e desfechos clínicos (tipo, escala, ponto de corte, duração do *follow up*, . . .).

A identificação da heterogeneidade pode ser intuída pela inspeção visual dos gráficos das meta-análises através da verificação do agrupamento ou dispersão dos efeitos individuais dos estudos (os resultados são semelhantes? os intervalos de confiança sobrepõem-se?; Santos & Cunha, 2013). Contudo, este procedimento não substitui a aplicação dos testes recomendados para o efeito (Higgins et al., 2019).

Os testes estatísticos de heterogeneidade na sua génese derivam da aplicação do teste do qui-quadrado (X^2 ; Marôco, 2021). Predominantemente os testes mais utilizados são o teste Q de Cochran e o I^2 .

O teste Q parte do pressuposto que os achados dos estudos primários são iguais (hipótese nula) e verifica se os dados encontrados refutam esta hipótese. Se a hipótese nula for confirmada, os estudos são considerados homogêneos ($p > 0,05$; Lau et al., 1998). Contudo, a aplicação deste teste por si só não é isenta de *problemas* e/ou *desvantagens* porque se baseia numa distribuição X^2 impondo um baixo poder do teste para meta-análises (Higgins et

al., 2003; Lau et al., 1998). Deste modo, o teste Q para meta-análises que envolvem um número pequeno de estudos pode não conseguir detetar a heterogeneidade, porém quando a meta-análise envolve um número elevado de estudos, o poder do teste será alto e pode evidenciar uma heterogeneidade entre os estudos estatisticamente significativa, mas que clinicamente é irrelevante (Higgins & Thompson, 2002; Higgins et al., 2019; Higgins et al., 2003; Lau et al., 1998). Foi com base nestas limitações que foi proposto o teste do I^2 que é obtido através do teste Q (Higgins & Thompson, 2002).

O teste do I^2 pode variar de valores negativos até 100%, contudo por questões interpretativas quando o valor é negativo é igualado a 0. Para um valor de I^2 próximo a 0% assumimos não existir heterogeneidade entre os estudos (homogeneidade), próximo a 25% baixa heterogeneidade, próximo a 50% heterogeneidade moderada e próximo ou superior a 75% alta heterogeneidade (Higgins & Thompson, 2002; Higgins et al., 2019; Higgins et al., 2003). Por não ter as limitações do teste Q , o teste I^2 é recomendado como teste de heterogeneidade para julgar a consistência da evidência em revisões sistemáticas com meta-análises (Higgins et al., 2019; Higgins et al., 2003). Como a presença de heterogeneidade tem implicações para os resultados das revisões sistemáticas, bem como para as recomendações que emanam (Guyatt et al., 2008), esta deve ser explorada e se possível minimizada ou tratada (Higgins et al., 2019; Santos & Cunha, 2013; Tufanaru et al., 2017). Para esse efeito estão descritas várias opções: Excluir estudos que apresentaram alguma ambiguidade nos critérios de inclusão (Higgins et al., 2019; Santos & Cunha, 2013); Excluir estudos que apresentaram baixa qualidade metodológica (Higgins et al., 2019; Santos & Cunha, 2013); Confirmar a introdução dos dados da meta-análise e reanalisar caso exista alguma incerteza sobre os resultados (Higgins et al., 2019; Santos & Cunha, 2013); Repetir a realização da meta-análise com recurso a diferentes modelos estatísticos (modelos de efeitos fixos ou aleatórios; Higgins et al., 2019; Tufanaru et al., 2017; Tufanaru et al., 2015); Repetir a realização da meta-análise com recurso a diferentes medidas de efeitos (quando identificamos casos de heterogeneidade estatística; Higgins et al., 2019; Santos & Cunha, 2013; Tufanaru et al., 2017; Tufanaru et al., 2015); Realizar meta-análise por subgrupos ou meta-regressão, que prevejam e confirmem as fontes da heterogeneidade. Por exemplo, as características dos participantes (diferentes proporções de idade, género, entre outras), as características das intervenções (tipo, dose, frequência, intensidade, via de administração, entre outras) e, por fim, dos *outcomes*/ resultados (tipo, diferentes escalas, pontos de corte, duração do follow-up, entre outras). Todos estes exemplos são representativos de fontes de heterogeneidade clínica e que são os mais *facilmente* controláveis. Adicionalmente podem-se realizar subgrupos tendo por base aspetos específicos de um desenho, como por exemplo, realizar uma meta-análise de ensaios clínicos por subgrupos relativamente a aspetos como a aleatorização, a ocultação, entre outros (trata-se neste caso de um exemplo de heterogeneidade meto-

dológica; Higgins et al., 2019; Richardson et al., 2019; Santos & Cunha, 2013; Tufanaru et al., 2017; Tufanaru et al., 2015).

