

CE062 - Tópicos em Biometria

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

12 de setembro, 2019

Introdução

Introdução

O termo *meta-análise* foi introduzido pelo estatístico *Gene Glass* em 1976. Em suas palavras originais:

“Meta-analysis refers to the analysis of analyses. I use it to refer to the statistical analysis of a large collection of analysis results from individual studies for the purpose of integrating the findings.”

Atualmente, é uma técnica amplamente aceita para em várias áreas do conhecimento, como ciências sociais, medicina, educação, entre outras.

Como qualquer procedimento estatístico, a meta-análise tem suas forças e limitações.

Forças ou Vantagens

- *Resume uma campo de pesquisa*
- *Objetiva e transparente*: meta-análises são baseadas em critérios e procedimentos bem definidos, ao invés de interpretações subjetivas.
- *Robusta e replicável*: resultados de meta-análise frequentemente generalizam ao universo de possíveis achados na área.
- *Consolidação da pesquisa*: uma meta-análise pode servir para separar fatores relevantes daqueles menos relevantes.
- *Viés de publicação*: meta-análises permitem estimar viés de publicação na divulgação de estudos primários.

Limitações

- *Apples and oranges argument*: a meta-análise é criticada pela tendência de analistas misturarem estudos não compatíveis sem levar em conta as suas diferenças.
- *Garbage in, garbage out*: resultados de meta-análise dependem da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Passos Gerais para Conduzir uma Meta-análise

- 1 Estabelecer as hipóteses/questões de pesquisa.
- 2 Conduzir uma pesquisa sistemática.
- 3 Extrair informações em nível de estudo e gerar estatísticas.
 - a Dados para calcular medidas de efeito.
 - b Características em nível de estudo (variáveis moderadoras).
- 4 Agregar/eleger dentre as múltiplas (dependentes) medidas de efeito.

Passos Gerais para Conduzir uma Meta-análise

- 5 Analisar os dados:
 - a Testes para a medida resumo;
 - b Testes para heterogeneidade;
 - c Meta-regressão.
- 6 Realizar diagnóstico.
- 7 Relatar os achados.

Estratégias de Pesquisa Sistemática

As questões de pesquisa devem ser formuladas com precisão, já que estas questões afetarão todo o processo analítico.

Uma estratégia de revisão sistemática consiste majoritariamente de dois passos:

- definir os critérios de inclusão e exclusão, e
- selecionar os artigos.

Os critérios de inclusão e exclusão podem viciar os resultados da pesquisa. Assim, é bastante importante que tais critérios estejam bem explícitos.

Estratégias de Pesquisa Sistemática

A seleção dos estudos e extração dos dados é a porção mais demorada na condução de uma meta-análise.

O processo de seleção geralmente segue uma sequência estruturada de passos, detalhados em:

- *MARS Guidelines*:
<https://apastyle.apa.org/manual/related/JARS-MARS.pdf>
- *PRISMA Statement*:
<http://www.prisma-statement.org>

Os passos acima devem ser verificados por pelo menos dois pesquisadores a fim de garantir objetividade e precisão do processo de seleção dos estudos.

Estratégias de Pesquisa Sistemática

Há muitas *bases* que podem ser usadas para pesquisa numa meta-análise.

As mais populares para a área biomédica são: *PubMed (MEDLINE)*, *Embase*, *Web of Science (Science Citation Index)*, *Scopus*, *ClinicalTrials.gov* e *the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*.

Existem muitas outras bases disponíveis, algumas mais específicas determinadas áreas, como *BIOSIS Previews* (biologia), *PsycINFO* (psicologia), *LILACS* (literatura médica na América Latina e Carine) e *ERIC* (educação), para citar alguns.

O Protocolo de Pesquisa

O Protocolo de Pesquisa

O protocolo de pesquisa é o primeiro e mais importante passo na condução da meta-análise.

Em tal documento deve estar bem estabelecido qual é o objetivo do estudo. Por exemplo:

Objetivo: *Avaliar a evidência geral da efetividade de bloqueadores de canais de cálcio no tratamento da hipertensão leve a moderada.*¹

Neste objetivo a droga e a doença estão bem definidos.

¹Bloqueadores dos canais de cálcio ou antagonistas do cálcio são um grupo de fármacos utilizado no tratamento de algumas doenças cardiovasculares como taquiarritmia, angina de Prinzmetal e hipertensão.

O Protocolo de Pesquisa

Contudo, a busca na literatura por *hipertensão leve a moderada* pode levar a publicações que variam quanto ao que é considerado *leve a moderado*.

Assim, é preciso especificar:

- 1 O que significa *leve a moderado*. O que é considerado pressão normal tem mudado ao longo dos anos. Desta forma, a busca na literatura pode identificar estudos mais antigos em que a hipertensão leve a moderada inclui uma faixa de pressão sanguínea que é considerada normal em estudos mais recentes.
- 2 A medida de efetividade ou resposta (e como será avaliada).
- 3 O tipo de grupo controle.

O Protocolo de Pesquisa

- ④ Características do estudo tais como: (a) o tipo de desenho (paralelo, crossover), (b) o método de atribuição (e.g. balanceado com aleatorização), (c) outras medidas para evitar viés (e.g. estudo duplo-cego).
- ④ O tipo de paciente (e.g. faixa de idade, raça ou etnia, gênero, doenças concomitantes, etc).
- ④ Duração do acompanhamento.

Extração das informações dos estudos

As características dos estudos e dados relevantes para cálculo de medidas de efeito devem ser extraídas de cada um dos estudos incluídos.

Os dados extraídos devem ser checados de forma independente para avaliação do grau de concordância e confiabilidade a fim de diminuir potenciais vieses nos resultados da meta-análise.

Após a construção do banco de dados com os resumos e de medidas de confiabilidade serem obtidas, as análises estatísticas podem começar.

Medidas de Efeito para Variáveis Contínuas

Medidas de Efeito

Tipicamente uma meta-análise foca na comparação entre duas intervenções, que chamaremos de (grupo) *experimental* e *controle*.

Quando a resposta é contínua, frequentemente são relatados a média, desvio padrão e tamanho amostral para cada grupo.

Sejam $\hat{\mu}_{ek}$, s_{ek}^2 , n_{ek} e $\hat{\mu}_{ck}$, s_{ck}^2 , n_{ck} a média observada, desvio padrão e tamanho amostral para o estudo k , $k = 1, 2, \dots, K$.

Medidas de Efeito

Vamos considerar dois tipos de medidas de efeito para respostas contínuas: a *diferença média* e a *diferença média padronizada*.

A diferença média é tipicamente usada quando todos os estudos relatam a resposta na *mesma escala*.

A diferença média padronizada pode ser usada quando os estudos medem a resposta em *diferentes escalas*.

Diferença Média

Para o estudo k , a diferença média estimada é

$$\hat{\mu}_k = \hat{\mu}_{ek} - \hat{\mu}_{ck},$$

com variância estimada

$$\widehat{Var}(\hat{\mu}_k) = \frac{s_{ek}^2}{n_{ek}} + \frac{s_{ck}^2}{n_{ck}}.$$

Um intervalo de confiança (IC) aproximado para a diferença média é dado por

$$(\hat{\mu}_{ek} - \hat{\mu}_{ck}) \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{s_{ek}^2}{n_{ek}} + \frac{s_{ck}^2}{n_{ck}}},$$

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

Exemplo: Diferença Média

Spooner et. al (2002) reportam uma meta-análise comparando *Nedocromil sódico* (tratamento experimental) com *placebo* (controle) na prevenção da broncoconstrição induzida por exercícios².

A resposta é a queda máxima no volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV_1) durante o período de acompanhamento, expressa em porcentagem.

Para cada estudo, os valores de média, desvio padrão e tamanho amostral são relatados para ambos os grupos.

A medida de efeito é a diferença média entre os dois grupos.

²Obstrução transitória nas vias aéreas logo após o exercício vigoroso, sendo seus principais sintomas a falta de ar, a tosse e o chiado.

