

CE062 - Tópicos em Biometria

Silva, J.P; Taconeli, C.A.

08 de outubro, 2019

Meta-análise com Respostas Binárias

Introdução

As duas medidas de efeito mais usadas para respostas binárias são a *razão de chances* e o *risco relativo*. Além destas, outras podem ser usadas, como a *diferença de riscos* e a *diferença arco-seno*.

Considere a seguinte tabela para o estudo k , $k = 1, 2, \dots, K$:

Tabela 1: Add caption

| | Evento | Não evento | Tamanho |
|--------------|-------------|-------------|----------------------|
| Experimental | a_k | b_k | $n_{ek} = a_k + b_k$ |
| Controle | c_k | d_k | $n_{ck} = c_k + d_k$ |
| | $a_k + c_k$ | $b_k + d_k$ | n_k |

Introdução

Dado o número de pacientes nos dois grupos, $n_{ek} = a_k + b_k$ e $n_{ck} = c_k + d_k$, assumimos que:

- $a_k \sim \text{Binomial}(n_{ek}, p_{ek})$ e
- $c_k \sim \text{Binomial}(n_{ck}, p_{ck})$, em que p_{ek} e p_{ck} denotam a probabilidade de evento no grupo experimental e controle, respectivamente.

Estas probabilidades são estimadas como

$$\hat{p}_{ek} = a_k / (a_k + b_k) = a_k / n_{ek}$$

$$\hat{p}_{ck} = c_k / (c_k + d_k) = c_k / n_{ck}.$$

Razão de Chances

A razão de chances para o estudo k , ψ_k , é definida como a razão das chances do evento no grupo experimental e controle, isto é:

$$\psi_k = \frac{\left(\frac{p_{ek}}{1-p_{ek}} \right)}{\left(\frac{p_{ck}}{1-p_{ck}} \right)} = \frac{p_{ek}(1-p_{ck})}{p_{ck}(1-p_{ek})}.$$

A razão de chances para o estudo k é estimada por

$$\hat{\psi}_k = \frac{a_k d_k}{b_k c_k}.$$

Por causa da assimetria deste estimador, estimativas de efeito, erros padrões e intervalos de confiança são geralmente calculados usando *log*.

Razão de Chances

Temos a aproximação

$$\widehat{Var}(\log \hat{\psi}_k) = \frac{1}{a_k} + \frac{1}{b_k} + \frac{1}{c_k} + \frac{1}{d_k},$$

em que a aproximação melhora à medida que n_{ek} e n_{ck} crescem.

Um intervalo de confiança para a razão de chances é dado por

$$\exp \left(\log \hat{\psi}_k \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\widehat{Var}(\log \hat{\psi}_k)} \right).$$

Risco Relativo

O risco relativo ϕ_k é definido como a razão das probabilidades de evento

$$\phi_k = \frac{p_{ek}}{p_{ck}},$$

e pode ser estimado por

$$\hat{\phi}_k = \frac{\left(\frac{a_k}{a_k + b_k}\right)}{\left(\frac{c_k}{c_k + d_k}\right)},$$

com variância aproximada por

$$\widehat{Var}(\log \hat{\phi}_k) = \frac{1}{a_k} + \frac{1}{c_k} - \frac{1}{a_k + b_k} - \frac{1}{c_k + d_k}.$$

A aproximação melhora à medida que n_{ek} e n_{ck} crescem.

Exemplo 1

Greb et al. (2008) conduziram uma revisão sistemática para avaliar os efeitos de altas doses de quimioterapia com transplante autólogo de células tronco como parte do tratamento de adultos com linfoma não-Hodgkin agressivo.

A resposta primária foi o tempo de sobrevivência. A *remissão completa*, uma variável binária, foi uma das respostas secundárias.

Os autores usaram a razão de riscos como medida de efeito para a resposta binária e o modelo de efeitos fixos para combinação dos resultados.

Exemplo 1

```
data7 <- read.csv("http://www.imbi.uni-freiburg.de/lehre/lehrbuecher/meta-a-
data7
```

| | study | Ee | Ne | Ec | Nc |
|----|------------------|-----|-----|-----|-----|
| 1 | De Souza | 14 | 28 | 10 | 26 |
| 2 | Gianni | 46 | 48 | 35 | 50 |
| 3 | Gisselbrecht | 119 | 189 | 116 | 181 |
| 4 | Intragumtornchai | 10 | 23 | 9 | 25 |
| 5 | Kaiser | 110 | 158 | 97 | 154 |
| 6 | Kluin-Nelemans | 67 | 98 | 56 | 96 |
| 7 | Martelli 1996 | 3 | 22 | 4 | 27 |
| 8 | Martelli 2003 | 57 | 75 | 51 | 75 |
| 9 | Milpied | 74 | 98 | 56 | 99 |
| 10 | Rodriguez 2003 | 39 | 55 | 30 | 53 |
| 11 | Santini 1998 | 46 | 63 | 34 | 61 |
| 12 | Santini-2 | 80 | 117 | 71 | 106 |
| 13 | Verdonck | 25 | 38 | 26 | 35 |
| 14 | Vitolo | 35 | 60 | 46 | 66 |

Exemplo 1

```
# Probabilidade de evento no grupo experimental
summary(data7$Ee/data7$Ne)
```

| Min. | 1st Qu. | Median | Mean | 3rd Qu. | Max. |
|--------|---------|--------|--------|---------|--------|
| 0.1364 | 0.5949 | 0.6837 | 0.6370 | 0.7249 | 0.9583 |

```
# Probabilidade de evento no grupo controle
summary(data7$Ec/data7$Nc)
```

| Min. | 1st Qu. | Median | Mean | 3rd Qu. | Max. |
|--------|---------|--------|--------|---------|--------|
| 0.1481 | 0.5594 | 0.6066 | 0.5661 | 0.6775 | 0.7429 |

Na sequência vamos usar a função `metabin` para ilustrar o cálculo da razão de chances e risco relativo para o estudo Milpied.