Modelos estatísticos da meta-análise e o impacto da sua escolha para a heterogeneidade

Para a realização de uma meta-análise existem fundamentalmente dois tipos de modelos estatísticos que podemos adotar - os modelos de efeitos fixos e os modelos de efeitos aleatórios (DerSimonian & Laird, 1986; Moayyedi, 2004; Santos & Cunha, 2013; Tufanaru et al., 2015). Os modelos de efeitos fixos pressupõem que o efeito de interesse é o mesmo em todos os estudos incluídos na meta-análise e que as diferenças observadas entre eles são devidas apenas a erros amostrais. De forma simplificada, estes modelos assumem que a variabilidade entre os estudos ocorreu apenas pelo acaso e ignoram a sua heterogeneidade (Moayyedi, 2004; Santos & Cunha, 2013). Por outro lado, e contrariamente aos modelos de efeitos fixos, os modelos de efeitos aleatórios pressupõem que o efeito de interesse não é o mesmo em todos os estudos, assumindo-se algum nível de heterogeneidade *a priori*. Ainda assim, e apesar dos efeitos dos estudos não serem considerados iguais, eles integram uma distribuição de probabilidade, geralmente assumida como normal (Moayyedi, 2004; Santos & Cunha, 2013). Devido a estas particularidades, os modelos de efeitos fixos geram ponderações individuais de cada estudo para a meta-análise mais sensíveis ao tamanho amostral. Isto porque a ponderação de cada estudo é inversamente proporcional à medida de variabilidade estimada no estudo, que é anulada pelo pressuposto de inexistência de heterogeneidade. Por outro lado, os modelos de efeitos aleatórios geram ponderações individuais de estudos *mais sensíveis* às amostras menores o que leva em última instância a que a medida da meta-análise tenha intervalos de confiança maiores (menos *precisão*; DerSimonian & Laird, 1986; Moayyedi, 2004; Santos & Cunha, 2013).

A escolha destes modelos é essencial para a análise da heterogeneidade e para os resultados da meta-análise pois, na presença de heterogeneidade significativa, e conforme referido anteriormente, os modelos de efeitos aleatórios devem ser preferidos (DerSimonian & Laird, 1986; Santos & Cunha, 2013; Tufanaru et al., 2015). Por oposição, apenas tem sentido a utilização de modelos de efeitos fixos quando a heterogeneidade não existe, ou seja, quando se verifica uma verdadeira homogeneidade (Santos & Cunha, 2013; Tufanaru et al., 2015). Como se assume que existe algum grau de heterogeneidade entre os estudos, os modelos de efeitos aleatórios devem ser considerados especialmente quando existe uma intenção clara de generalização dos resultados. Tendo por base estas decisões, o JBI propôs um fluxograma de decisão (Tufanaru et al., 2015).

Opções metodológicas para explorar a heterogeneidade

Na presença de heterogeneidade significativa, como já foi referido anteriormente, os modelos de efeitos aleatórios devem ser preferidos (Tufanaru et al., 2015).

Ainda assim, existem outras opções que podemos utilizar para minimizar os efeitos da heterogeneidade no valor meta-analítico, bem como as conclusões que podemos retirar. As opções metodológicas que comumente são utilizadas são as análises de sensibilidade, a meta-análise por subgrupos e a meta-regressão (Higgins et al., 2019; Santos & Cunha, 2013; Tufanaru et al., 2017).