Exemplo: Diferença Média

```
data1 <- read.csv("http://www.imbi.uni-freiburg.de/lehre/lehrtb
                  as.is = TRUE)
str(data1)
```

```
'data.frame':   17 obs. of  8 variables:
 $ author: chr   "Boner" "Boner" "Chudry" "Comis" ...
 $ year  : chr   "1988" "1989" "1987" "1993" ...
 $ Ne    : int   13 20 12 12 17 8 13 12 12 12 ...
 $ Me    : num   13.5 15.7 21.3 14.5 14.4 ...
 $ Se    : num   13.8 13.1 13.1 12.2 11.1 ...
 $ Nc    : int   13 20 12 12 17 8 13 12 12 12 ...
 $ Mc    : num   20.8 22.7 39.7 31.3 27.4 ...
 $ Sc    : num   21.5 16.5 12.9 15.1 17.3 ...
```

Exemplo: Diferença Média

data1

	author	year	Ne	Me	Se	Nc	Mc	Sc
1	Boner	1988	13	13.54	13.85	13	20.77	21.46
2	Boner	1989	20	15.70	13.10	20	22.70	16.47
3	Chudry	1987	12	21.30	13.10	12	39.70	12.90
4	Comis	1993	12	14.50	12.20	12	31.30	15.10
5	DeBenedictis	1994a	17	14.40	11.10	17	27.40	17.30
6	DeBenedictis	1994b	8	14.80	18.60	8	31.40	20.60
7	DeBenedictis	1995	13	15.70	16.80	13	29.60	18.90
8	Debelic	1986	12	29.83	15.95	12	48.08	15.08
9	Henriksen	1988	12	17.50	13.10	12	47.20	16.47
10	Konig	1987	12	12.00	14.60	12	26.20	12.30
11	Morton	1992	16	15.83	13.43	16	38.36	18.01
12	Novembre	1994f	24	15.42	8.35	24	28.46	13.84
13	Novembre	1994s	19	11.00	12.40	19	26.10	14.90
14	Oseid	1995	20	14.10	9.50	20	28.90	18.00
15	Roberts	1985	9	18.90	17.70	9	38.90	18.90
16	Shaw	1985	8	10.27	7.02	8	34.43	10.96
17	Todaro	1993	13	10.10	8.90	13	23.50	4.00

Exemplo: Diferença Média

Para o estudo 1 (Boner 1988), por exemplo, a diferença média e o respectivo IC95% são:

```
MD <- with(data1[1,], Me - Mc)
seMD <- with(data1[1,], sqrt(Se^2/Ne + Sc^2/Nc))
round(c(MD, MD + c(-1,1) * qnorm(1-(0.05/2)) * seMD), 2)
```

```
[1] -7.23 -21.11 6.65
```

Podemos fazer uso do pacote meta para obtermos as quantidades desejadas:

```
with(data1[1, ], meta::metacont(Ne, Me, Se, Nc, Mc, Sc))
```

MD	95%-CI	z	p-value
-7.2300	[-21.1141; 6.6541]	-1.02	0.3074

Details:

- Inverse variance method

Exemplo: Diferença Média

Note na saída que foi usado o *método da invariância inversa*, que é o método de meta-análise. Para um único estudo, os resultados coincidem com as expressões mostradas anteriormente.

Uma forma equivalente de obter o resultado acima é fazendo:

```
meta::metacont(Ne, Me, Se, Nc, Mc, Sc, data=data1, subset=1)
```

MD	95%-CI	z	p-value
-7.2300	[-21.1141; 6.6541]	-1.02	0.3074

Details:

- Inverse variance method

Diferença Média Padronizada

Em muitos cenários, diferentes estudos usam diferentes escalas para a variável resposta. Por exemplo, diferentes escalas de depressão ou de qualidade de vida.

Em tais casos nós não podemos combinar as estimativas diretamente: precisar calcular uma medida adimensional e usá-la para a combinação.

Uma medida muito popular é a diferença média padronizada. O pacote meta usa uma versão chamada *Hedge's g* que é baseada na variância amostral combinada.

Diferença Média Padronizada

Para o estudo k , esta medida é dada por

$$\hat{g}_k = \left(1 - \frac{3}{4n_k - 9}\right) \frac{\hat{\mu}_{ek} - \hat{\mu}_{ck}}{\sqrt{((n_{ek} - 1)s_{ek}^2 + (n_{ck} - 1)s_{ck}^2)/(n_k - 2)}},$$

em que $n_k = n_{ek} + n_{ck}$, e o fator $1 - 3/(4n_k - 9)$ é uma correção para o viés no erro padrão estimado.

A variância de \hat{g}_k é calculada como:

$$\widehat{Var}(\hat{g}_k) = \frac{n_k}{n_{ek} n_{ck}} + \frac{\hat{g}_k^2}{2(n_k - 3.94)}.$$

Um intervalo de confiança pode ser calculado por

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

Exemplo: Diferença Média Padronizada

Furukawa et al. (2003) conduziu uma revisão sistemática comparando antidepressivo tricíclico em baixa dosagem com placebo para o tratamento de depressão.

Os autores reportaram o efeito na presença/ausência de depressão e na severidade da depressão, medida que usaremos aqui.

Infelizmente, diferentes estudos usaram diferentes escores para avaliar a severidade da depressão: alguns estudos usaram alguma versão da *Escala de Depressão de Hamilton* enquanto outros usaram a *Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg*.

Exemplo: Diferença Média Padronizada

```
data2 <- read.csv("http://www.imbi.uni-freiburg.de/lehre/lehrtb
                  as.is = TRUE)
str(data2)
```

```
'data.frame':   17 obs. of  7 variables:
 $ author: chr   "Blashki(75%150)" "Hormazabal(86)" "Jacobson(7
 $ Ne     : int   13 17 10 7 73 26 17 11 105 22 ...
 $ Me     : num   6.4 11 17.5 12.3 15.7 8.5 25.5 6.2 -8.1 13.4 ...
 $ Se     : num   5.4 8.2 8.8 9.9 10.6 11 24 7.6 3.9 2.3 ...
 $ Nc     : int   18 16 6 7 73 28 10 10 46 19 ...
 $ Mc     : num   11.4 19 23 20 18.7 14.5 53.2 10 -8.5 19.7 ...
 $ Sc     : num   9.6 8.2 8.8 10.5 10.6 11 11.2 7.6 5.2 1.3 ...
```

Exemplo: Diferença Média Padronizada

data2

	author	Ne	Me	Se	Nc	Mc	Sc
1	Blashki(75%150)	13	6.40	5.40	18	11.40	9.60
2	Hormazabal(86)	17	11.00	8.20	16	19.00	8.20
3	Jacobson(75-100)	10	17.50	8.80	6	23.00	8.80
4	Jenkins(75)	7	12.30	9.90	7	20.00	10.50
5	Lecrubier(100)	73	15.70	10.60	73	18.70	10.60
6	Murphy(100)	26	8.50	11.00	28	14.50	11.00
7	Nandi(97)	17	25.50	24.00	10	53.20	11.20
8	Petracca(100)	11	6.20	7.60	10	10.00	7.60
9	Philipp(100)	105	-8.10	3.90	46	-8.50	5.20
10	Rampello(100)	22	13.40	2.30	19	19.70	1.30
11	Reifler(83)	13	12.50	7.60	15	12.50	7.60
12	Rickels(70)	29	1.99	0.77	39	2.54	0.77
13	Robertson(75)	13	11.00	8.20	13	15.00	8.20
14	Rouillon(98)	78	15.80	6.80	71	17.10	7.20
15	Tan(70)	23	-8.50	8.60	23	-8.30	6.00
16	Tetreault(50-100)	11	51.90	18.50	11	74.30	18.50
17	Thompson(75)	11	8.00	8.10	18	10.00	9.70

Exemplo: Diferença Média Padronizada

As grandes diferenças nas médias e desvio padrão dentro de cada grupo são típicas do que ocorre quando diferentes estudos usam diferentes medidas para a resposta.

Para o estudo 1 (Blashki), por exemplo, a diferença média padronizada e seu IC95% podem ser calculados como

```
N <- with(data2[1,], Ne + Nc)
SMD <- with(data2[1,], (1-3/(4*N-9))*(Me - Mc)/
                    sqrt(((Ne-1)*Se^2 + (Nc-1)*Sc^2)/(N-2)))
seSMD <- with(data2[1,], sqrt(N/(Ne*Nc)+SMD^2/(2*(N-3.94))))
round(c(SMD, SMD + c(-1,1) * qnorm(1-(0.05/2)) * seSMD), 2)
```

```
[1] -0.60 -1.33  0.13
```

Exemplo: Diferença Média Padronizada

Podemos obter o mesmo resultado usando a função `metacont` com argumento `sm="SMD"`

```
meta::metacont(Ne, Me, Se, Nc, Mc, Sc, sm="SMD", data=data2,
               subset=1)
```

SMD	95%-CI	z	p-value
-0.5990	[-1.3300; 0.1320]	-1.61	0.1083

Details:

- Inverse variance method
- Hedges' g (bias corrected standardised mean difference)

O Modelo de Efeitos Fixos

O Modelo de Efeitos Fixos

O modelo de efeitos fixos assume que os efeitos estimados dos estudos em uma meta-análise provêm de uma população homogênea.

A fim de calcular uma estimativa geral, nós ponderamos as estimativas de cada estudo, levando em conta o fato de que algumas estimativas são mais precisas que outras.

Mais formalmente, seja $k = 1, 2, \dots, K$ o índice do estudo, $\hat{\theta}_k$ o efeito da intervenção no estudo k , e θ o efeito da intervenção na população, o qual desejamos estimar.

Denote ainda por $\hat{\sigma}_k^2$ a estimativa de $Var(\hat{\theta}_k)$.

O Modelo de Efeitos Fixos

O modelo de efeitos fixos é

$$\hat{\theta}_k = \theta + \sigma_k \varepsilon_k, \quad \varepsilon_k \sim N(0, 1).$$

Denote por $\hat{\theta}_F$ a estimativa de θ . Dados $(\hat{\theta}_k, \hat{\sigma}_k)$, $k = 1, 2, \dots, K$, o estimador de máxima verossimilhança sob o modelo acima é

$$\hat{\theta}_F = \frac{\sum_{k=1}^K \hat{\theta}_k / \hat{\sigma}_k^2}{\sum_{k=1}^K 1 / \hat{\sigma}_k^2} = \frac{\sum_{k=1}^K w_k \hat{\theta}_k}{\sum_{k=1}^K w_k}.$$

Temos que $\hat{\theta}_F$ é uma média ponderada das estimativas individuais $\hat{\theta}_k$ com pesos $w_k = 1/\hat{\sigma}_k^2$. O método é chamado de *método da variância inversa*.