Exemplo 1

```
library(meta)
metabin(Ee, Ne, Ec, Nc, sm="OR", method="I", data=data7,
        subset=study=="Milpied")
```

| OR | 95%-CI | z | p-value |
|--------|------------------|------|---------|
| 2.3676 | [1.2887; 4.3495] | 2.78 | 0.0055 |

Details:

- Inverse variance method

```
metabin(Ee, Ne, Ec, Nc, sm="RR", method="I", data=data7,
        subset=study=="Milpied")
```

| RR | 95%-CI | z | p-value |
|--------|------------------|------|---------|
| 1.3349 | [1.0862; 1.6406] | 2.75 | 0.0060 |

Details:

- Inverse variance method

Estimação com Dados Esparsos

Estimação com Dados Esparsos

Quando o número de eventos em um ou ambos os grupos é pequeno, as estimativas de razão de chances e risco relativo são não definidas.

Tais dados esparsos podem ocorrer se o tamanho amostral do estudo é pequeno, ou se o tamanho amostral é grande mas a probabilidade do evento é perto de zero ou um.

No contexto de revisões sistemáticas de ensaios clínicos aleatorizados, as duas situações são prováveis de acontecer.

Exemplo 2

Quan et al. (2000) conduziram uma revisão sistemática para avaliar se o benefício de tratar hipertensão em mulheres diferia entre as mais jovens e as mais velhas, ou entre mulheres brancas e afro-americanas.

Na revisão sistemática foi usada a razão de chances como medida de efeito.

A resposta primária foi a ocorrência de eventos cerebrovasculares, um evento raro.

Como ilustração, vamos considerar apenas o subgrupo de mulheres acima de 55 anos.

Exemplo 2

```
data8 <- read.csv("http://www.imbi.uni-freiburg.de/lehre/lehrbuecher/meta-a-  
data8
```

| | study | Ee | Ne | Ec | Nc |
|----|-------------|----|------|----|------|
| 1 | Australian | 0 | 300 | 1 | 295 |
| 2 | CASTEL | 7 | 232 | 8 | 192 |
| 3 | Coope | 3 | 297 | 6 | 314 |
| 4 | EWPHE | 17 | 287 | 21 | 299 |
| 5 | HDFP | 11 | 984 | 19 | 938 |
| 6 | MRC | 6 | 1858 | 5 | 1852 |
| 7 | MRC elderly | 18 | 1273 | 17 | 1287 |
| 8 | STOP | 1 | 510 | 10 | 509 |
| 9 | Shep | 8 | 1331 | 9 | 1359 |
| 10 | Shep Pilot | 2 | 279 | 1 | 70 |
| 11 | Syst-eur | 12 | 1618 | 12 | 1520 |

Exemplo 2

```
# Probabilidade de evento no grupo experimental
summary(data8$Ee/data7$Ne)
```

| Min. | 1st Qu. | Median | Mean | 3rd Qu. | Max. |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 0.00000 | 0.02100 | 0.06542 | 0.17185 | 0.17462 | 0.81818 |

```
# Probabilidade de evento no grupo controle
summary(data8$Ec/data7$Nc)
```

| Min. | 1st Qu. | Median | Mean | 3rd Qu. | Max. |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 0.009434 | 0.041867 | 0.107143 | 0.188961 | 0.187541 | 0.840000 |

Estimação com Dados Esparsos

A fim de proceder com a meta-análise, nós ou omitimos os estudos com contagens zero ou adicionamos um pequeno incremento em cada célula nas tabelas com entradas zero (*correção de continuidade*).

Uma proposta é adicionar 0.5 às contagens, para a qual obtemos

$$\hat{\psi}_k^{mod} = \frac{(a_k + 0.5)(d_k + 0.5)}{(b_k + 0.5)(c_k + 0.5)}$$

e

$$\widehat{Var}(\log \hat{\psi}_k^{mod}) = \frac{1}{a_k + 0.5} + \frac{1}{b_k + 0.5} + \frac{1}{c_k + 0.5} + \frac{1}{d_k + 0.5}.$$

Naturalmente, outros incrementos podem ser usados (como 0.01 ou 0.10) para avaliar a sensibilidade dos resultados.

Estimação com Dados Esparsos

Uma outra proposta utiliza um incremento específico por grupo, definido como

$$incr_e = \frac{n_e}{n_e + n_c} \quad \text{e} \quad incr_c = \frac{n_c}{n_e + n_c}.$$

Se os tamanhos amostrais forem iguais, o incremento vale 0.5 em ambos os grupos.

A ideia desta correção de continuidade é obter resultados menos viesados se os grupos são muito desbalanceados em relação ao tamanho amostral.

Exemplo 2 (estudo Australian)

```
metabin(Ee, Ne, Ec, Nc, sm="OR", method="I", data=data8,
        subset=study=="Australian")#incremento de 0.5
```

| OR | 95%-CI | z | p-value |
|--------|------------------|-------|---------|
| 0.3267 | [0.0133; 8.0515] | -0.68 | 0.4938 |

Details:

- Inverse variance method
- Continuity correction of 0.5 in studies with zero cell frequencies

```
metabin(Ee, Ne, Ec, Nc, sm="OR", method="I", data=data8,
        subset=study=="Australian",incr="TACC")#incr. dep. grupo
```

| OR | 95%-CI | z | p-value |
|--------|------------------|-------|---------|
| 0.3303 | [0.0135; 8.0698] | -0.68 | 0.4969 |

Details:

- Inverse variance method
- Treatment arm continuity correction in studies with zero cell frequencies

Estimação com Dados Esparsos

Similarmente, podemos calcular o risco relativo com dados esparsos. Por exemplo:

$$\hat{\phi}_k^{mod} = \frac{a_k + 0.5}{a_k + b_k + 0.5} \bigg/ \frac{c_k + 0.5}{c_k + d_k + 0.5},$$

com variância aproximada por

$$\widehat{Var}(\log \hat{\phi}_k^{mod}) = \frac{1}{a_k + 0.5} + \frac{1}{c_k + 0.5} - \frac{1}{a_k + b_k + 0.5} - \frac{1}{c_k + d_k + 0.5}.$$

Exemplo 2 (estudo Australian)

```
metabin(Ee, Ne, Ec, Nc, sm="RR", method="I", data=data8,
        subset=study=="Australian")#incremento de 0.5
```

| RR | 95%-CI | z | p-value |
|--------|------------------|-------|---------|
| 0.3278 | [0.0134; 8.0140] | -0.68 | 0.4940 |

Details:

- Inverse variance method
- Continuity correction of 0.5 in studies with zero cell frequencies
- Por padrão, a função metabin adiciona um incremento de 0.5 em estudos com contagem zero.
- Podemos usar o argumento addincr=TRUE para aplicar uma correção de continuidade a um estudo independente de contagens zero.

