

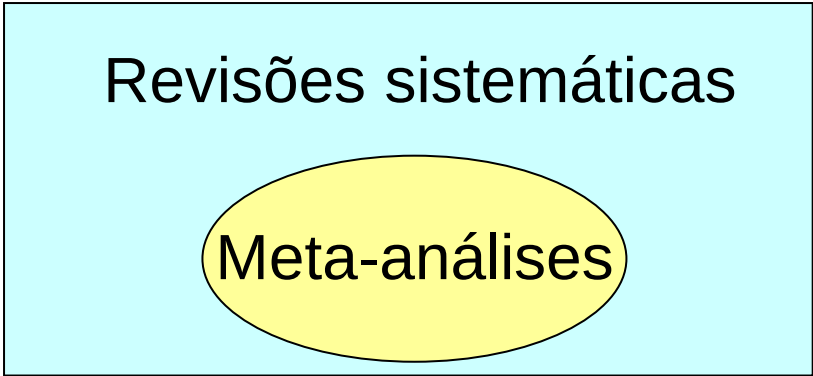
Metanálise

Prof Dr Marcelo Riberto

Definição de metanálise

(1) “Metálise refere-se à análise de análises ... à análise estatística de uma coleção de análises com o propósito de integrar achados. Ela é uma alternativa rigorosa à discussão casual e narrativa de estudos e pesquisas que tipificam nossas tentativas de dar sentido à literatura que se expande rapidamente...”

GV Glass (1976). Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Edu Researcher* 5:3-8



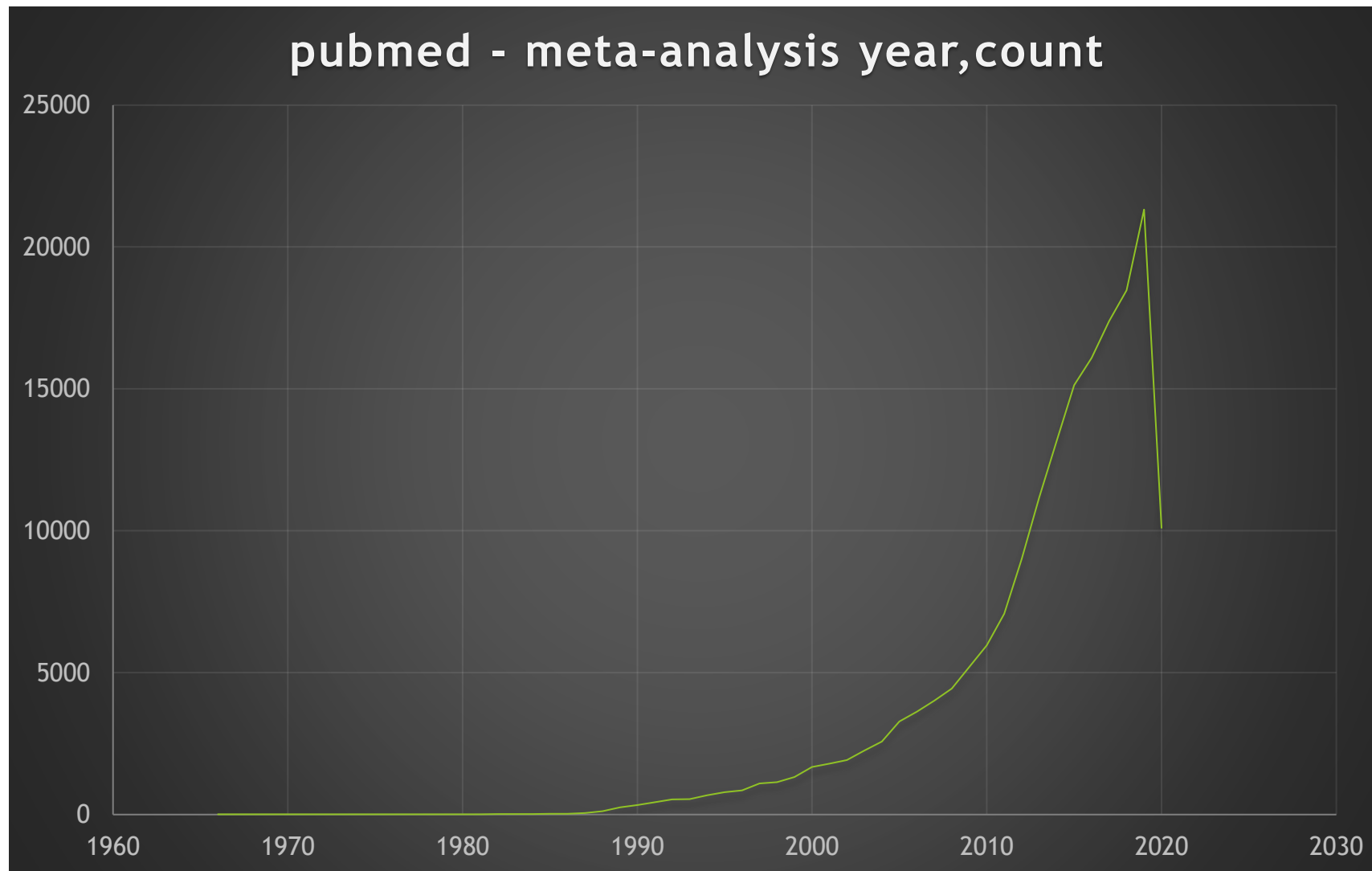
Revisões sistemáticas

The diagram consists of a light blue rectangle containing a yellow oval. The rectangle is labeled 'Revisões sistemáticas' and the oval is labeled 'Meta-análises'. This visualizes that meta-analyses are a subset of systematic reviews.