O Modelo de Efeitos Fixos

A variância de $\hat{\theta}_F$ é estimada por

$$\widehat{Var}(\hat{\theta}_F) = \frac{1}{\sum_{k=1}^K w_k}.$$

Um IC para $\hat{\theta}_F$ pode ser calculado por

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

Um teste para o efeito geral do tratamento pode ser construído usando $\hat{\theta}_F / \sqrt{\widehat{Var}(\hat{\theta}_F)}$ como estatística de teste.

Exemplo: Diferença Média

A estimativa de efeitos fixos $\hat{\theta}_F$ e seu IC para os dados de broncoconstrição podem ser calculados fazendo:

```
library(meta)
# 1. Diferença média, variância e pesos
MD <- with(data1, Me - Mc)
varMD <- with(data1, Se^2/Ne + Sc^2/Nc)
weight <- 1/varMD
# 2. Estimador de variância inversa
round(weighted.mean(MD, weight), 4)
```

```
[1] -15.514
```

```
# 3. Variância
round(1/sum(weight), 4)
```

```
[1] 1.4126
```

Exemplo: Diferença Média

```
m <- metacont(Ne, Me, Se, Nc, Mc, Sc, studlab=paste(author, year), data=data1, comb.random = FALSE); m
```

	MD	95%-CI	%W(fixed)
Boner 1988	-7.2300	[-21.1141; 6.6541]	2.8
Boner 1989	-7.0000	[-16.2230; 2.2230]	6.4
Chudry 1987	-18.4000	[-28.8023; -7.9977]	5.0
Comis 1993	-16.8000	[-27.7835; -5.8165]	4.5
DeBenedictis 1994a	-13.0000	[-22.7710; -3.2290]	5.7
DeBenedictis 1994b	-16.6000	[-35.8326; 2.6326]	1.5
DeBenedictis 1995	-13.9000	[-27.6461; -0.1539]	2.9
Debelic 1986	-18.2500	[-30.6692; -5.8308]	3.5
Henriksen 1988	-29.7000	[-41.6068; -17.7932]	3.8
Konig 1987	-14.2000	[-25.0013; -3.3987]	4.7
Morton 1992	-22.5300	[-33.5382; -11.5218]	4.5
Novembre 1994f	-13.0400	[-19.5067; -6.5733]	13.0
Novembre 1994s	-15.1000	[-23.8163; -6.3837]	7.1
Oseid 1995	-14.8000	[-23.7200; -5.8800]	6.8
Roberts 1985	-20.0000	[-36.9171; -3.0829]	1.9
Shaw 1985	-24.1600	[-33.1791; -15.1409]	6.7
Todaro 1993	-13.4000	[-18.7042; -8.0958]	19.3

Number of studies combined: k = 17

	MD	95%-CI	z	p-value
Fixed effect model	-15.5140	[-17.8435; -13.1845]	-13.05	< 0.0001

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 2.4374$; $H = 1.05$ [1.00; 1.35]; $I^2 = 8.9\%$ [0.0%; 45.3%]

Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p-value
17.57	16	0.3496

Exemplo: Diferença Média

- A saída da função `metacont` mostra uma tabela com os 17 estudos incluídos: para cada estudo, são mostrados a diferença média (MD) e seu IC de 95%, além dos pesos usados para o modelo de efeitos fixos.
- Os resultados combinados para o modelo de efeitos fixos são dados juntamente com o IC 95%, estatística z e p -valor. Há diferença significativa entre os grupos.
- A heterogeneidade é quantificada por τ^2 (variância entre estudos), estatísticas H e I^2 , e testada pela estatística Q . Não há muita variabilidade neste exemplo.

Exemplo: Diferença Média

O peso do estudo 1 (Boner 1988) é dado pelo inverso de sua variância:

$$1 / \left(\frac{13.85^2}{13} + \frac{21.46^2}{13} \right) = 1/50.181 = 0.0199.$$

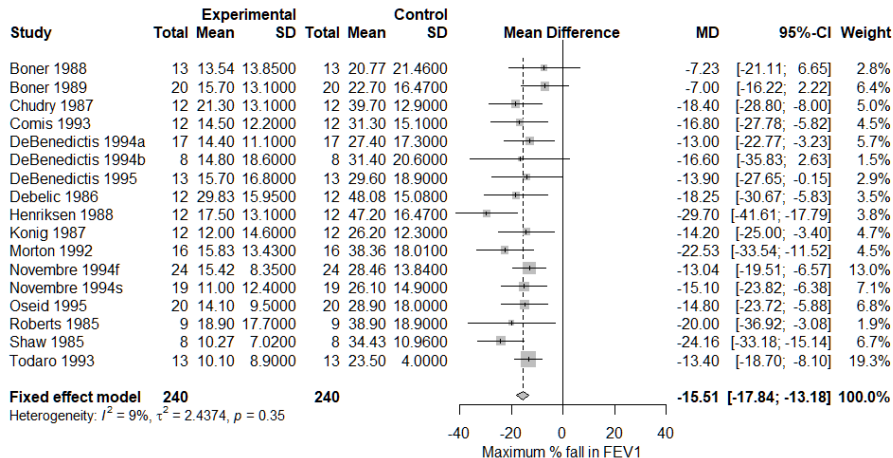
O peso percentual é dado por

$$100 \frac{w_1}{\sum_{i=1}^{17} w_i} = 0.0199/0.708 = 2.82\%.$$

A figura a seguir (*forest plot*) é uma representação típica dos resultados de uma meta-análise:

```
forest(m, xlab="Maximum % fall in FEV1")
```

Exemplo: Diferença Média



Exemplo: Diferença Média Padronizada

Para a diferença média padronizada, temos

1. Diferença média padronizada, variância e pesos

```
N <- with(data2, Ne + Nc)
```

```
SMD <- with(data2, (1 - 3/(4 * N - 9)) * (Me - Mc) /  
sqrt(((Ne - 1) * Se^2 + (Nc - 1) * Sc^2)/(N - 2)))
```

```
varSMD <- with(data2, N/(Ne * Nc) + SMD^2/(2 * (N - 3.94)))
```

```
weight <- 1/varSMD
```

2. Estimador de variância inversa

```
round(weighted.mean(SMD, weight), 4)
```

```
[1] -0.3915
```

3. Variância

```
round(1/sum(weight), 4)
```

```
[1] 0.0049
```

Exemplo: Diferença Média Padronizada

```
m2 <- metacont(Ne, Me, Se, Nc, Mc, Sc, sm="SMD", data=data2,
               studlab=author, comb.random=FALSE); summary(m2)
```

Number of studies combined: k = 17

	SMD	95%-CI	z	p-value
Fixed effect model	-0.3915	[-0.5283; -0.2548]	-5.61	< 0.0001

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.2309$; $H = 1.91$ [1.50; 2.43]; $I^2 = 72.5\%$ [55.4%; 83.1%]

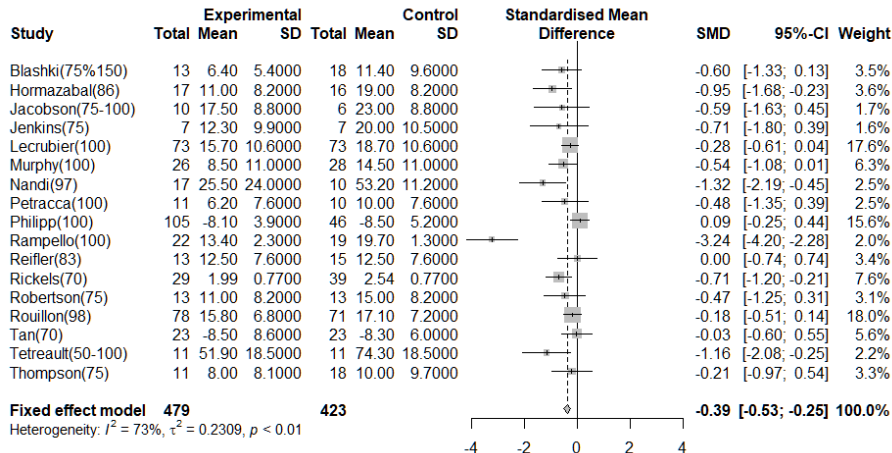
Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p-value
58.27	16	< 0.0001

Details on meta-analytical method:

- Inverse variance method
- Hedges' g (bias corrected standardised mean difference)

Exemplo: Diferença Média Padronizada



O Modelo de Efeitos Aleatórios

O Modelo de Efeitos Aleatórios

O modelo de efeitos aleatórios leva em conta o fato de que as estimativas de efeito $\hat{\theta}_k$ são mais variáveis do que se assume no modelo de efeitos fixos.

O modelo considera que os estudos incluídos na análise são uma amostra de um universo maior de estudos que poderiam ser considerados.

Os resultados são generalizáveis para além do conjunto de estudos incluídos e podem ser usados para inferir o que seria provável acontecer se um novo estudo fosse considerado.