As análises de sensibilidade procuram explorar o impacto das diferentes decisões tomadas nos resultados/ meta-análise. Nesse sentido, este tipo de análises pode incluir explorar o impacto da utilização de diferentes modelos de meta-análise e excluir ou incluir estudos em meta-análises com base no tamanho da amostra, qualidade metodológica, ou variância. Se os resultados permanecerem consistentes entre as diferentes análises, os resultados podem ser considerados robustos. Em oposição, se os resultados diferirem entre as análises de sensibilidade, isto é uma indicação de que o resultado deve ser interpretado com cautela e/ou alvo de medidas corretivas (Higgins et al., 2019; Tufanaru et al., 2017).

Já a meta-análise por subgrupos permite tirar conclusões válidas de meta-análises de estudos heterogêneos quando estes são subagrupados e não houver heterogeneidade nos subgrupos (ou seja, os resultados dos estudos individuais dentro de cada subgrupo são semelhantes; Richardson et al., 2019). Nesse sentido, a interpretação da análise de subgrupos pode levar a conclusões informativas sobre os resultados da meta-análise que de outra maneira não seria possível. Para além disso, as análises, em alguns casos, carecem de apresentação por grupos devido ao sentido clínico. Por exemplo, pode ser necessário estimar a efetividade do tratamento para subgrupos específicos de doentes (características: género, idade, entre outras) ou mesmo da intervenção (tipo, dose, frequência, intensidade, via de administração, entre outras) (Richardson et al., 2019; Santos & Cunha, 2013).

Nas meta-análises por subgrupos podem verificar-se cinco cenários: 1) Existe efeito de subgrupo quantitativo estatisticamente significativo; 2) Existe efeito de subgrupo qualitativo estatisticamente significativo, com substancial heterogeneidade inexplicada; 3) Não existe efeito de subgrupo; 4) Não existe efeito de subgrupo, mas há heterogeneidade inexplicada; e 5) Existe efeito de subgru-

po estatisticamente significativo, com uma distribuição desigual da covariância (Richardson et al., 2019).

Por fim, e se os estudos merecem um agrupamento por subgrupos, a meta-regressão pode tornar-se um complemento de exploração das fontes da heterogeneidade. A meta-regressão é uma extensão das análises de subgrupos e permite investigar o efeito de características contínuas ou categóricas, e os efeitos de múltiplos fatores. De uma forma simplificada, a meta-regressão é, essencialmente, semelhante à regressão simples, na qual uma variável de resultado/ dependente é prevista de acordo com os valores de uma ou mais variáveis explicativas. Na meta-regressão, a variável de resultado é a estimativa do efeito (por exemplo, uma diferença média, uma diferença de risco, entre outros). As variáveis explicativas são características de estudos que podem influenciar a dimensão do efeito de intervenção e são frequentemente denominadas de *modificadoras potenciais de efeitos* ou covariadas (Higgins et al., 2019).