Meta-análises

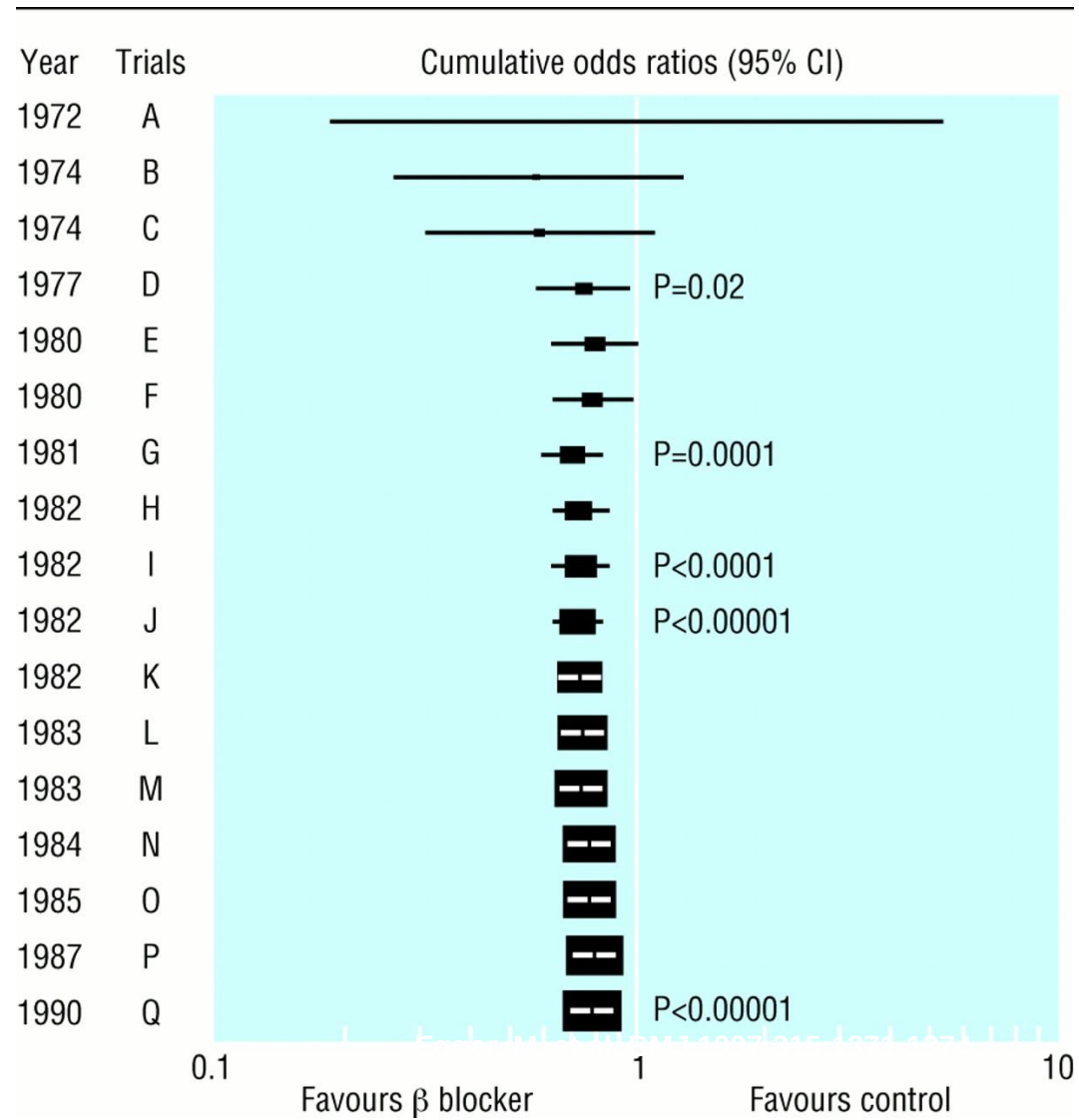
É a revisão que foi preparada usando uma abordagem sistemática a fim de minimizar tendências e erros aleatórios que são documentados na sessão métodos

Number of publications about meta-analysis, 1987-96
(results from Medline search using text word and medical subject heading
"meta-analysis")

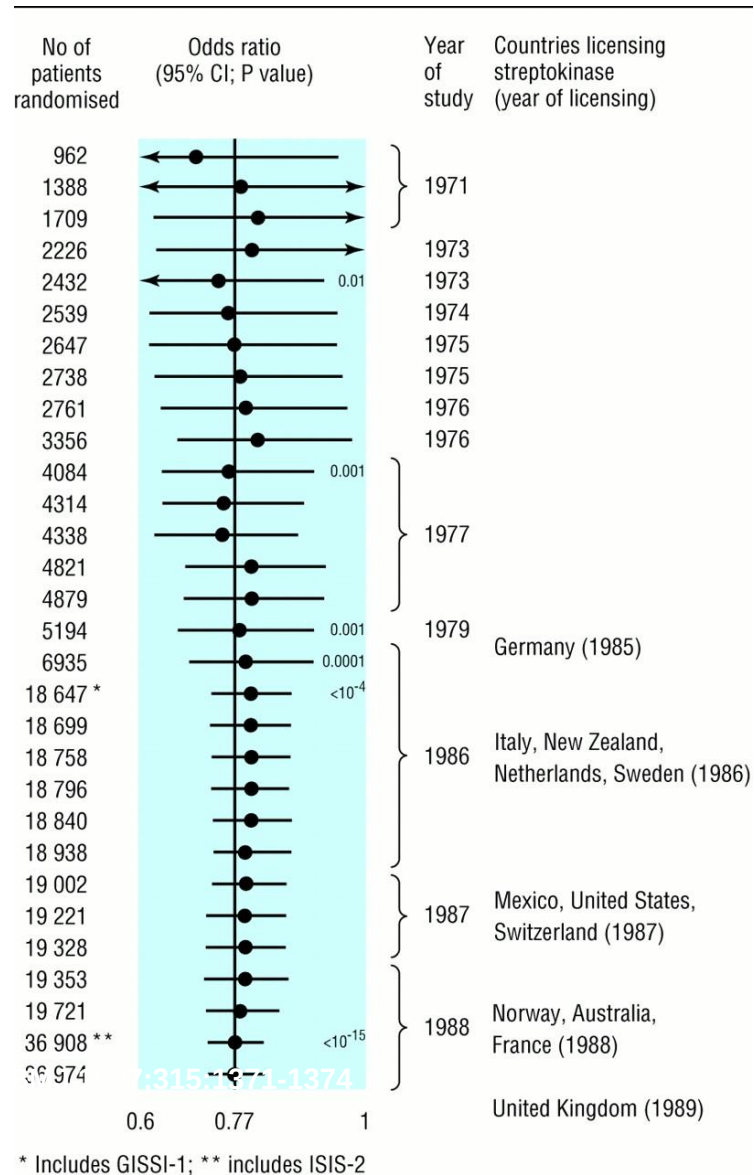


Fonte: Pubmed.gov 2020

Cumulative meta-analysis of RCTs of oral beta blockers after myocardial infarction: results for mortality