O Modelo de Efeitos Aleatórios

Sob o modelo de efeitos aleatórios,

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

em que u e ε são independentes.

O modelo de efeitos fixos é um caso particular quando $\tau^2 = 0$.

Diferente do modelo de efeitos fixos que assume um *efeito comum* entre os estudos, no modelo de efeitos aleatórios, *o verdadeiro efeito pode variar de estudo para estudo*.

O Modelo de Efeitos Aleatórios

Por exemplo, o tamanho do efeito pode ser maior (ou menor) em estudos nos quais os participantes são mais velhos, ou mais instruídos, ou mais saudáveis, ou quando alguma variante mais intensiva da intervenção foi usada, etc.

Assim, haveria diferentes efeitos para os diferentes estudos. Se fosse possível realizar uma série infinita de estudos (nos mesmos critérios de inclusão das nossas análises), os verdadeiros efeitos para estes estudos estariam distribuídos em torno de alguma média.

Assume-se que os efeitos nos estudos que de fato foram realizados representam uma amostra aleatória destes efeitos.

O Modelo de Efeitos Aleatórios

Comparado com o modelo de efeitos fixos, o cálculo de uma estatística de efeito geral leva mais em conta as estimativas de efeito de estudos menores.

Vários autores argumentam que, dado que estudos pequenos são mais suscetíveis a viés, a estimativa de efeitos fixos é (quase) sempre preferível.

Por outro lado, muitos autores consideram o modelo de efeitos aleatórios preferível porque a maioria das meta-análises incluem estudos que não são idênticos em seus métodos e/ou características amostrais.

Por conta dessas diferenças a meta-análise deveria ser realizada de acordo com um procedimento de efeitos aleatórios.

O Modelo de Efeitos Aleatórios

Sob o modelo de efeitos aleatórios há várias opções para estimação de θ , $Var(\hat{\theta})$ e τ^2 .

O método de *máxima verossimilhança* é atrativo mas as estimativas resultantes de variância são subestimadas se o número de estudos é pequeno.

Isso levou à difusão do uso da estimativa do *método de momentos* proposta por *DerSimonian e Laird*, a qual é atrativa por poder ser calculada quando a resposta é discreta, situação em que a estimação por máxima verossimilhança é menos direta.

O Modelo de Efeitos Aleatórios

Defina

$$Q = \sum_{k=1}^K w_k (\hat{\theta}_k - \hat{\theta}_F)^2,$$

a soma ponderada de quadrados em torno da estimativa de efeitos fixos com $w_k = 1/\hat{\sigma}_k^2$.

Esta medida é comumente chamada de *estatística de teste de homogeneidade* ou *estatística de heterogeneidade*.

Defina

$$S = \sum_{k=1}^K w_k - \frac{\sum_{k=1}^K w_k^2}{\sum_{k=1}^K w_k}.$$

O Modelo de Efeitos Aleatórios

Se $Q < (K - 1)$, então $\hat{\tau}^2$ é fixado em 0 e a estimativa de efeitos aleatórios $\hat{\theta}_R$ é igual à estimativa de efeitos fixos $\hat{\theta}_F$.

Caso contrário, o estimador *DerSimonian–Laird* da variância entre estudos é definido por

$$\hat{\tau}^2 = \frac{Q - (K - 1)}{S}.$$

Defina os pesos $w_k^* = 1/(\hat{\sigma}_k^2 + \hat{\tau}^2)$. A estimativa de efeitos aleatórios é dada por

$$\hat{\theta}_R = \frac{\sum_{k=1}^K w_k^* \hat{\theta}_k}{\sum_{k=1}^K w_k^*}.$$

O Modelo de Efeitos Aleatórios

A variância é estimada por

$$\widehat{Var}(\hat{\theta}_R) = \frac{1}{\sum_{k=1}^K w_k^*}.$$

O estimador $\hat{\theta}_R$ é uma média ponderada das estimativas de efeito $\hat{\theta}_k$ com pesos $w_k^* = 1/(\hat{\sigma}_k^2 + \hat{\tau}^2)$.

Este método também é frequentemente chamado de *método da variância inversa*.

O Modelo de Efeitos Aleatórios

Um IC para $\hat{\theta}_R$ pode ser calculado por

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

Um teste para o efeito geral do tratamento pode ser construído usando $\hat{\theta}_R / \sqrt{\widehat{Var}(\hat{\theta}_R)}$ como estatística de teste.

O método usado para estimar a variância entre estudos τ^2 pode ter grande impacto na ponderação dos estudos.

Além do método de DerSimonian–Laird vários outros foram propostos na literatura.

Exemplo: Diferença Média

```
m3 <- metacont(Ne, Me, Se, Nc, Mc, Sc, studlab=paste(author, year), data=data1, comb.fixed = FALSE); m3
```

	MD	95%-CI	%W(random)
Boner 1988	-7.2300	[-21.1141; 6.6541]	3.1
Boner 1989	-7.0000	[-16.2230; 2.2230]	6.6
Chudry 1987	-18.4000	[-28.8023; -7.9977]	5.3
Comis 1993	-16.8000	[-27.7835; -5.8165]	4.8
DeBenedictis 1994a	-13.0000	[-22.7710; -3.2290]	5.9
DeBenedictis 1994b	-16.6000	[-35.8326; 2.6326]	1.6
DeBenedictis 1995	-13.9000	[-27.6461; -0.1539]	3.1
Debelic 1986	-18.2500	[-30.6692; -5.8308]	3.8
Henriksen 1988	-29.7000	[-41.6068; -17.7932]	4.1
Konig 1987	-14.2000	[-25.0013; -3.3987]	4.9
Morton 1992	-22.5300	[-33.5382; -11.5218]	4.8
Novembre 1994f	-13.0400	[-19.5067; -6.5733]	12.1
Novembre 1994s	-15.1000	[-23.8163; -6.3837]	7.3
Oseid 1995	-14.8000	[-23.7200; -5.8800]	7.0
Roberts 1985	-20.0000	[-36.9171; -3.0829]	2.1
Shaw 1985	-24.1600	[-33.1791; -15.1409]	6.9
Todaro 1993	-13.4000	[-18.7042; -8.0958]	16.6

Number of studies combined: k = 17

	MD	95%-CI	z	p-value
Random effects model	-15.6436	[-18.1369; -13.1502]	-12.30	< 0.0001

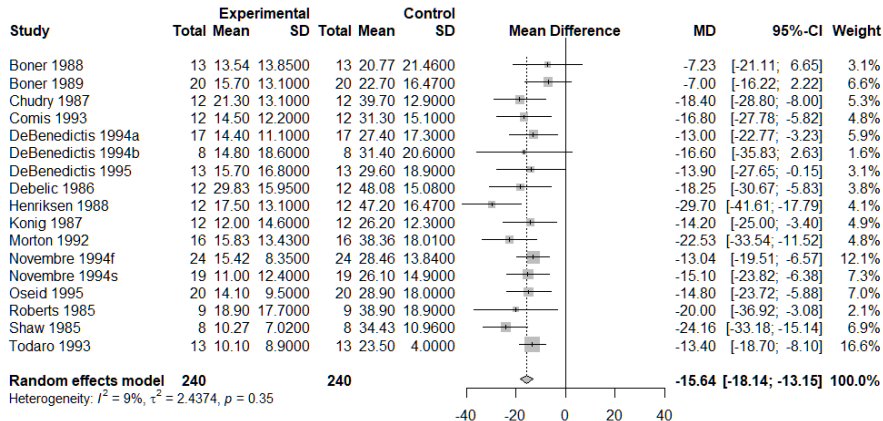
Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 2.4374$; $H = 1.05$ [1.00; 1.35]; $I^2 = 8.9\%$ [0.0%; 45.3%]

Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p-value
17.57	16	0.3496

Exemplo: Diferença Média



Exemplo: Diferença Média Padronizada

```
m4 <- metacont(Ne, Me, Se, Nc, Mc, Sc, sm="SMD", data=data2,
               studlab=author, comb.fixed=FALSE); summary(m4)
```

Number of studies combined: k = 17

	SMD	95%-CI	z	p-value
Random effects model	-0.5858	[-0.8703; -0.3013]	-4.04	< 0.0001

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.2309$; $H = 1.91$ [1.50; 2.43]; $I^2 = 72.5\%$ [55.4%; 83.1%]

Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p-value
58.27	16	< 0.0001

Details on meta-analytical method:

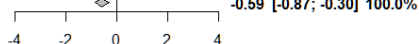
- Inverse variance method
- DerSimonian-Laird estimator for τ^2
- Hedges' g (bias corrected standardised mean difference)