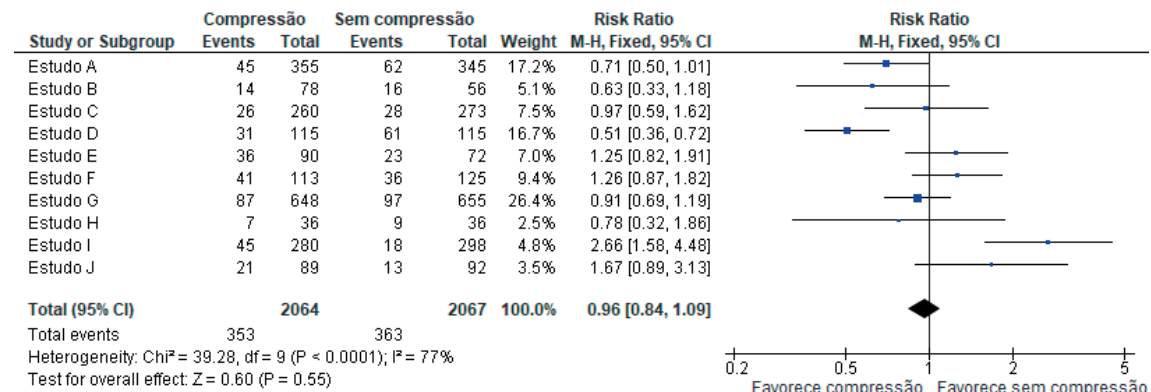
Exemplo prático

Para ilustrar de forma mais objetiva os conceitos anteriormente referidos, vamos considerar um exemplo fictício de uma revisão sistemática com meta-análise que procurou avaliar a efetividade da terapia compressiva em comparação com o cuidado padrão/ *standard care* (sem compressão) no tratamento de úlceras de perna venosas. No processo de revisão foram incluídos 10 ensaios clínicos e todos os pressupostos metodológicos de uma revisão sistemática foram cumpridos. Note-se que estamos perante a mesma intervenção e comparador entre estudos e o *outcome* de interesse é a cicatrização da úlcera. Perante estas condições foi utilizado o programa RevMan 5.1.7 para a realização das meta-análises dicotómicas com recurso ao método estatístico clássico de Mantel-Haenszel.

Por desconhecermos se existe homogeneidade entre os estudos incluídos na meta-análise é recomendado assumir que o efeito entre os estudos incluídos é o mesmo até prova contrária, ou seja, utilizamos para o efeito os modelos de efeitos fixos (Higgins et al., 2019; Santos & Cunha, 2013; Tufanaru et al., 2017). A Figura 1 ilustra a meta-análise dicotómica de efeitos fixos para dados fictícios que revelou heterogeneidade elevada ($I^2 = 77\%$).

Figura 1

Meta-análise dicotômica de efeitos fixos para dados fictícios com heterogeneidade elevada

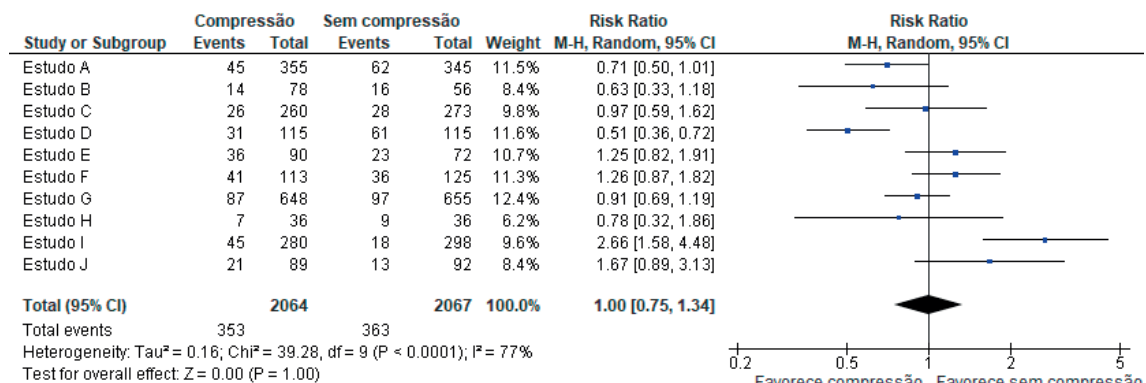


Neste caso em particular e como nos encontramos na presença de heterogeneidade elevada é recomendado proceder à sua exploração. Na impossibilidade de assu-

mirmos que os estudos são homogêneos, devemos utilizar os modelos de efeitos aleatórios conforme foi referido anteriormente (Figura 2).

Figura 2

Meta-análise dicotômica de efeitos aleatórios para dados fictícios com heterogeneidade elevada



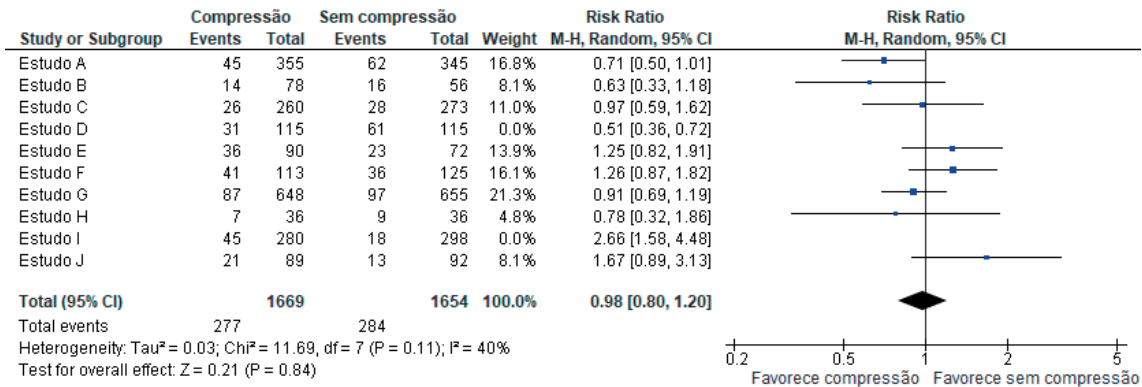
Note-se que apesar dos níveis de heterogeneidade se manterem, os pesos individuais de cada estudo foram alterados, bem como o valor global da meta-análise adquiriu um maior intervalo de confiança.