Cumulative meta-analysis of RCTs of intravenous streptokinase in myocardial infarction: results for mortality



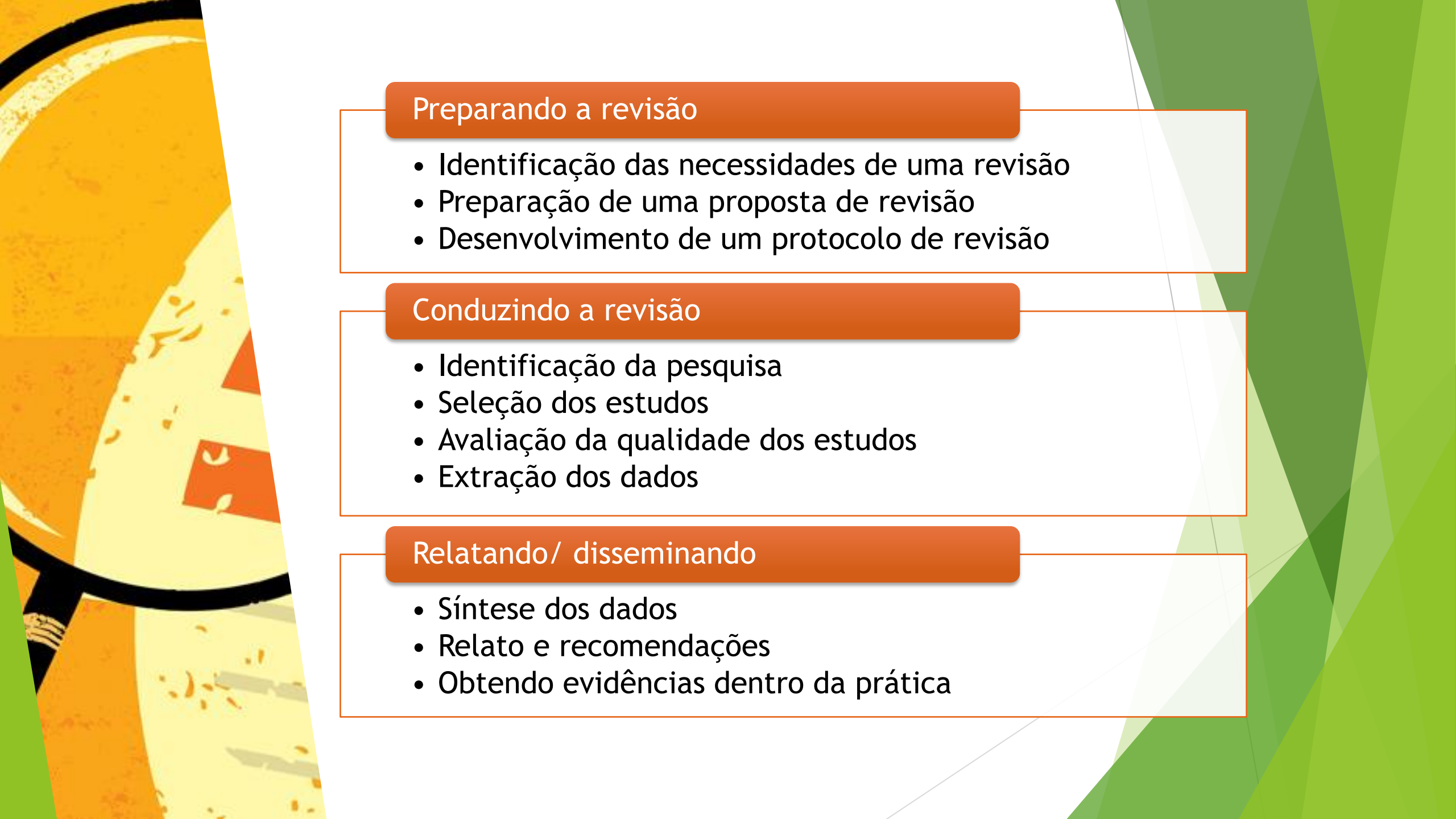
Por que são úteis

Lidam com a enorme quantidade de resultados de pesquisa, julgam a qualidade dos estudos, e integram os achados

Oferecem maior precisão dos efeitos estimados, e então reduzem a probabilidade de resultados falso-negativos

Visualizam a consistência dos resultados em diferentes populações estudadas - generalizabilidade

Ressaltam as limitações de estudos prévios e contribuem para estudos com maior qualidade



Preparando a revisão

- Identificação das necessidades de uma revisão
- Preparação de uma proposta de revisão
- Desenvolvimento de um protocolo de revisão

Conduzindo a revisão

- Identificação da pesquisa
- Seleção dos estudos
- Avaliação da qualidade dos estudos
- Extração dos dados