O Modelo de Efeitos Fixos

O Modelo de Efeitos Fixos

Para o modelo de efeitos fixos há três enfoques para estimação do efeito combinado do tratamento:

- método da variância inversa,
- método de Mantel–Haenszel, e
- método de Peto.

Enquanto o método da variância inversa pode ser usado para todas as medidas de efeito, o método de Mantel–Haenszel é adequado apenas para razão de chances, risco relativo e diferença de riscos, e o método de Peto é específico para razão de chances.

Veremos apenas o método da variância inversa.

O Modelo de Efeitos Fixos

Como discutido, o método da variância inversa é genérico.

É preciso apenas uma estimativa do efeito do tratamento e sua variância em cada estudo.

O método é aplicado na escala em que a distribuição dos estimadores é melhor aproximada pela distribuição normal, e então os resultados são transformados de volta, caso necessário.

O Modelo de Efeitos Fixos

A estimativa combinada de efeitos fixos é, portanto,

$$\hat{\theta}_F = \frac{\sum_{k=1}^K w_k \hat{\theta}_k}{\sum_{k=1}^K w_k}, \text{ com } Var(\hat{\theta}_F) = \left(\sum_{k=1}^K w_k \right)^{-1},$$

e pesos $w_k = \widehat{Var}(\hat{\theta}_k)^{-1}$.

Um intervalo de confiança aproximado é dado por

$$\hat{\theta}_F \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\widehat{Var}(\hat{\theta}_F)}.$$

Exemplo 1

```
mb1 <- metabin(Ee, Ne, Ec, Nc, sm="OR", method="I",
               data=data7, studlab=study, comb.random = FALSE)
print(summary(mb1), digits=2)
```

Number of studies combined: k = 14

| | OR | 95%-CI | z | p-value |
|--------------------|------|--------------|------|---------|
| Fixed effect model | 1.32 | [1.10; 1.59] | 2.97 | 0.0030 |

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.0897$; $H = 1.30$ [1.00; 1.78]; $I^2 = 41.0\%$ [0.0%; 68.6%]

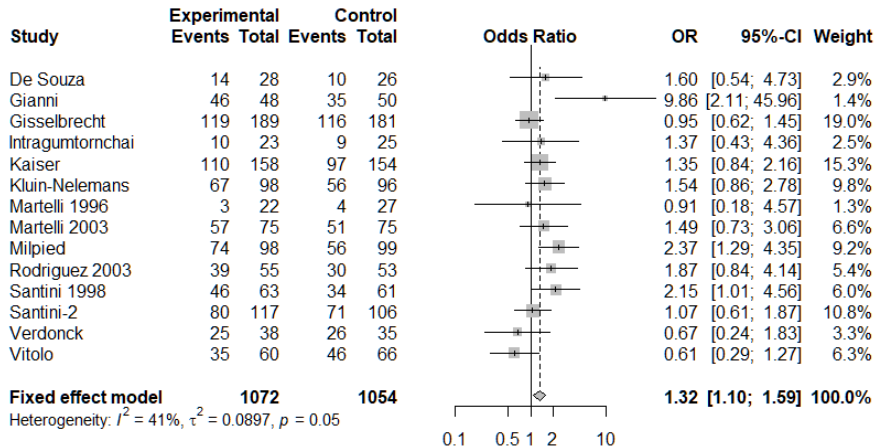
Test of heterogeneity:

| Q | d.f. | p-value |
|-------|------|---------|
| 22.03 | 13 | 0.0549 |

Details on meta-analytical method:

- Inverse variance method

Exemplo 1



Exemplo 2

```
mb2 <- metabin(Ee, Ne, Ec, Nc, sm="OR", method="I",
               data=data8, studlab=study, comb.random = FALSE)
print(summary(mb2), digits=2)
```

Number of studies combined: k = 11

| | OR | 95%-CI | z | p-value |
|--------------------|------|--------------|-------|---------|
| Fixed effect model | 0.78 | [0.58; 1.05] | -1.63 | 0.1026 |

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0$; $H = 1.00$ [1.00; 1.35]; $I^2 = 0.0\%$ [0.0%; 44.9%]

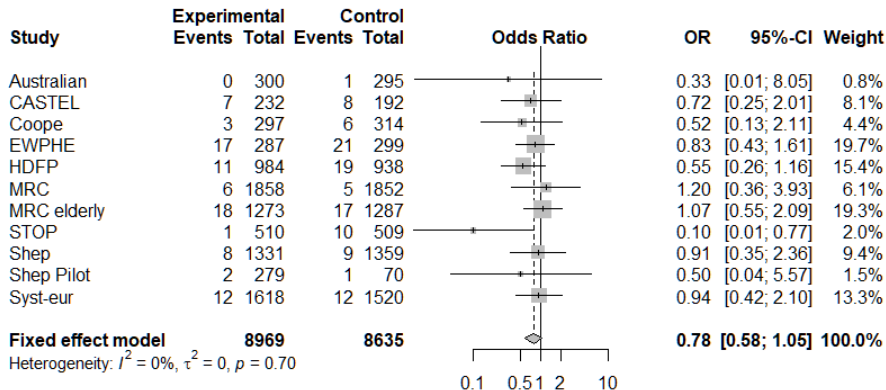
Test of heterogeneity:

| Q | d.f. | p-value |
|------|------|---------|
| 7.22 | 10 | 0.7041 |

Details on meta-analytical method:

- Inverse variance method
- Continuity correction of 0.5 in studies with zero cell frequencies

Exemplo 2



O Modelo de Efeitos Aleatórios

O Modelo de Efeitos Aleatórios

No modelo de efeitos aleatórios, a suposição de efeito de tratamento constante entre os estudos é relaxada ao se permitir que o efeito do tratamento tenha uma distribuição de probabilidade centrada no efeito combinado do tratamento.