Exemplo: Diferença Média Padronizada

Study	Experimental			Control			Standardised Mean Difference	SMD	95%-CI	Weight
	Total	Mean	SD	Total	Mean	SD				
Blashki(75%150)	13	6.40	5.4000	18	11.40	9.6000		-0.60	[-1.33; 0.13]	5.7%
Hormazabal(86)	17	11.00	8.2000	16	19.00	8.2000		-0.95	[-1.68; -0.23]	5.7%
Jacobson(75-100)	10	17.50	8.8000	6	23.00	8.8000		-0.59	[-1.63; 0.45]	4.1%
Jenkins(75)	7	12.30	9.9000	7	20.00	10.5000		-0.71	[-1.80; 0.39]	3.9%
Lecrubier(100)	73	15.70	10.6000	73	18.70	10.6000		-0.28	[-0.61; 0.04]	8.1%
Murphy(100)	26	8.50	11.0000	28	14.50	11.0000		-0.54	[-1.08; 0.01]	6.8%
Nandi(97)	17	25.50	24.0000	10	53.20	11.2000		-1.32	[-2.19; -0.45]	4.9%
Petracca(100)	11	6.20	7.6000	10	10.00	7.6000		-0.48	[-1.35; 0.39]	4.9%
Philipp(100)	105	-8.10	3.9000	46	-8.50	5.2000		0.09	[-0.25; 0.44]	8.0%
Rampello(100)	22	13.40	2.3000	19	19.70	1.3000		-3.24	[-4.20; -2.28]	4.5%
Reifler(83)	13	12.50	7.6000	15	12.50	7.6000		0.00	[-0.74; 0.74]	5.6%
Rickels(70)	29	1.99	0.7700	39	2.54	0.7700		-0.71	[-1.20; -0.21]	7.1%
Robertson(75)	13	11.00	8.2000	13	15.00	8.2000		-0.47	[-1.25; 0.31]	5.4%
Rouillon(98)	78	15.80	6.8000	71	17.10	7.2000		-0.18	[-0.51; 0.14]	8.2%
Tan(70)	23	-8.50	8.6000	23	-8.30	6.0000		-0.03	[-0.60; 0.55]	6.6%
Tetreault(50-100)	11	51.90	18.5000	11	74.30	18.5000		-1.16	[-2.08; -0.25]	4.7%
Thompson(75)	11	8.00	8.1000	18	10.00	9.7000		-0.21	[-0.97; 0.54]	5.6%

Random effects model 479

423

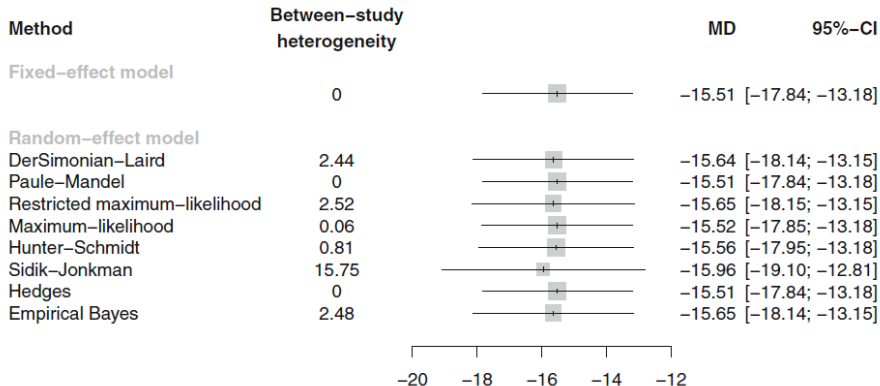
Heterogeneity: $I^2 = 73\%$, $\tau^2 = 0.2309$, $p < 0.01$ 

Estimação da Variância entre Estudos

No pacote meta há vários métodos para estimação de τ^2 :

- DerSimonian–Laird (`method.tau="DL"`) (default)
- Paule–Mandel (`method.tau="PM"`)
- Restricted maximum-likelihood (`method.tau="REML"`)
- Maximum-likelihood (`method.tau="ML"`)
- Hunter–Schmidt (`method.tau="HS"`)
- Sidik–Jonkman (`method.tau="SJ"`)
- Hedges (`method.tau="HE"`)
- Empirical Bayes (`method.tau="EB"`).

Exemplo: Dados de Broncoconstrição



Intervalo de Predição

O intervalo de confiança para θ_R descreve a incerteza na estimação do efeito médio do tratamento.

Contudo, a fim de calcularmos um intervalo de predição para o efeito do tratamento em um estudo futuro, precisamos levar em conta não apenas a incerteza na estimação do efeito médio do tratamento mas também a variabilidade entre estudos τ^2 .

Tal intervalo de predição pode ser calculado como

$$\hat{\theta}_R \pm t_{K-2, 1-\alpha/2} \sqrt{\widehat{Var}(\hat{\theta}_R) + \hat{\tau}^2},$$

em que $t_{K-2, 1-\alpha/2}$ denota o quantil $(1 - \alpha/2)$ da distribuição t com $K - 2$ graus de liberdade.

Exemplo: Dados de Broncoconstrição

```
print(summary(m, prediction=TRUE), digits=2)
```

Number of studies combined: k = 17

	MD	95%-CI	z	p-value
Random effects model	-15.64	[-18.14; -13.15]	-12.30	< 0.0001
Prediction interval		[-19.94; -11.35]		

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 2.4374$; $H = 1.05$ [1.00; 1.35]; $I^2 = 8.9\%$ [0.0%; 45.3%]

Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p-value
17.57	16	0.3496

Details on meta-analytical method:

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

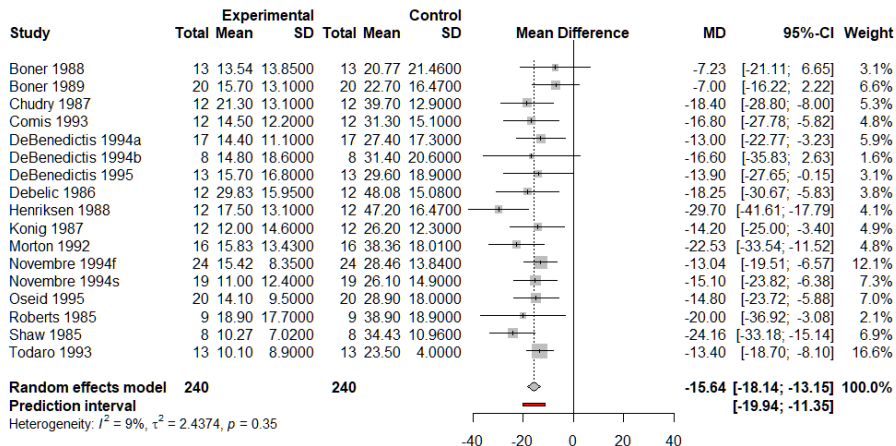
Exemplo: Dados de Broncoconstrição

O intervalo de predição é $(-19.94; -11.35)$. Assim, em um novo estudo nós esperamos um efeito médio de tratamento maior de 11%.

Um *forest plot* mostrando o intervalo de predição pode ser gerado fazendo

```
forest(m, prediction=TRUE, col.predict="red")
```

Exemplo: Dados de Broncoconstrição



Testes e Medidas de Heterogeneidade

Testes e Medidas de Heterogeneidade

Há várias medidas de heterogeneidade na literatura. Algumas das principais são discutidas a seguir.

A estatística Q , definida anteriormente, é a soma ponderada de quadrados em torno da estimativa de efeitos fixos $\hat{\theta}_F$. Valores grandes de Q indicam maior heterogeneidade entre os estudos individuais, e maiores valores da variância entre estudos τ^2 .

Sob a hipótese nula de que $\tau^2 = 0$,

$$Q \sim \chi^2_{K-1},$$

que pode ser usada para calcular um valor p para o teste de hipótese.

Testes e Medidas de Heterogeneidade

Duas estatísticas relacionadas geralmente usadas são:

$$H^2 = \frac{Q}{K - 1}$$
$$I^2 = \begin{cases} (H^2 - 1)/H^2 & \text{se } Q > (K - 1) \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases}$$

Sob a hipótese nula de que $\tau^2 = 0$, Q tem média $k - 1$, assim, H^2 tem média 1, e maiores valores de H^2 indicam maior heterogeneidade.

I^2 é uma versão padronizada de H^2 que varia entre 0 e 1 (ou 0% a 100%). Valores grandes indicam heterogeneidade, embora para um dado τ^2 , os valores de I^2 crescem à medida que o tamanho amostral aumenta.

Exemplo: Diferença Média

Para os dados de broncoconstrição temos as estimativas de heterogeneidade $\tau^2 = 2.44$, $H = 1.05$ [1; 1.35], $I^2 = 8.9\%$ [0%; 45.3%] e o teste para heterogeneidade $Q = 17.57$, $p = 0.35$.

Todas estas quantidades indicam que não há muita heterogeneidade. Consequentemente, tanto as estimativas de efeitos fixos como as estimativas de efeitos aleatórios são similares e mostram forte evidência de um efeito.

Concluimos que há fortes evidências de que o *Nedocromil sódico* melhora a broncoconstrição pós exercício.

Exemplo: Diferença Média Padronizada

Para os dados de depressão temos as medidas de heterogeneidade $\tau^2 = 0.23$, $H = 1.91$ [1.50; 2.43], $I^2 = 72.5\%$ [55.4%; 83.1%] e teste para heterogeneidade $Q = 58.27$, $p < 0.0001$).

Apesar da grande heterogeneidade, ambos os modelos concordam que há um efeito benéfico estatisticamente significativo do *antidepressivo tricíclico*. Apenas um 1 dentre os 17 estudos mostraram um efeito negativo.

Concluimos que há forte evidência para o efeito de tratamento.