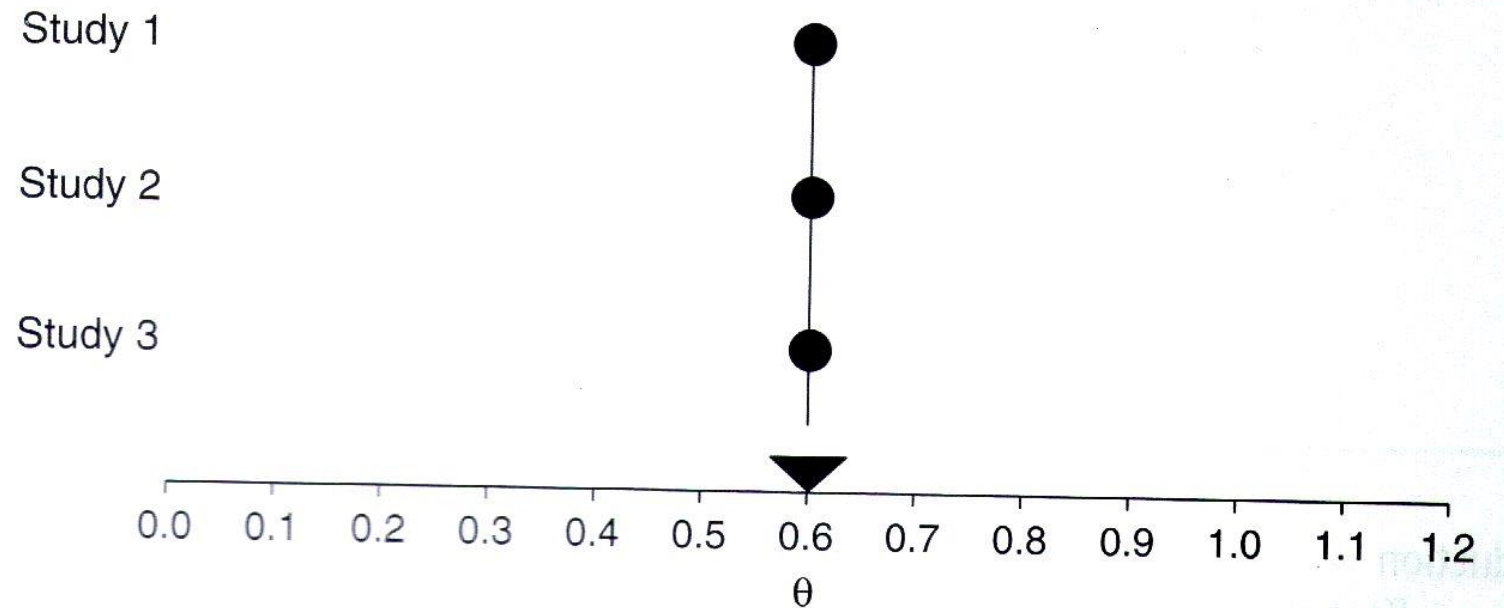
Relatando/ disseminando

- Síntese dos dados
- Relato e recomendações
- Obtendo evidências dentro da prática