Geralmente uma distribuição normal é assumida, resultando:

$$\hat{\theta}_k = \theta + u_k + \sigma_k \varepsilon_k, \quad \varepsilon_k \sim N(0, 1); \quad u_k \sim N(0, \tau^2),$$

em que u e ε são independentes.

A variância τ^2 descreve a heterogeneidade entre os resultados dos estudos individuais.

O Modelo de Efeitos Aleatórios

O método de *DerSimonian-Laird* é o mais usado para estimação da variância entre estudos τ^2 :

$$\hat{\tau}^2 = \frac{Q - (K - 1)}{\sum_{k=1}^K w_k - \frac{\sum_{k=1}^K w_k^2}{\sum_{k=1}^K w_k}},$$

em que Q , a estatística de heterogeneidade é calculada como $Q = \sum_{k=1}^K w_k (\hat{\theta}_k - \hat{\theta}_F)^2$ e $w_k = \widehat{Var}(\hat{\theta}_k)^{-1}$.

O estimador $\hat{\tau}^2$ é fixado em zero se $Q < (K - 1)$.

O Modelo de Efeitos Aleatórios

Usando o método de DerSimonian–Laird para estimar τ^2 , a estimativa combinada é dada por

$$\hat{\theta}_{DL} = \frac{\sum_{k=1}^K w_k^* \hat{\theta}_k}{\sum_{k=1}^K w_k^*},$$

com pesos $w_k^* = (\widehat{Var}(\hat{\theta}_k) + \hat{\tau}^2)^{-1}$.

A variância de $\hat{\theta}_{DL}$ é estimada por $(\sum_{k=1}^K w_k^*)^{-1}$ e um intervalo de confiança é dado por

$$\hat{\theta}_{DL} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\widehat{Var}(\hat{\theta}_{DL})}.$$

Se $\tau^2 = 0$, retornamos ao estimador da variância inversa visto no caso de efeitos fixos.

Exemplo 1

```
mb3 <- metabin(Ee, Ne, Ec, Nc, sm="OR", method="I",
               data=data7, studlab=study)
print(summary(mb3), digits=2)
```

Number of studies combined: k = 14

| | OR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|------|--------------|------|---------|
| Fixed effect model | 1.32 | [1.10; 1.59] | 2.97 | 0.0030 |
| Random effects model | 1.37 | [1.06; 1.77] | 2.39 | 0.0166 |

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.0897$; $H = 1.30$ [1.00; 1.78]; $I^2 = 41.0\%$ [0.0%; 68.6%]

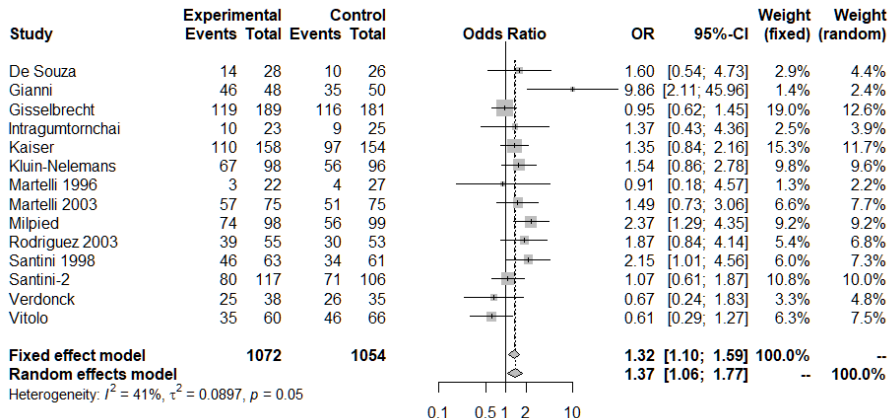
Test of heterogeneity:

| Q | d.f. | p-value |
|-------|------|---------|
| 22.03 | 13 | 0.0549 |

Details on meta-analytical method:

- Inverse variance method
- DerSimonian-Laird estimator for τ^2

Exemplo 1



Exemplo 2

```
mb4 <- metabin(Ee, Ne, Ec, Nc, sm="OR", method="I",
               data=data8, studlab=study)
print(summary(mb4), digits=2)
```

Number of studies combined: k = 11

| | OR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|------|--------------|-------|---------|
| Fixed effect model | 0.78 | [0.58; 1.05] | -1.63 | 0.1026 |
| Random effects model | 0.78 | [0.58; 1.05] | -1.63 | 0.1026 |

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0$; $H = 1.00$ [1.00; 1.35]; $I^2 = 0.0\%$ [0.0%; 44.9%]

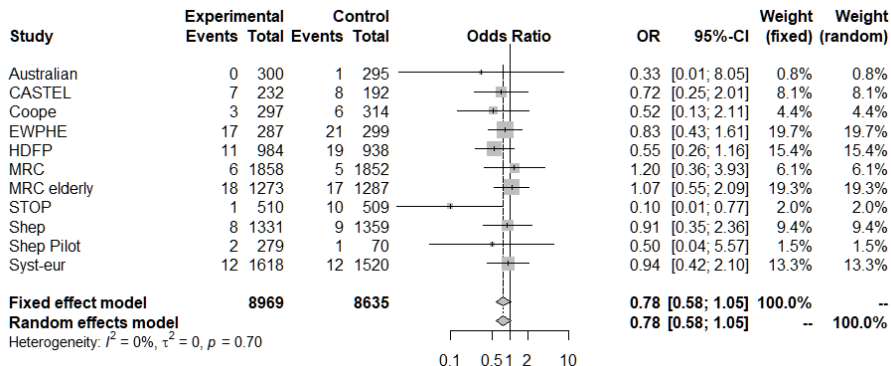
Test of heterogeneity:

| Q | d.f. | p-value |
|------|------|---------|
| 7.22 | 10 | 0.7041 |

Details on meta-analytical method:

- Inverse variance method
- DerSimonian-Laird estimator for τ^2

Exemplo 2



Meta-regressão

Meta-regressão

Anteriormente, vimos como realizar análise de subgrupos com uma covariável binária.