Seguidamente podemos utilizar algumas das opções metodológicas para minimizar os efeitos da heterogeneidade, de que é caso as análises de sensibilidade ou, por exemplo, as meta-análises por subgrupos. Se optarmos pelas análi-

ses de sensibilidade é possível observar que existem dois estudos (D e I) que são responsáveis por um incremento acentuado da heterogeneidade (I² de 40 para 77%). Assim e caso exista um critério justificado (por exemplo, a baixa qualidade metodológica), a sua remoção traduz-se numa melhoria da heterogeneidade que passa a ser tida como moderada (Figura 3).

Figura 3

Meta-análise dicotômica de efeitos aleatórios para dados fictícios com heterogeneidade moderada após análise de sensibilidade (remoção dos estudos D e I)

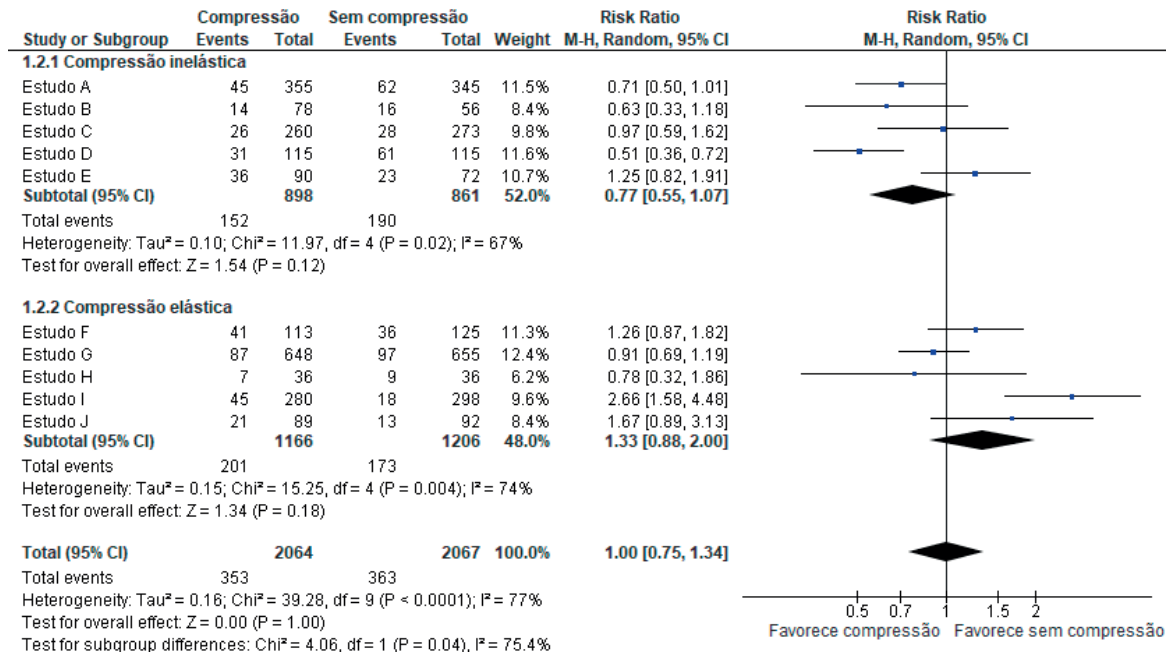


Outra opção metodológica que podemos utilizar são as meta-análises por subgrupos. Neste caso em particular apesar da intervenção ser a terapia compressiva, existem diferentes materiais para a administrar (ligaduras/com-

pressão elástica e não elástica/inelástica). Este facto pode traduzir-se numa importante fonte de heterogeneidade clínica conforme já referido anteriormente, pelo que merece ser analisado (Figura 4).