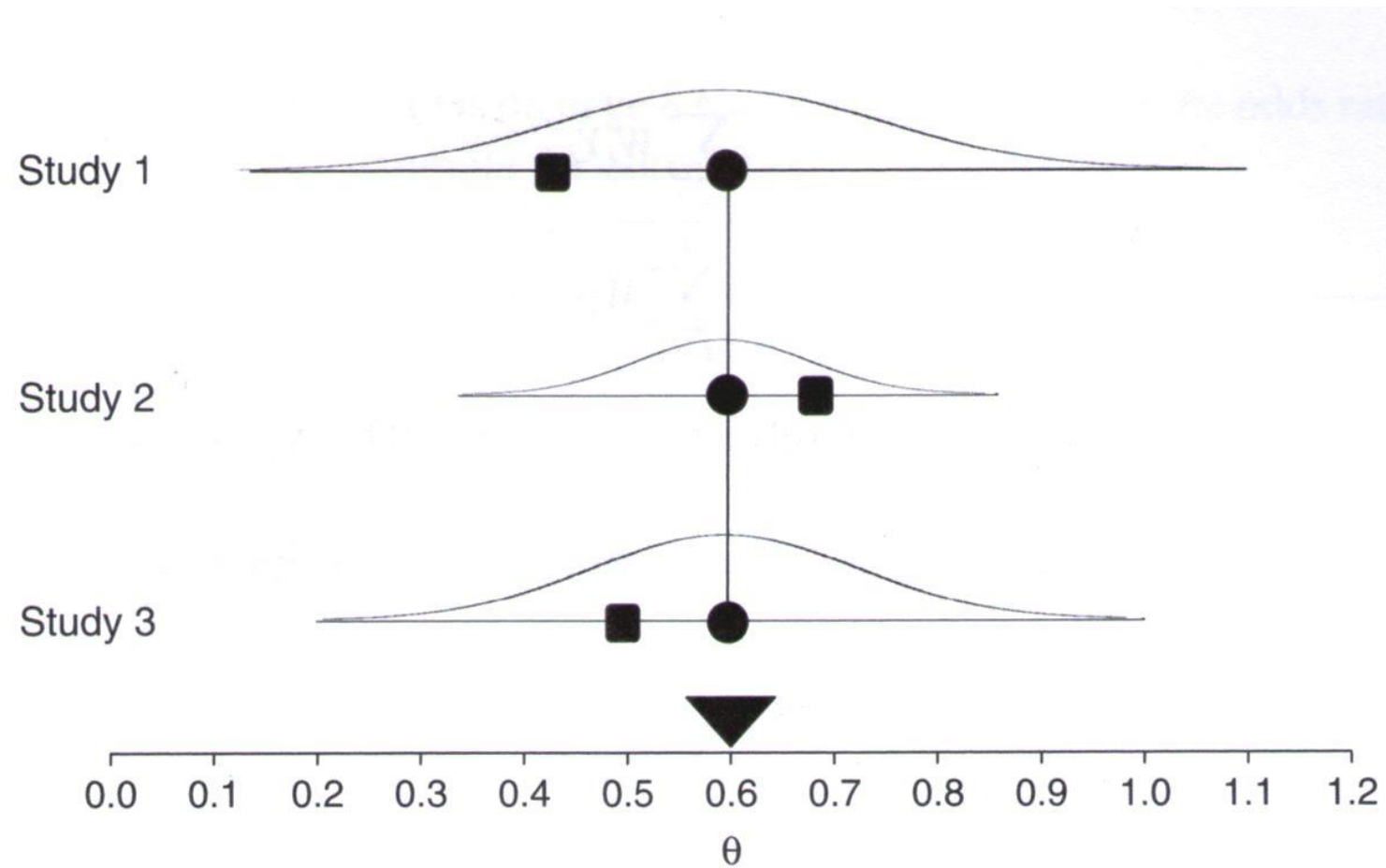
Modelos de

- ▶ metanálise

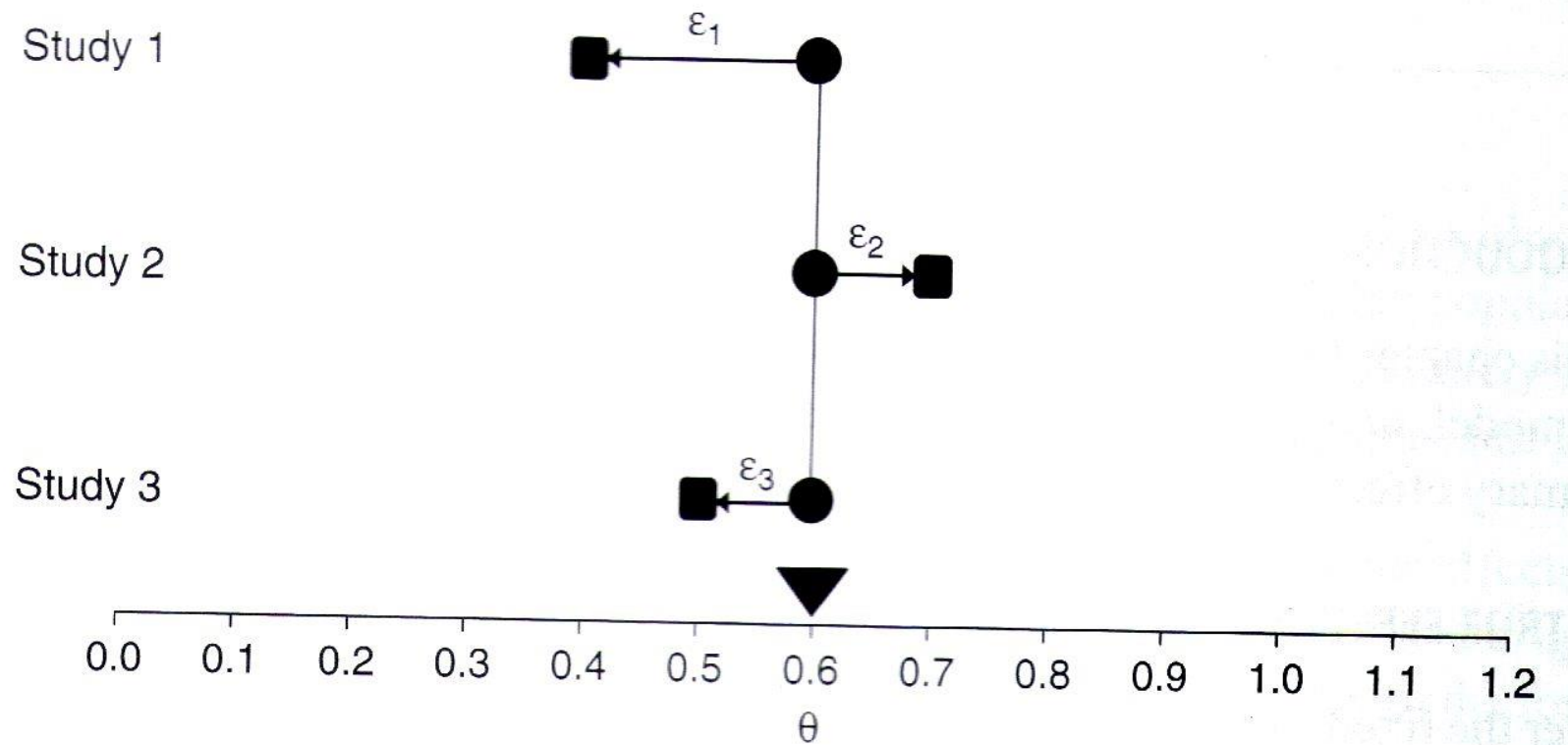


Modelos de efeito fixo

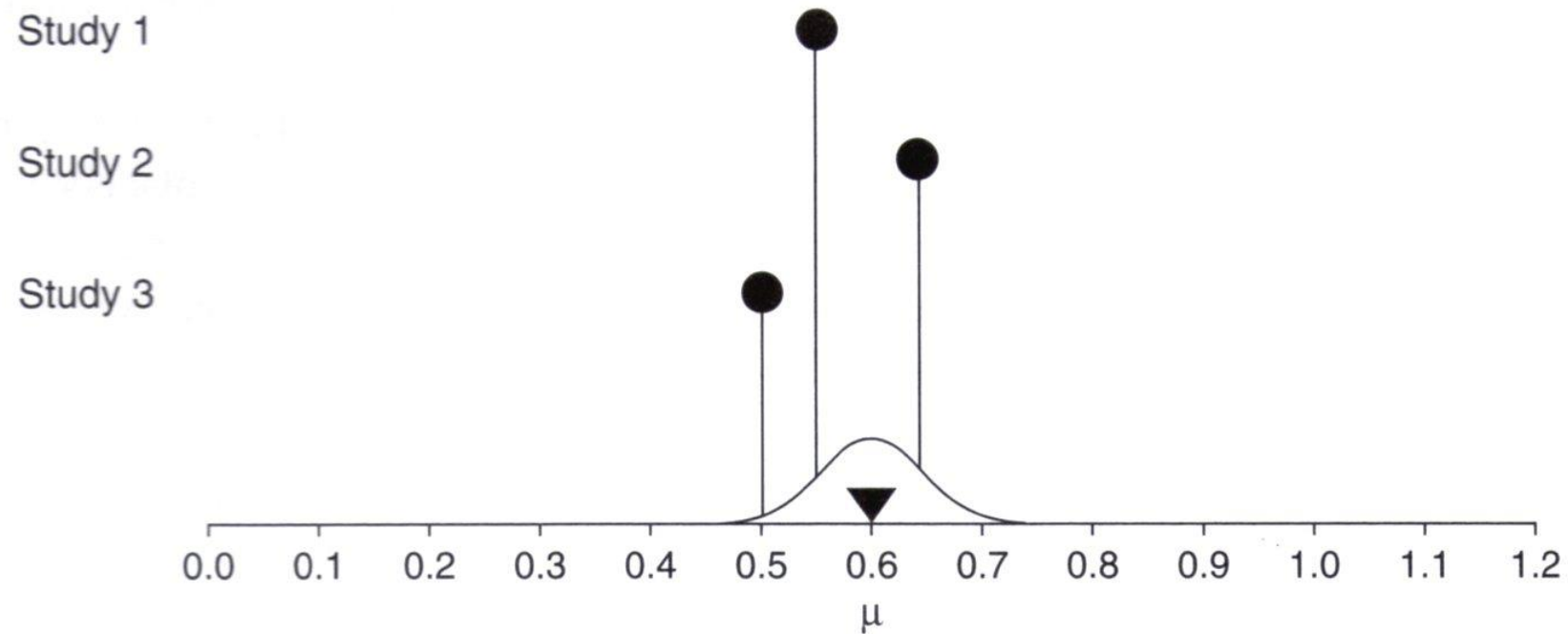
Modelos de efeito fixo