Meta-regressão é uma extensão para o caso de mais de uma covariável categórica ou contínua.

Considere o seguinte modelo de meta-regressão:

$$\hat{\theta}_k = \theta + \beta_1 x_{1k} + \dots + \beta_P x_{Pk} + u_k + \sigma_k \varepsilon_k, \quad \varepsilon_k \sim N(0, 1); \quad u_k \sim N(0, \tau^2),$$

com $k = 1, 2, \dots, K$ e termos de erro independentes u e ε .

Exemplo

Colditz et al. (1994) investigaram a efetividade geral da vacina Bacilo Calmette-Guérin (BCG) contra a tuberculose.

Além disso, covariáveis que potencialmente influenciam o efeito da vacina foram examinadas.

Usaremos uma covariável, a latitude geográfica absoluta (i.e. distância do equador), como exemplo.

Os dados (envolvendo 13 estudos) fazem parte do pacote metafor.

Exemplo

```
data(dat.colditz1994, package="metafor"); ?dat.colditz1994
data10 <- dat.colditz1994
data10
```

| | trial | author | year | tpos | tneg | cpos | cneg | ablat | alloc |
|----|-------|----------------------|------|------|-------|------|-------|-------|------------|
| 1 | 1 | Aronson | 1948 | 4 | 119 | 11 | 128 | 44 | random |
| 2 | 2 | Ferguson & Simes | 1949 | 6 | 300 | 29 | 274 | 55 | random |
| 3 | 3 | Rosenthal et al | 1960 | 3 | 228 | 11 | 209 | 42 | random |
| 4 | 4 | Hart & Sutherland | 1977 | 62 | 13536 | 248 | 12619 | 52 | random |
| 5 | 5 | Frimodt-Moller et al | 1973 | 33 | 5036 | 47 | 5761 | 13 | alternate |
| 6 | 6 | Stein & Aronson | 1953 | 180 | 1361 | 372 | 1079 | 44 | alternate |
| 7 | 7 | Vandiviere et al | 1973 | 8 | 2537 | 10 | 619 | 19 | random |
| 8 | 8 | TPT Madras | 1980 | 505 | 87886 | 499 | 87892 | 13 | random |
| 9 | 9 | Coetzee & Berjak | 1968 | 29 | 7470 | 45 | 7232 | 27 | random |
| 10 | 10 | Rosenthal et al | 1961 | 17 | 1699 | 65 | 1600 | 42 | systematic |
| 11 | 11 | Comstock et al | 1974 | 186 | 50448 | 141 | 27197 | 18 | systematic |
| 12 | 12 | Comstock & Webster | 1969 | 5 | 2493 | 3 | 2338 | 33 | systematic |
| 13 | 13 | Comstock et al | 1976 | 27 | 16886 | 29 | 17825 | 33 | systematic |

Exemplo

```
mh2 <- metabin(tpos, tpos+tneg, cpos, cpos+cneg,
               data=data10, studlab=paste(author, year))
summary(mh2)
```

Number of studies combined: k = 13

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|--------|----------|
| Fixed effect model | 0.6353 | [0.5881; 0.6862] | -11.53 | < 0.0001 |
| Random effects model | 0.4896 | [0.3448; 0.6952] | -3.99 | < 0.0001 |

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.3095$; $H = 3.57$ [2.93; 4.34]; $I^2 = 92.1\%$ [88.3%; 94.7%]

Test of heterogeneity:

| Q | d.f. | p-value |
|--------|------|----------|
| 152.57 | 12 | < 0.0001 |

Details on meta-analytical method:

- Mantel-Haenszel method
- DerSimonian-Laird estimator for τ^2

Exemplo

Vemos que existe bastante heterogeneidade entre os estudos.

O próximo passo é examinar se a latitude geográfica absoluta pode explicar, de alguma forma, a grande heterogeneidade.

```
table(data10$ablat)
```

```
13 18 19 27 33 42 44 52 55
 2  1  1  1  2  2  2  1  1
```

Então conduzimos uma meta-regressão com a covariável contínua `ablat`.

Exemplo

```
mh2.mr <- metareg(mh2, ablat); print(mh2.mr, digits=2)
```

Mixed-Effects Model (k = 13; tau² estimator: DL)

```
tau^2 (estimated amount of residual heterogeneity):      0.06 (SE = 0.05)
tau (square root of estimated tau^2 value):             0.25
I^2 (residual heterogeneity / unaccounted variability): 64.21%
H^2 (unaccounted variability / sampling variability):    2.79
R^2 (amount of heterogeneity accounted for):             79.50%
```

Test for Residual Heterogeneity:

QE(df = 11) = 30.73, p-val < .01

Test of Moderators (coefficient 2):

QM(df = 1) = 18.85, p-val < .01

Model Results:

| | estimate | se | zval | pval | ci.lb | ci.ub | |
|---------|----------|------|-------|------|-------|-------|-----|
| intrcpt | 0.26 | 0.23 | 1.12 | 0.26 | -0.20 | 0.71 | |
| ablat | -0.03 | 0.01 | -4.34 | <.01 | -0.04 | -0.02 | *** |