Figura 4

Meta-análise dicotômica de efeitos aleatórios para dados fictícios com efeito de subgrupo qualitativo e heterogeneidade elevada não explicada

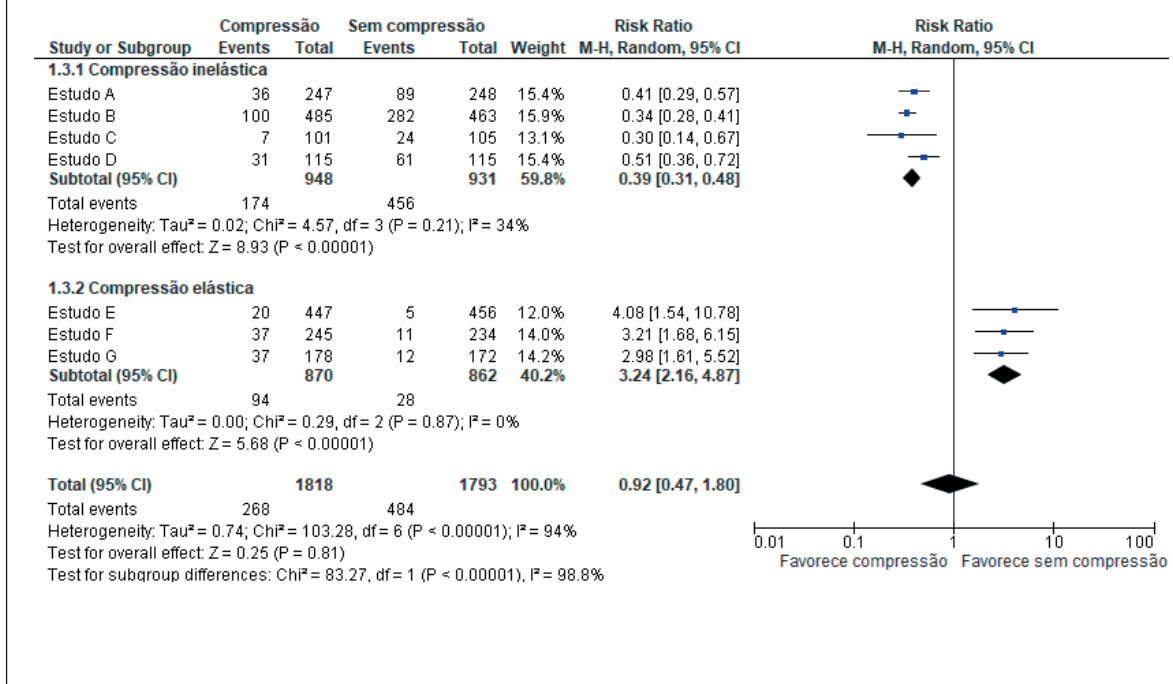


A meta-análise por subgrupos revelou que existe um efeito de subgrupo estatisticamente significativo ($p = 0,04$) ainda que a heterogeneidade se mantenha elevada dentro de cada subgrupo (I^2 de 67 a 77%). Neste caso em particular, as meta-análise por subgrupo não parecem justificar os níveis de heterogeneidade. Contudo, os investigadores podem decidir mantê-los pelo sentido clínico.

Por fim, e para ilustrar o efeito de subgrupo quantitativo e heterogeneidade ligeira, apresentamos na Figura 5 outro exemplo de meta-análise por subgrupos (que não segue o anteriormente exposto), em que existe efeito de subgrupo significativo ($p < 0.00001$) mas que justificou os níveis de heterogeneidade dentro de cada subgrupo (I^2 de 0 a 34%).

Figura 5

Meta-análise dicotômica de efeitos aleatórios para dados fictícios com efeito de subgrupo quantitativo e heterogeneidade ligeira



Neste caso, a heterogeneidade elevada passou a não se verificar para o subgrupo da compressão inelástica ($I^2 = 0\%$) e passou a ser ligeira para o subgrupo da compressão elástica ($I^2 = 34\%$).