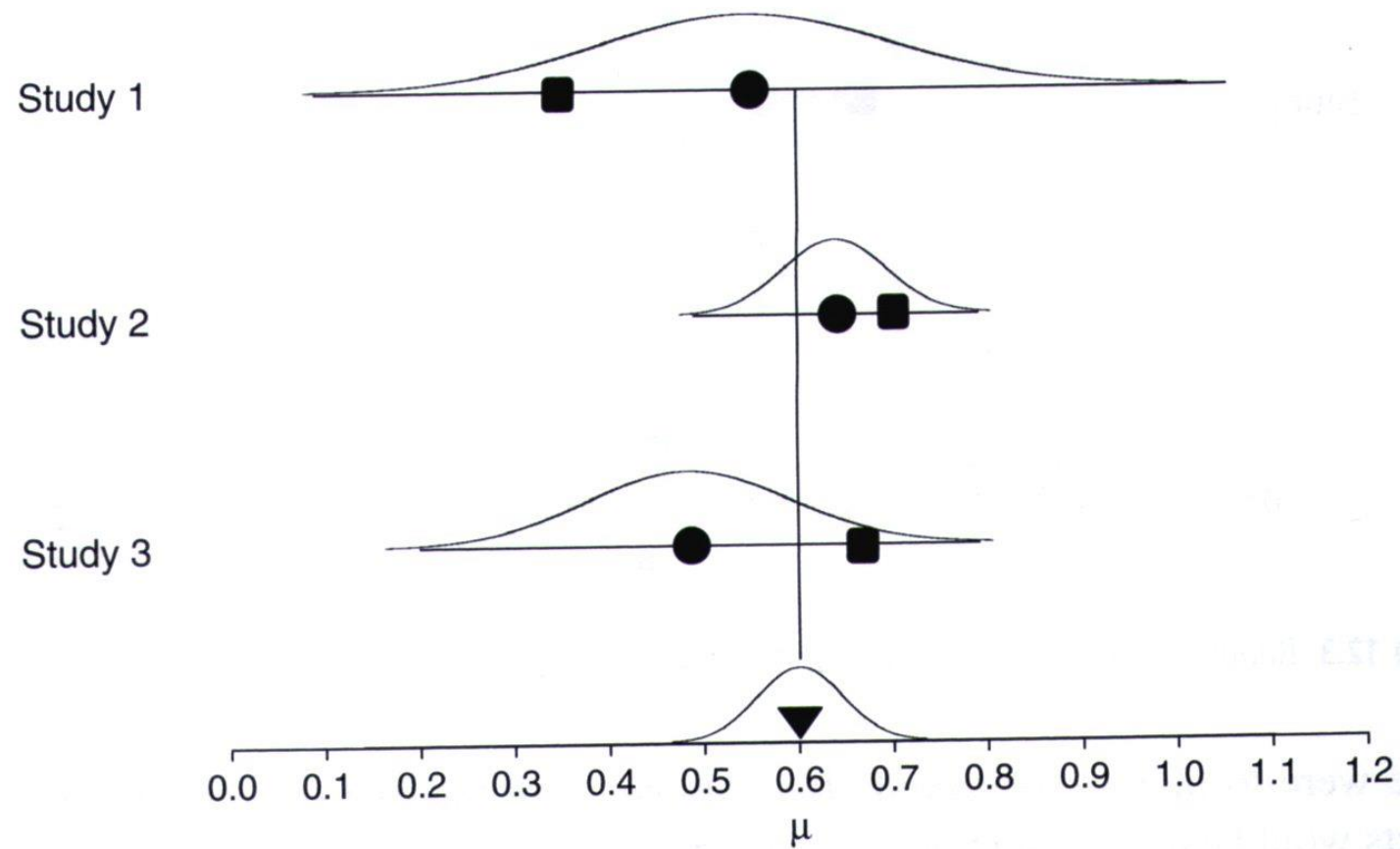
Modelos de efeito fixo



Modelo de efeito aleatório

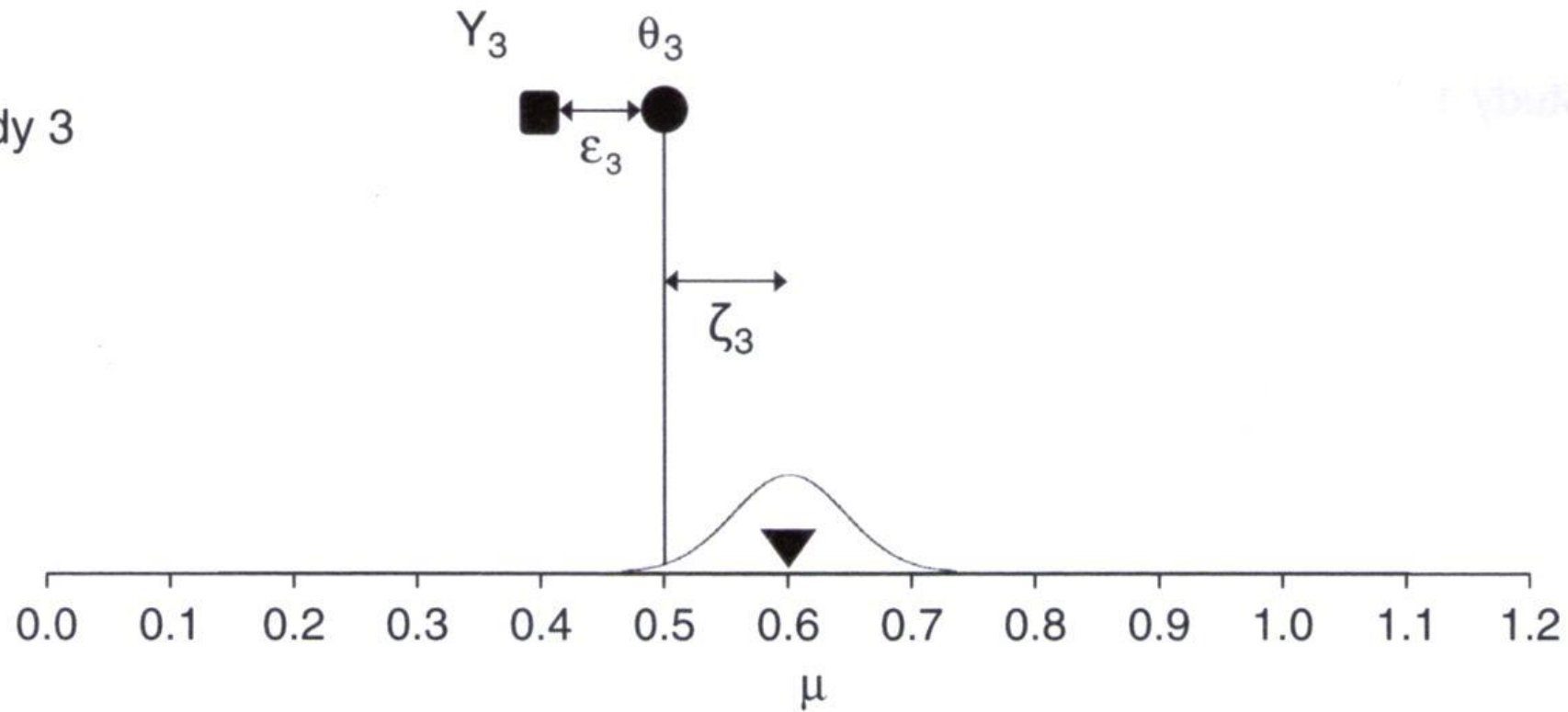


Modelo de efeito aleatório



Modelo de efeito aleatório