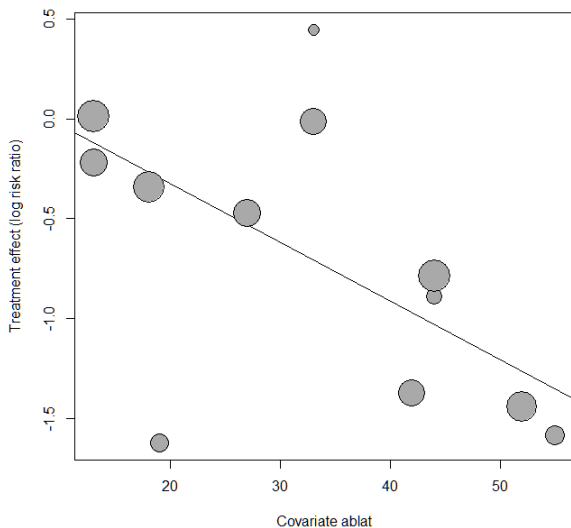
Exemplo

- A heterogeneidade residual cai de $Q = 152.57$ ($gl = 12$) para $Q = 30.73$ ($gl = 1$).
- O teste para heterogeneidade residual é altamente significativo, sugerindo que há mais moderados desconhecidos que impactam a efetividade da vacina.
- O teste para moderadores mostra grande influência da latitude na efetividade da vacina BCG, indicando que o efeito da latitude é altamente significativo: $Q = 18.85$ ($gl = 1$).

Exemplo

- O efeito estimado da vacinação BCG na linha do equador, i.e. latitude 0, é reportado na linha `intrcpt`.
- A influência da mudança de 1^0 na latitude absoluta na eficácia da vacina é dado na linha `ablat`.
- Estes resultados, relatados na escala log, nos mostram que o efeito da latitude é negativo, -0.03 , que se traduz numa redução mais acentuada de casos de tuberculose à medida que distanciamos do equador.
- A seguir, um *bubble plot* gerado pela função `bubble.metareg`.

Exemplo



Exemplo

O gráfico confirma que quanto maior é a latitude absoluta, maior é a efetividade da vacina BCG.

Notamos que o efeito do intercepto, i.e. o efeito da vacina no equador, envolve extrapolação para além dos dados disponíveis.

É mais natural centrar a covariável contínua em torno da sua média e conduzir a meta-regressão usando esta covariável centrada.

```
mean(data10$ablat)
```

```
[1] 33.46154
```

```
ablat.c <- with(data10, ablat - mean(ablat))  
mh2.mr.c <- metareg(mh2, ablat.c)
```


Exemplo

```
print(mh2.mr.c, digits=2)
```

Mixed-Effects Model (k = 13; tau² estimator: DL)

```
tau^2 (estimated amount of residual heterogeneity):      0.06 (SE = 0.05)
tau (square root of estimated tau^2 value):             0.25
I^2 (residual heterogeneity / unaccounted variability): 64.21%
H^2 (unaccounted variability / sampling variability):    2.79
R^2 (amount of heterogeneity accounted for):             79.50%
```

Test for Residual Heterogeneity:

QE(df = 11) = 30.73, p-val < .01

Test of Moderators (coefficient 2):

QM(df = 1) = 18.85, p-val < .01

Model Results:

| | estimate | se | zval | pval | ci.lb | ci.ub | |
|---------|----------|------|-------|------|-------|-------|-----|
| intrcpt | -0.72 | 0.10 | -7.09 | <.01 | -0.92 | -0.52 | *** |
| ablat.c | -0.03 | 0.01 | -4.34 | <.01 | -0.04 | -0.02 | *** |

Exemplo

Temos os mesmos resultados para os testes de heterogeneidade, teste de moderadores, efeito da latitude absoluta, e valores ajustados.

Contudo, a estimativa do intercepto e sua interpretação são diferentes.

Aqui, o intercepto corresponde ao efeito da vacina na latitude absoluta de 33.5^0 .

Como temos um log risco relativo, fazemos a transformação inversa para obtermos o risco relativo.

```
round(exp(coef(mh2.mr.c)["intrcpt"]), 2)
```

```
intrcpt  
0.49
```

Exemplo

A vacina na latitude absoluta de 33.5^0 resulta em uma redução dos casos positivos de tuberculose em torno de 50%.

Podemos também usar a função `metagen` para mostrar o risco relativo e seu correspondente intervalo de confiança.

```
TE.33.5 <- coef(mh2.mr.c)["intrcpt"]
seTE.33.5 <- sqrt(vcov(mh2.mr.c)["intrcpt", "intrcpt"])
print(metagen(TE.33.5, seTE.33.5, sm="RR"), digits=2)
```

| RR | 95%-CI | z | p-value |
|------|--------------|-------|----------|
| 0.49 | [0.40; 0.59] | -7.09 | < 0.0001 |

Details:

- Inverse variance method

Efeitos de Pequenos Estudos em Meta-análise

Efeitos de Pequenos Estudos

Efeitos de pequenos estudos é um termo genérico para o fenômeno que estudos menores às vezes mostram efeitos de tratamento diferentes, geralmente maiores, que estudos grandes.

Uma possível causa é o viés de publicação. Isso ocorre quando a chance de um estudo pequeno ser publicado aumenta se ele mostra um efeito grande.

Por exemplo, é provável que os autores submetam para publicação aqueles estudos com resultados “significativos” ou que os periódicos publiquem estudos pequenos se estes apresentem resultados “significativos”.

Nesta situação, os resultados de uma meta-análise podem ficar viesados.

Efeitos de Pequenos Estudos

Uma outra razão para efeitos de pequenos estudos é a divulgação seletiva da resposta mais favorável, o que é conhecido como *viés de seleção da resposta* ou *viés de relato da resposta*.

Outra possível causa é a heterogeneidade clínica entre estudos grandes e pequenos; p.ex., pacientes em estudos pequenos foram selecionados tal que se espera observar uma resposta favorável do tratamento experimental.

Há vários testes para efeitos de pequenos estudos, a maioria dos quais se baseia no gráfico de funil a ser discutido na sequência.

Exemplo

Moore et al. (1988) conduziram uma revisão sistemática de 37 ensaios clínicos aleatorizados sobre o efeito de anti-inflamatórios não-esteroidais tópicos (NSAIDS) na dor aguda.