Comparação dos Pesos 1

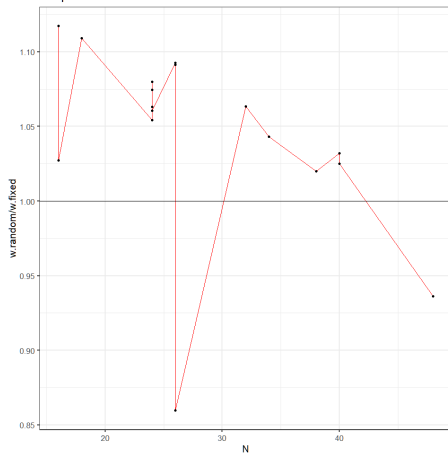
Antes de procedermos com a discussão da análise de subgrupos e meta-análise para outros tipos de respostas, vamos fazer uma pequena comparação dos pesos atribuídos a cada estudo individual pelos modelos de efeitos fixos e aleatórios.

A figura a seguir mostra a razão dos pesos ($w.random/w.fixed$) atribuídos a cada estudo em função do tamanho amostral total para os dois exemplos considerados.

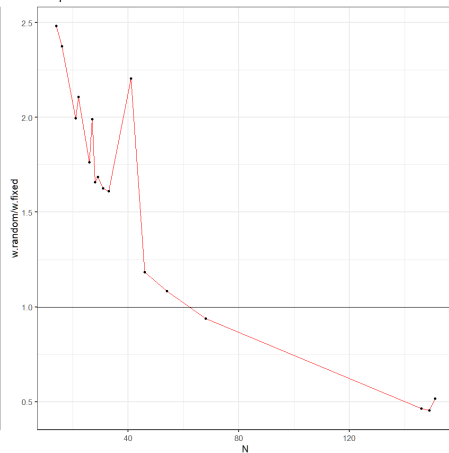
Valores acima de 1 indicam que o peso do modelo de efeitos aleatórios é maior.

Comparação dos Pesos 1

Resposta Média



Resposta Média Padronizada



Comparação dos Pesos 2

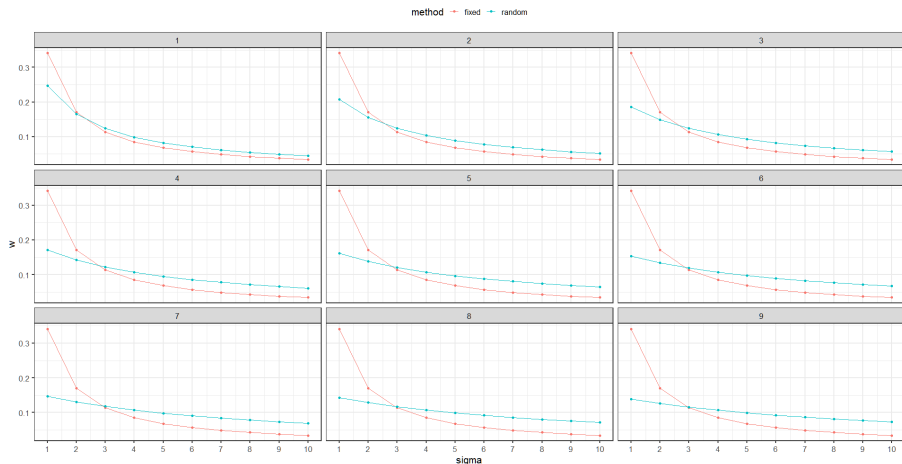
Considere agora um cenário em que variamos os parâmetros σ e τ .

Os valores considerados de σ foram $1, 2, \dots, 10$ enquanto para τ foram considerados $1, 2, \dots, 9$.

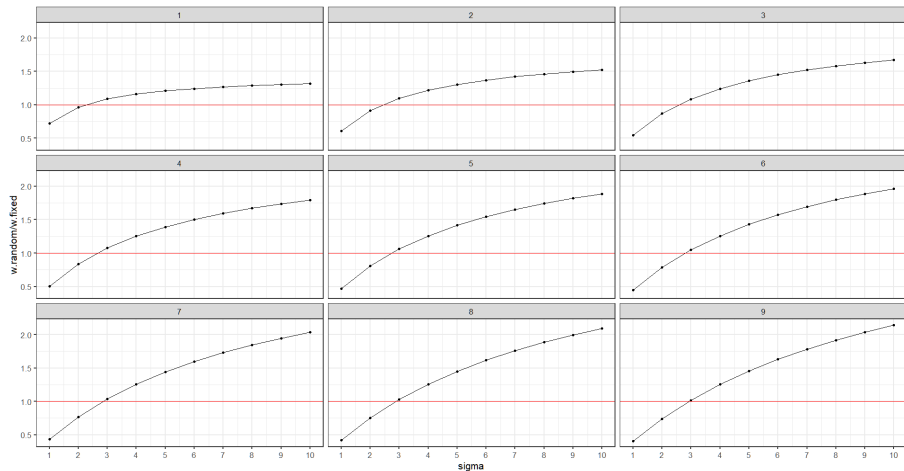
Para cada *facet* (valor de τ), o primeiro gráfico mostra os pesos percentuais para cada um dos métodos em função de σ .

O segundo gráfico mostra os resultados para a razão entre os pesos percentuais.

Comparação dos Pesos 2



Comparação dos Pesos 2



Análise de Subgrupos

Análise de Subgrupos

Frequentemente precisamos trabalhar com subgrupos de estudos em uma meta-análise.

Por exemplo, se os estudos diferem quanto ao critério de elegibilidade dos pacientes, podemos investigar se o tratamento é mais efetivo em alguns estudos que em outros.

Neste caso, o fator que define os subgrupos é um *efeito moderador*. Assim, precisamos testar uma interação tratamento-grupo, i.e. se o efeito do tratamento é modificado, ou moderado pela variável de grupo.

Exemplo: Análise de Subgrupos

Poole e Black (2006) realizaram uma meta-análise sobre *agentes mucolíticos* versus placebo em pacientes com bronquite crônica e/ou doença pulmonar obstrutiva crônica.

A resposta é o número médio de exacerbações agudas por mês. Uma exacerbação aguda é definida como piora da tosse crônica e/ou aumento no volume e/ou purulência da expectoração produzida.

Dado que todos os estudos relatam o número médio de exacerbações, nós podemos trabalhar com diferenças médias.

Exemplo: Análise de Subgrupos

```
data3 <- read.csv("http://www.imbi.uni-freiburg.de/lehre/lehrbuecher
as.is = TRUE)
str(data3)
```

```
'data.frame':  23 obs. of  9 variables:
 $ author   : chr  "Bontognali" "Castiglioni" "Cremonini" "Grassi" .
 $ year     : int   1991 1986 1986 1994 1984 1996 1980 1983 1981 2005
 $ Ne       : int   30 311 21 42 61 223 254 98 10 256 ...
 $ Me       : num   0.7 0.1 0.25 0.16 0.11 0.07 0.13 0.2 0.05 0.1 ...
 $ Se       : num   3.76 0.21 0.23 0.29 0 0.11 0.18 0.27 0.08 0.11 ..
 $ Nc       : int   30 302 20 41 60 218 241 105 9 267 ...
 $ Mc       : num   1.27 0.2 0.71 0.45 0.13 0.11 0.33 0.32 0.15 0.11
 $ Sc       : num   4.58 0.29 0.29 0.43 0 0.14 0.27 0.3 0.17 0.16 ...
 $ duration: chr    "<= 3 months" "<= 3 months" "<= 3 months" "<= 3 months"
```

Exemplo: Análise de Subgrupos

```
head(data3, 15)
```

	author	year	Ne	Me	Se	Nc	Mc	Sc	duration
1	Bontognali	1991	30	0.70	3.76	30	1.27	4.58	<= 3 months
2	Castiglioni	1986	311	0.10	0.21	302	0.20	0.29	<= 3 months
3	Cremonini	1986	21	0.25	0.23	20	0.71	0.29	<= 3 months
4	Grassi	1994	42	0.16	0.29	41	0.45	0.43	<= 3 months
5	Jackson	1984	61	0.11	0.00	60	0.13	0.00	<= 3 months
6	Allegra	1996	223	0.07	0.11	218	0.11	0.14	> 3 months
7	Babolini	1980	254	0.13	0.18	241	0.33	0.27	> 3 months
8	Boman	1983	98	0.20	0.27	105	0.32	0.30	> 3 months
9	Borgia	1981	10	0.05	0.08	9	0.15	0.17	> 3 months
10	Decramer	2005	256	0.10	0.11	267	0.11	0.16	> 3 months
11	Grassi	1976	35	0.14	0.15	34	0.27	0.21	> 3 months
12	Grillage	1985	54	0.10	0.00	55	0.12	0.00	> 3 months
13	Hansen	1994	59	0.11	0.15	70	0.16	0.19	> 3 months
14	Malerba	2004	115	0.06	0.08	119	0.07	0.08	> 3 months
15	McGavin	1985	72	0.42	0.34	76	0.52	0.35	> 3 months

Exemplo: Análise de Subgrupos

```
mc3 <- metacont(Ne, Me, Se, Nc, Mc, Sc, data=data3,
               studlab=paste(author, year))
print(summary(mc3), digits=2)
```

Number of studies combined: k = 21

	MD	95%-CI	z	p-value
Fixed effect model	-0.05	[-0.05; -0.04]	-10.06	< 0.0001
Random effects model	-0.08	[-0.11; -0.05]	-5.82	< 0.0001

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.0027$; $H = 2.63$ [2.19; 3.15]; $I^2 = 85.5\%$ [79.1%; 89.9%]

Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p-value
138.08	20	< 0.0001

Details on meta-analytical method:

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

Exemplo: Análise de Subgrupos

Os resultados indicam a presença de significativa heterogeneidade entre os estudos ($Q = 138$, $p < 0.0001$) com $I^2 = 85.5\%$.