Study 3



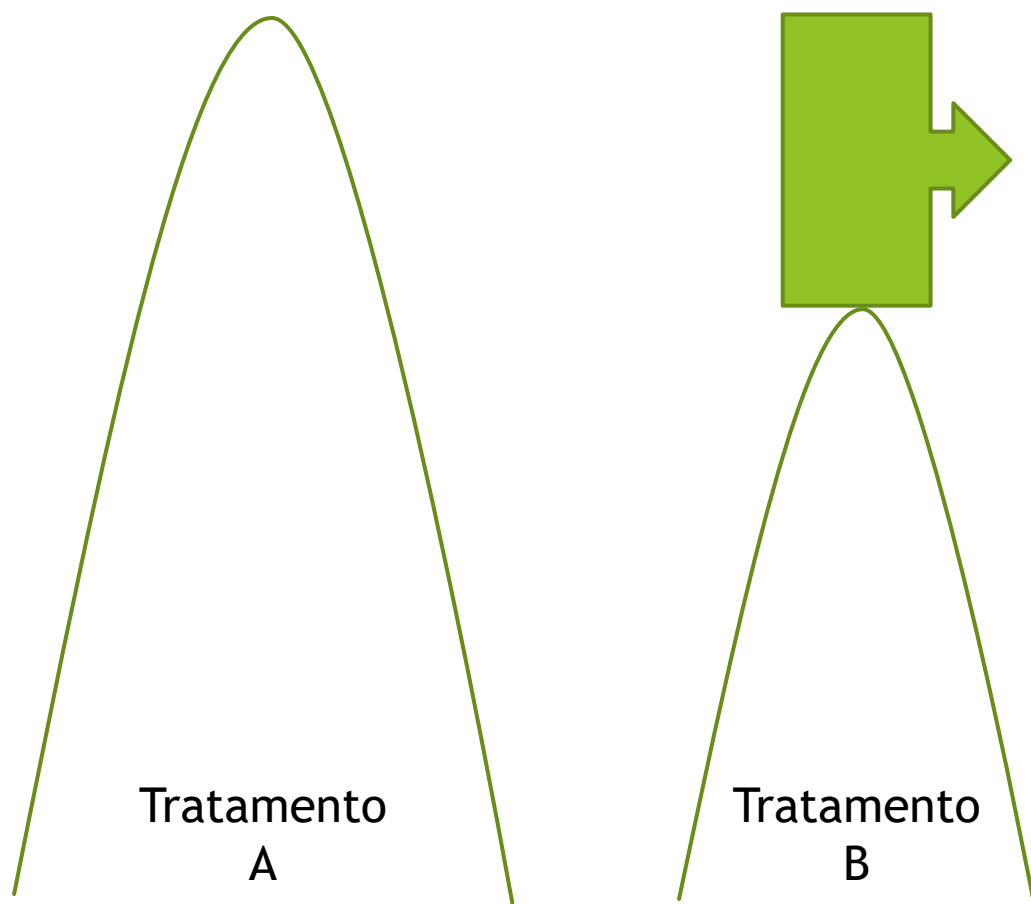
Effect size x p-value

Prof Dr Marcelo Riberto

Curso de Revisão sistemática e Metanálise

Relembrando *effect size* (magnitude do efeito)