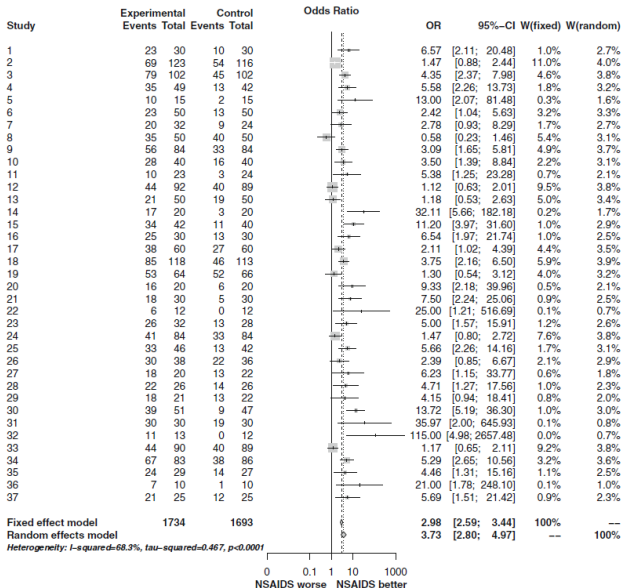
A principal resposta era o sucesso do tratamento, definido como uma redução na dor em pelo menos 50%.

```
data11 <- read.csv("http://www.imbi.uni-freiburg.de/lehre/lehrbueche
str(data11)
```

```
'data.frame':   37 obs. of  5 variables:
 $ study: int   1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ...
 $ Ee   : int   23 69 79 35 10 23 20 35 56 28 ...
 $ Ne   : int   30 123 102 49 15 50 32 50 84 40 ...
 $ Ec   : int   10 54 45 13 2 13 9 40 33 16 ...
 $ Nc   : int   30 116 102 42 15 50 24 50 84 40 ...
```

```
ms1 <- metabin(Ee, Ne, Ec, Nc, data=data11, sm="OR")
```

Exemplo



Exemplo

- As estimativas tanto do modelo de efeitos fixos como de efeitos aleatórios são ambas altamente significativas.
- A razão de chances estimada é menor que 1 (i.e. mostrando um efeito deletério de NSAIDS) em apenas um estudo.
- Em alguns estudos a razão de chances estimada é bastante grande, alcançando o extremo de 115.
- Vamos investigar a presença de viés de pequenos estudos.

Gráfico de Funil

Um gráfico de funil mostra os efeitos de tratamento em uma escala adequada (geralmente o eixo x) contra uma medida de sua precisão, geralmente o erro padrão, no eixo y (numa escala invertida).

Para a razão de chances, as coordenadas x_k e y_k do gráfico de funil são definidas como

$$x_k = \log(\hat{\psi}_k)$$

$$y_k = S.E.(\log \hat{\psi}_k).$$

Na ausência de efeitos de pequenos estudos, os efeitos de tratamento de estudos grandes e pequenos devem se distribuir em torno de um efeito comum de tratamento.

Ilustração

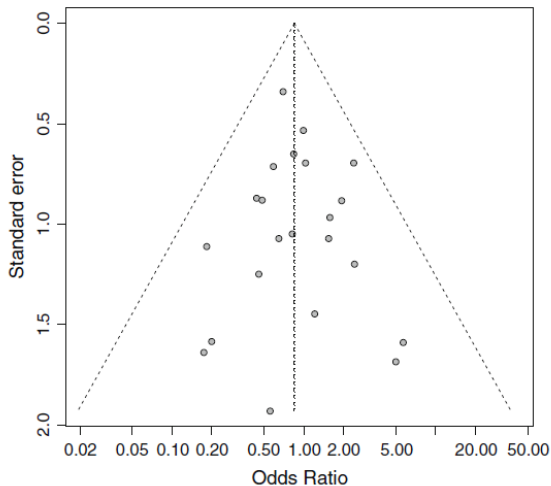


Figura 1: Dados fictícios de 25 estudos gerados de um modelo de efeitos fixos com razão de chances de 0.8.

Gráfico de Funil

Espera-se no gráfico de funil a base do triângulo simétrica em relação ao efeito médio do tratamento, com grande variabilidade para estudos pequenos e imprecisos (na base do gráfico), e pequena dispersão no topo.

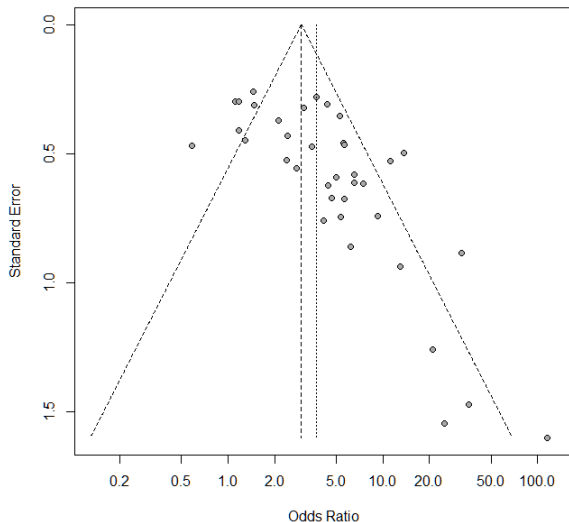
Se o gráfico de funil parecer assimétrico, isso pode ser por causa de efeitos de pequenos estudos.

Na presença de viés de seleção nós esperamos que estudos pequenos que tenham efeitos “errados” (isto é, desfavoráveis) provavelmente estarão ausentes, gerando viés na estimativa combinada da meta-análise.