Temos informação disponível nos dados para a *duração do estudo*: estudos cuja duração foi maior ou menor que três meses.

Realizamos uma análise por subgrupos usando o argumento `byvar`:

```
mc3s <- metacont(Ne, Me, Se, Nc, Mc, Sc, data=data3,  
                 studlab=paste(author, year), byvar=duration,  
                 print.byvar=FALSE, tau.common = TRUE)
```


Exemplo: Análise de Subgrupos

```
mc3s <- capture.output(summary(mc3s))
cat(mc3s[1:16], sep='\n')
```

Number of studies combined: k = 21

	MD	95%-CI	z	p-value
Fixed effect model	-0.0455	[-0.0544; -0.0367]	-10.06	< 0.0001
Random effects model	-0.0812	[-0.1085; -0.0538]	-5.82	< 0.0001

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.0027$; $H = 2.63$ [2.19; 3.15]; $I^2 = 85.5\%$ [79.1%; 89.9%]

Quantifying residual heterogeneity:

$\tau^2 = 0.0024$; $H = 2.49$ [2.05; 3.01]; $I^2 = 83.8\%$ [76.2%; 89.0%]

Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p-value
138.08	20	< 0.0001

Exemplo: Análise de Subgrupos

```
cat(mc3s[17:26], sep='\n')
```

Results for subgroups (fixed effect model):

	k	MD	95%-CI	Q	tau ²	I ²
<= 3 months	4	-0.1310	[-0.1688; -0.0931]	22.43	0.0024	86.6%
> 3 months	17	-0.0406	[-0.0497; -0.0314]	94.92	0.0024	83.1%

Test for subgroup differences (fixed effect model):

	Q	d.f.	p-value
Between groups	20.73	1	< 0.0001
Within groups	117.35	19	< 0.0001

Exemplo: Análise de Subgrupos

```
cat(mc3s[27:38], sep='\n')
```

Results for subgroups (random effects model):

	k	MD	95%-CI	Q	tau ²	I ²
<= 3 months	4	-0.2062	[-0.2880; -0.1245]	22.43	0.0024	86.6%
> 3 months	17	-0.0656	[-0.0931; -0.0381]	94.92	0.0024	83.1%

Test for subgroup differences (random effects model):

	Q	d.f.	p-value
Between groups	10.21	1	0.0014
Within groups	117.35	19	< 0.0001

Details on meta-analytical method:

- Inverse variance method

Exemplo: Análise de Subgrupos

Os resultados para o modelo de efeitos fixos mostram que a heterogeneidade entre grupos é significativa ($Q = 20.73$, $gI = 1$) assim como a heterogeneidade intra grupos ($Q = 117.35$, $gI = 19$).

Além disso, as estimativas de efeitos fixos (-0.13, curta duração, -0.04, longa duração) não são *muito* diferentes, embora significativas.

Para o modelo de efeitos aleatórios, a diferença estimada entre os grupos é maior, embora interpretações semelhantes podem ser obtidas quanto à significância deste efeito.

Meta-análises de Outras Respostas

Meta-análises de Outras Respostas

Podemos usar o método genérico de variância inversa para analisar outras respostas. Usaremos a função `metagen` nos exemplos.

Outras funções disponíveis no pacote `meta` para variáveis específicas são:

- `metacor` meta-análise de correlações,
- `metainc` meta-análise de taxas de incidência,
- `metaprop` meta-análise de proporções.

Posteriormente, discutiremos a meta-análise de dados binários usando a função `metabin`.

Respostas de Sobrevivência

Frequentemente, é de interesse não apenas a informação de se o evento ocorreu mas também quando ele ocorreu.

Esses dados caracterizam *dados de sobrevivência*. O *tempo até o evento* é uma quantidade contínua, mas diferente dos exemplos vistos até agora esse tempo pode não ser observado para todos os participantes.

Isso nos leva a *observações censuradas*, uma característica marcante de dados de sobrevivência.

A análise de sobrevivência é uma importante área da Estatística e envolve a aplicação de métodos estatísticos específicos.

Respostas de Sobrevivência

Em análise de sobrevivência a função *taxa de falha*, i.e. a função que descreve o risco instantâneo de morte dada a sobrevivência até um tempo específico, tem papel fundamental.

Para comparar dois tratamentos, geralmente se usa a *razão das funções de taxas de falha*, com interpretação similar ao *risco relativo*.

A *razão das funções de taxas de falha* é tipicamente usada numa meta-análise. O logaritmo desta razão e seu erro padrão são as quantidades básicas necessárias.

Respostas de Sobrevivência

O método genérico de variância inversa pode ser usado diretamente com o log da razão da taxas de falha $\hat{\theta}_k$ e seu erro padrão estimado, para o estudo k , $k = 1, \dots, K$.

Usando estas quantidades, todos os métodos que vimos para os modelos de efeitos fixos e efeitos aleatórios podem ser usados.

No exemplo a seguir, vamos considerar o caso básico, i.e. meta-análise de efeitos fixos e aleatórios usando o método de DerSimonian–Laird para estimar a variância entre os estudos τ^2 .

Exemplo: Resposta de Sobrevida

Steurer et al. (2006) conduziram uma revisão sistemática para avaliar o efeito de *análogos da purina* para o tratamento de leucemia linfóide crônica.

```
data4 <- read.csv("http://www.imbi.uni-freiburg.de/lehre/lehrbuecher/
dim(data4)
```

```
[1] 4 6
```

```
head(data4)
```

	author	year	Ne	Nc	logHR	selogHR
1	FCG on CLL	1996	53	52	-0.5920	0.3450
2	Leporrier	2001	341	597	-0.0791	0.0787
3	Rai	2000	195	200	-0.2370	0.1440
4	Robak	2000	133	117	0.1630	0.3120

Exemplo: Resposta de Sobrevivência

```
mg1 <- metagen(logHR, selogHR, studlab=paste(author, year),  
               data=data4, sm="HR")
```

- Especificando o argumento `sm="HR"`, se assume que as taxas de falha estejam na escala log.
- Caso contrário, deve-se usar a função `log`, e.g. `metagen(log(HR), ...)`.
- Independente do *input* a função `metagen` espera que o erro padrão (passado para o argumento `seTE`) se refira ao da taxa de falha na escala log.
- Note que os tamanhos amostrais nas colunas `Ne` e `Nc` não são usados nos cálculos.

Exemplo: Resposta de Sobrevida

```
print(mg1, digits=2)
```

	HR	95%-CI	%W(fixed)	%W(random)
FCG on CLL 1996	0.55	[0.28; 1.09]	3.7	5.8
Leporrier 2001	0.92	[0.79; 1.08]	70.7	59.8
Rai 2000	0.79	[0.59; 1.05]	21.1	27.3
Robak 2000	1.18	[0.64; 2.17]	4.5	7.1

Number of studies combined: k = 4

	HR	95%-CI	z	p-value
Fixed effect model	0.89	[0.78; 1.01]	-1.82	0.0688
Random effects model	0.87	[0.74; 1.03]	-1.58	0.1142

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.0061$; $H = 1.10$ [1.00; 2.81]; $I^2 = 17.2\%$ [0.0%; 87.3%]

Test of heterogeneity:

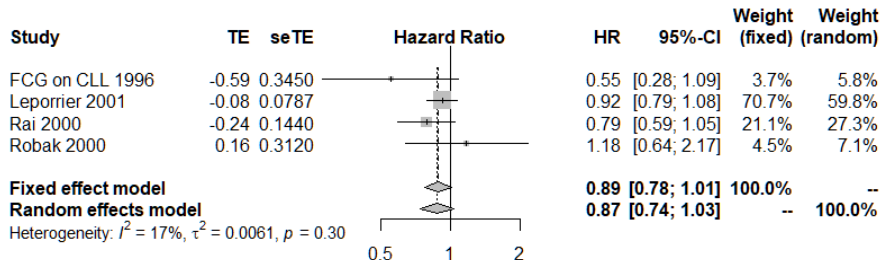
Q	d.f.	p-value
3.62	3	0.3049

Details on meta-analytical method:

- Inverse variance method

DerSimonian-Landis estimation for tau²

Exemplo: Resposta de Sobrevida



Estudos Crossover

Os métodos que vimos até agora foram descritos para comparar dois grupos paralelos.

Ensaio *crossover* são um desenho popular para comparação de tratamentos. Neste desenho, cada participante serve como seu próprio controle.

Assim, um menor número de participantes é necessário para atingir um mesmo poder estatístico.