Conclusão

Este artigo apresenta o conceito de heterogeneidade em meta-análise, apontando diversas opções metodológicas que a permitem explorar, nomeadamente as análises de sensibilidade, a meta-análise por subgrupos e a meta-regressão, embora a última não seja abordada em pormenor.

A exploração da heterogeneidade de uma meta-análise assume-se como um passo imprescindível porque permite melhorar a homogeneidade e subsequente qualidade da revisão sistemática (meta-análise), aperfeiçoando a consistência dos seus resultados e, conseqüentemente, a força das suas recomendações.

Em conclusão, podemos afirmar que ao explorar e tratar a heterogeneidade os investigadores obtêm informações muito relevantes para a prática clínica, ao invés de se cingirem exclusivamente e quase que *cegamente* ao valor global de meta-análise ou dos resultados dos estudos individuais. Em particular, a utilização de meta-análises por subgrupos é muito interessante pois permite melhorar práticas específicas para grupos específicos.

Contribuição de autores

Conceptualização: Santos, E., Cardoso, D., Apóstolo, J.
Metodologia: Santos, E., Cardoso, D., Apóstolo, J.
Supervisão: Apóstolo, J.

Redação - rascunho original: Santos, E.

Redação - revisão e edição: Santos, E., Cardoso, D., Apóstolo, J.

Referências bibliográficas

- Apóstolo, J. (2017). *Síntese da evidência no contexto da translação da ciência*. Escola Superior de Enfermagem de Coimbra.
- Aromataris, E., & Pearson, A. (2014). The systematic review: An overview. *The American Journal of Nursing*, 114(3), 53-58. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000444496.24228.2c>
- Berman, N. G., & Parker, R. A. (2002). Meta-analysis: Neither quick nor easy. *BMC Medical Research Methodology*, 2, 10-10. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-2-10>
- DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7(3), 177-188. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](https://doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2)
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., & Schunemann, H. J. (2008). GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 336(7650), 924-926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
- Higgins, J. P., & Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 21(11), 1539-1558. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>
- Higgins, J. P., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (2019). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.0*. www.training.cochrane.org/handbook
- Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*, 327(7414), 557-

560. <http://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
- Imrey, P. B. (2020). Limitations of meta-analyses of studies with high heterogeneity. *JAMA Network Open*, 3(1), e1919325-e1919325. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.19325>
- Lau, J., Ioannidis, J. P., & Schmid, C. H. (1998). Summing up evidence: One answer is not always enough. *Lancet*, 351(9096), 123-127. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)08468-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)08468-7)
- Marôco, J. (2021). *Análise estatística com o SPSS Statistics* (8ª ed.). ReportNumber.
- Moayyedi, P. (2004). Meta-analysis: Can we mix apples and oranges? *The American Journal of Gastroenterology*, 99(12), 2297-2301. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.40948.x>
- Richardson, M., Garner, P., & Donegan, S. (2019). Interpretation of subgroup analyses in systematic reviews: A tutorial. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 7(2), 192-198. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2018.05.005>
- Santos, E. J., & Cunha, M. (2013). Interpretação crítica dos resultados estatísticos de uma meta-análise: Estratégias metodológicas. *Millenium*, 44, 85-98.
- Santos, E. J., Ferreira, R. J., & Marques, A. A. (2016). How to perform and interpret a network meta-analysis for indirect and mixed comparisons: Key methodological strategies. *Revista de Enfermagem Referência*, 4(8), 133-140. <https://dx.doi.org/10.12707/RIV15055>
- Tufanaru, C., Munn, Z., Aromataris, E., Campbell, J., & Hopp, L. (2017). Systematic reviews of effectiveness. In E. Aromataris & Z. Munn (Eds.), *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual* (Chapter 3). The Joanna Briggs Institute.
- Tufanaru, C., Munn, Z., Stephenson, M., & Aromataris, E. (2015). Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. *International Journal of Evidence-Based Health*, 13(3), 196-207. <https://doi.org/10.1097/xe.0000000000000065>