Usamos a função `funnel` do pacote `meta`.

```
funnel(ms1)
```

Exemplo



Exemplo

- Círculos cheios representam as estimativas de efeito de tratamento (razão de chances) e suas precisões para cada estudo individual.
- Temos ainda a estimativa de efeitos fixos (linha vertical tracejada) com limites de confiança de 95% (linhas tracejadas diagonais) e a estimativa de efeitos aleatórios (linha pontilhada vertical).
- Como o intervalo de confiança é proporcional ao erro padrão, os limites resultam em linhas retas fazendo com que o gráfico seja idealmente um triângulo.
- Notamos um grande vão no canto inferior esquerdo, indicando que podem estar ausentes estudos pequenos com razões de chance próximas de um (resultados não decisivos ou desfavoráveis).

Gráfico de Funil Melhorado

Gráficos de funil melhorados foram propostos para ajudar a distinguir assimetria por viés de publicação daquela oriunda de outras razões.

Linhas de contorno representando níveis de significância estatística são adicionadas ao gráfico para indicar regiões onde um teste para efeito de tratamento é significativo.

Tal gráfico pode ser gerado pela função `funnel.meta` especificando os níveis pelo argumento `contour.levels`.

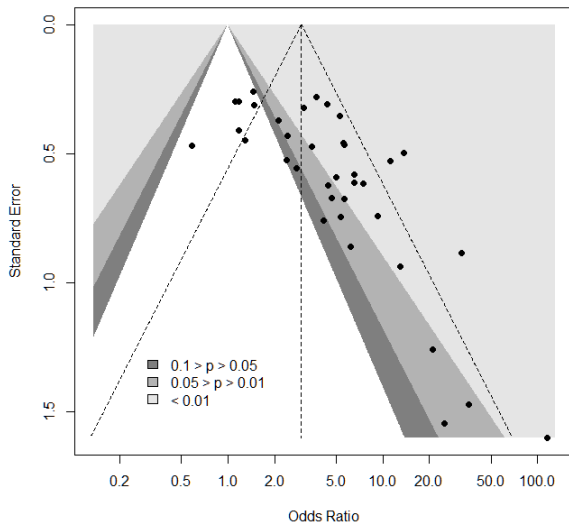
Por padrão (argumento `col.contour` ausente) são escolhidos tons de cinza para distinguir os níveis de significância estatística.

Exemplo

Podemos utilizar os seguintes comandos para produzirmos o gráfico

```
funnel(ms1, comb.random=FALSE, pch=16, contour=c(0.9, 0.95,  
          0.99), col.contour=c("gray50", "gray70", "gray90"))  
legend(0.25, 1.25, c("0.1 > p > 0.05", "0.05 > p > 0.01",  
          "< 0.01"), fill=c("gray50", "gray70", "gray90"),  
       bty="n")
```


Exemplo



Exemplo

A figura mostra claramente que quase todos os estudos menores têm resultados estatisticamente significativos, favorecendo NSAIDS, ou ao nível de 5% (cinza intermediário) ou ao nível de 1% (cinza mais claro).

Por outro lado, alguns dos estudos maiores (erro padrão menor que 0.5) mostram resultados não significativos (região branca).

Em resumo, esta meta-análise mostra um claro exemplo de assimetria, provavelmente devido ao viés de publicação.

Teste Clássico de Begg e Mazumdar

É um teste para viés de publicação em meta-análise, baseado na correlação entre os postos dos tamanhos de efeito e os postos de suas variâncias.

Para o caso de razão de chances, as quantidades são a variância de log razão de chances $\widehat{Var}(\hat{\theta}_k)$ e um efeito de tratamento padronizado,

$$s(\hat{\theta}_k) = (\hat{\theta}_k - \hat{\theta}_F) / \sqrt{\widehat{Var}(\hat{\theta}_k) - \widehat{Var}(\hat{\theta}_F)}.$$

Begg e Mazumdar utilizaram a correlação de Kendall, contudo, outros coeficientes como Spearman podem ser utilizados.

Teste Clássico de Begg e Mazumdar

Seja x o número de pares de estudos com efeitos padronizados e variâncias ranqueados na mesma ordem, i.e.

$$\left(s(\hat{\theta}_k) > s(\hat{\theta}_{k'}) \text{ e } \widehat{Var}(\log \hat{\theta}_k) > \widehat{Var}(\log \hat{\theta}_{k'}) \right)$$

ou

$$\left(s(\hat{\theta}_k) < s(\hat{\theta}_{k'}) \text{ e } \widehat{Var}(\log \hat{\theta}_k) < \widehat{Var}(\log \hat{\theta}_{k'}) \right),$$

para $k \neq k'$.

O número de pares ranqueados na direção oposta é denotado por y .

Teste Clássico de Begg e Mazumdar

A estatística de teste normalizada para o caso sem empates em $s(\hat{\theta}_k)$ e $\widehat{Var}(\log \hat{\theta}_k)$ é dada por

$$z = \frac{x - y}{\sqrt{K(K-1)(2k+5)/18}},$$

em que K é o número de estudos envolvidos na meta-análise.

No caso de empates, $s(\hat{\theta}_k) = s(\hat{\theta}_{k'})$ ou $\widehat{Var}(\log \hat{\theta}_k) = \widehat{Var}(\log \hat{\theta}_{k'})$, o erro padrão no denominador requer modificações.

Teste Clássico de Begg e Mazumdar

A estatística de teste z é assintoticamente distribuída de acordo com uma distribuição normal padrão sob a hipótese de ausência de viés na meta-análise.

A hipótese nula de ausência de viés é rejeitada ao nível de significância α se

$$|z| > z_{1-\alpha/2},$$

em que $z_{1-\alpha/2}$ denota o quantil $(1 - \alpha/2)$ da distribuição normal padrão.

O teste está disponível na função `metabias` do pacote `meta`, que traz ainda vários outros testes para assimetria.

Exemplo

```
metabias(ms1, method="Rank")
```

Rank correlation test of funnel plot asymmetry

data: ms1

$z = 3.5836$, $p\text{-value} = 0.0003389$

alternative hypothesis: asymmetry in funnel plot

sample estimates:

| ks | se.ks |
|-----------|----------|
| 274.00000 | 76.45914 |

A conclusão é em favor da hipótese alternativa, indicando acentuada assimetria no gráfico de funil.