Em um desenho crossover simples, um paciente é aleatoriamente atribuído à sequência de tratamentos AB ou BA.

Estudos Crossover

Tipicamente, os períodos de tratamento são separados por período de descanso ou eliminação (*washout*) a fim de que o efeito do tratamento no primeiro período não seja conduzido para o segundo período.

Em princípio, sequências mais longas de dois tratamentos A e B são possíveis, e.g. ABBA. Note que o primeiro período de um estudo crossover é equivalente a um estudo de grupos paralelos.

Para meta-análise de estudos crossover com respostas contínuas o método de variância inversa pode ser usado.

Exemplo: Estudos Crossover

Curtin et al. (2002) publicaram resultados de 12 ensaios paralelos e 21 crossover para avaliação do efeito de suplementação de potássio na redução da pressão sistólica e diastólica.

Usaremos os dados dos 21 ensaios crossover e a pressão diastólica como resposta de interesse.

```
data5 <- read.csv("http://www.imbi.uni-freiburg.de/lehre/lehrbueche  
dim(data5)
```

```
[1] 21 6
```


Exemplo: Estudos Crossover

```
head(data5)
```

	author	year	N	mean	SE	corr
1	Skrabal et al.	1981a	20	-4.5	2.1	0.49
2	Skrabal et al.	1981b	20	-0.5	1.7	0.54
3	MacGregor et al.	1982	23	-4.0	1.9	0.41
4	Khaw and Thom	1982	20	-2.4	1.1	0.83
5	Richards et al.	1984	12	-1.0	3.4	0.50
6	Smith et al.	1985	20	0.0	1.9	0.50

Além da diferença média na pressão sanguínea diastólica (coluna mean) e seu erro padrão (SE) temos ainda a correlação intra paciente (corr).

Embora a correlação não seja usada na meta-análise, ela nos dá alguma indicação do ganho de precisão pelo uso de um desenho crossover.

Exemplo: Estudos Crossover

```
mg2 <- metagen(mean, SE, studlab=paste(author, year),
               data=data5, sm="MD")
print(summary(mg2), digits=2)
```

Number of studies combined: k = 21

	MD	95%-CI	z	p-value
Fixed effect model	-3.71	[-4.32; -3.11]	-12.03	< 0.0001
Random effects model	-2.38	[-4.76; -0.01]	-1.96	0.0495

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 27.0262$; $H = 3.66$ [3.14; 4.25]; $I^2 = 92.5\%$ [89.9%; 94.5%]

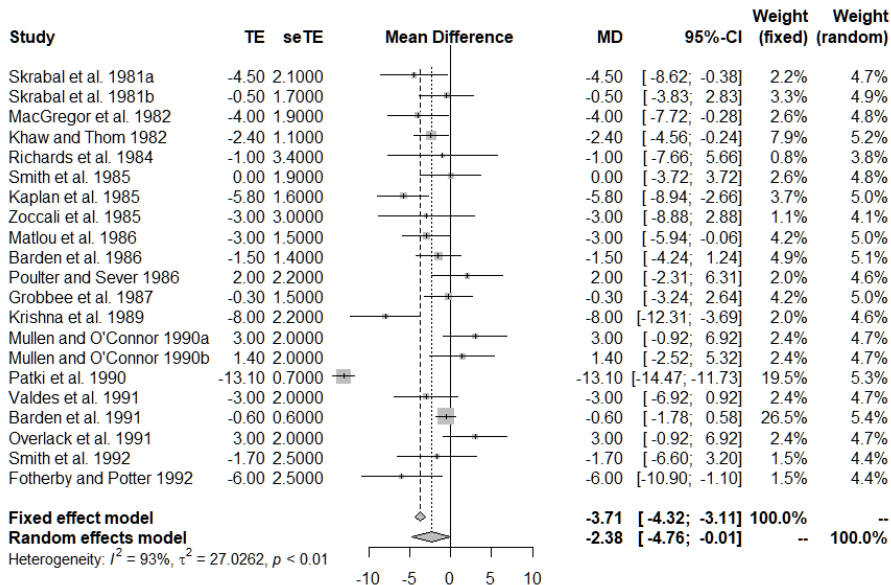
Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p-value
267.24	20	< 0.0001

Details on meta-analytical method:

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

Exemplo: Estudos Crossover



Exemplo: Estudos Crossover

Tanto o modelo de efeitos fixos como o de efeitos aleatórios mostram uma redução estatisticamente significativa na pressão sanguínea diastólica com suplementação de potássio.

Devido à grande heterogeneidade entre estudos o intervalo de confiança para a estimativa de efeitos aleatórios é muito mais amplo que o intervalo de confiança para a estimativa de efeitos fixos.

Como consequência, o valor p para o modelo de efeitos aleatórios é muito maior.

Efeitos Ajustados

Outra aplicação do método de variância inversa é a meta-análise de efeitos ajustados de tratamento, e.g. log razões de chances ajustadas de um modelo de regressão ou log taxas de falha de um modelo de regressão de Cox.

Greenland e Longnecker (1992) descrevem um método para combinar estimativas de tendência para dados de dose-resposta.

Uma meta-análise de 16 estudos caso-controle para avaliar o impacto do consumo de álcool no risco de câncer de mama foi usado como ilustração.

Exemplo: Efeitos Ajustados

```
data6 <- read.csv("http://www.imbi.uni-freiburg.de/lehre/lehrbuecher/meta-a-
data6
```

	author	year	b	SE
1	Hiatt and Bawol	1984	0.004340	0.00247
2	Hiatt et al.	1988	0.010900	0.00410
3	Willett t al.	1987	0.028400	0.00564
4	Schatzkin et al.	1987	0.118000	0.04760
5	Harvey et al.	1987	0.012100	0.00429
6	Rosenberg et al.	1982	0.087000	0.02320
7	Webster et al.	1983	0.003110	0.00373
8	Paganini-Hill and Ross	1983	0.000000	0.00940
9	Byers and Funch	1982	0.005970	0.00658
10	Rohan and McMichael	1988	0.047900	0.02050
11	Talamini et al.	1984	0.038900	0.00768
12	O'Connell et al.	1987	0.203000	0.09460
13	Harris and Wynder	1988	-0.006730	0.00419
14	Le et al.	1984	0.011100	0.00481
15	La Vecchia et al.	1985	0.014800	0.00635
16	Begg et al.	1983	-0.000787	0.00867

Exemplo: Efeitos Ajustados

```
mg3 <- metagen(b, SE, studlab=paste(author, year),
               data=data6, sm="RR", backtransf=FALSE)
summary(mg3)
```

Number of studies combined: k = 16

	logRR	95%-CI	z	p-value
Fixed effect model	0.0082	[0.0056; 0.0108]	6.24	< 0.0001
Random effects model	0.0131	[0.0062; 0.0199]	3.73	0.0002

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.0001$; $H = 2.24$ [1.78; 2.82]; $I^2 = 80.1\%$ [68.5%; 87.4%]

Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p-value
75.31	15	< 0.0001

Details on meta-analytical method:

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

Qual Modelo Usar?

Qual Modelo Usar?

A escolha entre o modelo de efeitos fixos e aleatórios não deve ser totalmente baseada em um teste de heterogeneidade, especialmente porque tal teste geralmente sofre de baixo poder.

A escolha deve levar em conta se os estudos compartilham um tamanho de efeito comum e as metas ao se realizar uma meta-análise.

Modelo de Efeitos Fixos

Faz sentido usar o modelo de efeitos fixos quando duas condições são atendidas:

- Quando acreditamos que todos os estudos incluídos na análise são funcionalmente idênticos.
- Quando o objetivo é calcular o tamanho de efeito comum para a população identificada.

Modelo de Efeitos Fixos

Como exemplo considere um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado, duplo-cego, controlado, para testar uma nova droga contra um placebo.

Todos os pacientes têm a mesma doença e características similares conforme os critérios de inclusão e exclusão.

Já que se espera que cada centro (estudo) forneça uma estimativa independente do mesmo efeito de tratamento (efeito comum), uma meta-análise usando um modelo de efeitos fixos é razoável.

Modelo de Efeitos Aleatórios

Se não for razoável acreditar *a priori* que cada estudo forneça uma estimativa do efeito comum do tratamento, então o modelo de efeitos aleatórios é mais justificável.

Tipicamente, os indivíduos ou intervenções nestes estudos poderiam diferir de tal modo a impactar os resultados, e portanto, não poderíamos assumir um efeito comum.

Além disso, geralmente o objetivo da análise é generalizar os resultados. Se for feita a suposição de que todos os estudos são idênticos, com uma população definida restrita, não seria possível extrapolar desta população para outras.

Modelo de Efeitos Aleatórios

Suponha que uma companhia farmacêutica conduza vários ensaios clínicos aleatorizados, controlados, para investigar a eficácia de uma certa dose de uma droga (versus controle) em diferentes populações.

Por exemplo, seis ensaios com jovens ($18 \leq idade < 45$), meia idade ($45 \leq idade < 65$) e idosos ($65 \leq idade$) de qualquer sexo (masculino, feminino).

É razoável esperar que a eficácia da droga difira entre as seis populações. Assim, um modelo de efeitos aleatórios seria apropriado para sintetizar as estimativas do efeito de tratamento entre as seis populações.