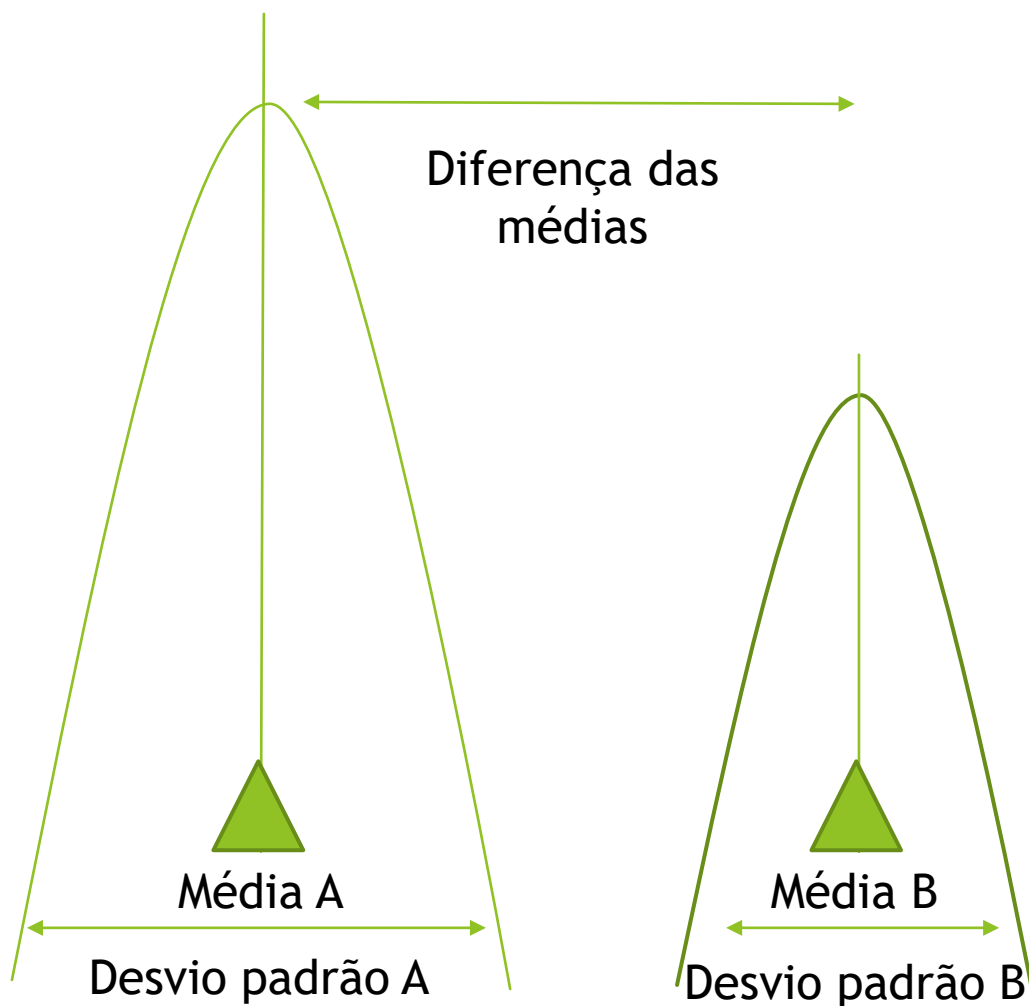
Desfecho qualitativo



Para ver grandes diferenças,
são necessários poucos
participantes

Relembrando *effect size* (magnitude do efeito)

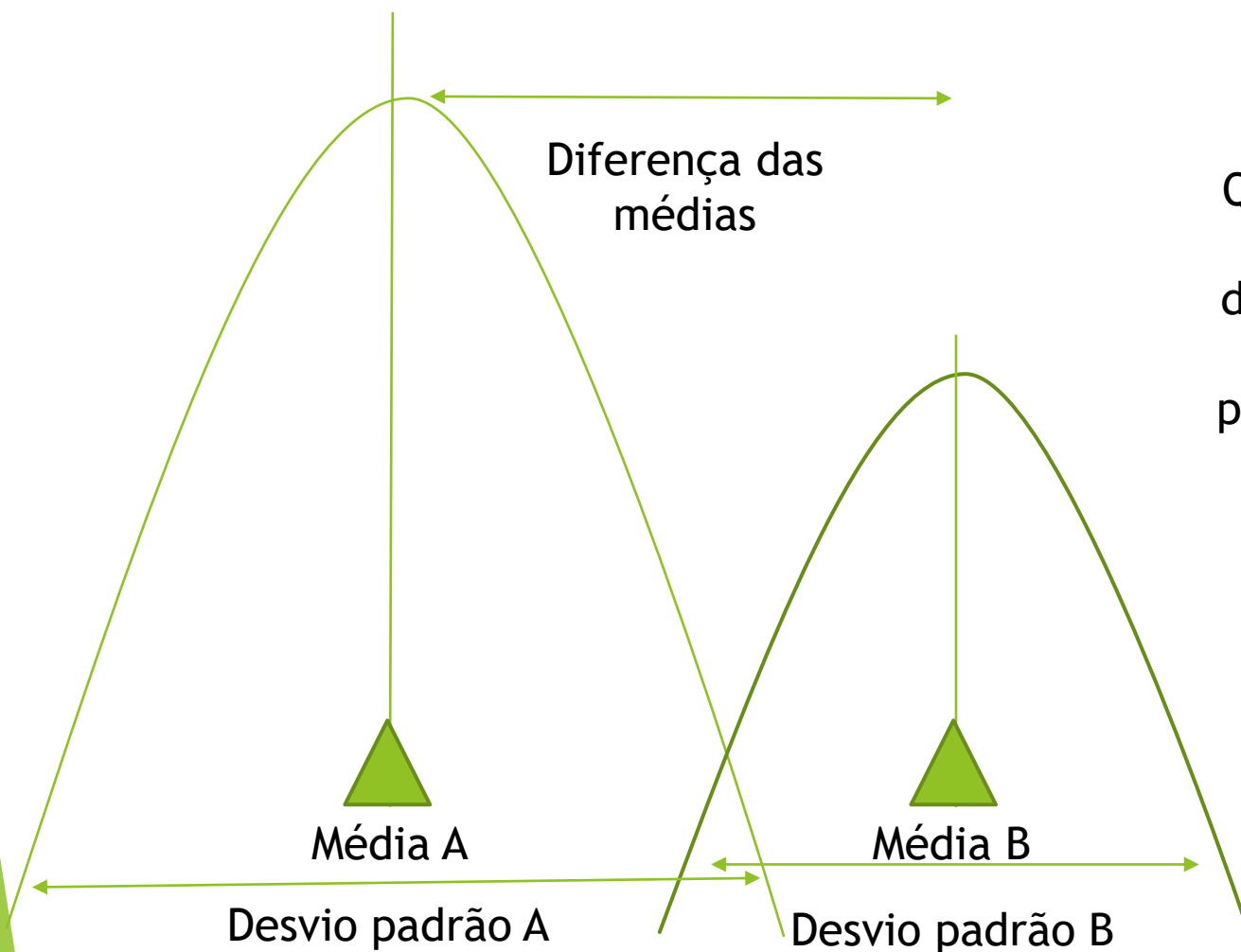
Desfecho quantitativo



Para ver grandes diferenças,
com pequeno desvio padrão, o
effect size é grande e são
necessários poucos
participantes

Relembrando *effect size* (magnitude do efeito)

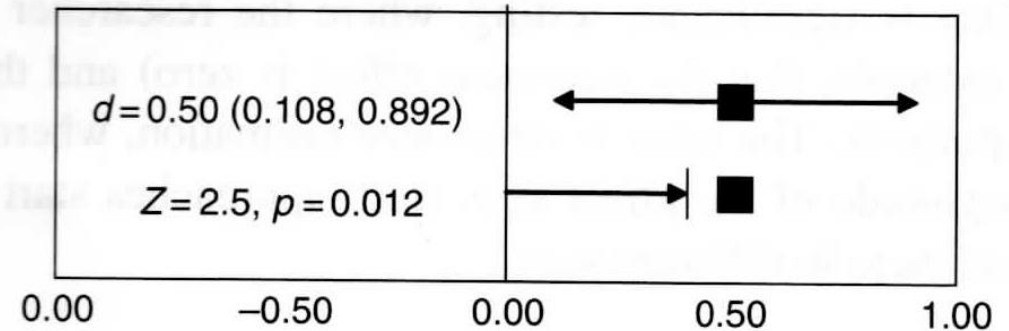
Desfecho quantitativo



Quando o desvio padrão é grande, mesmo que a diferença das médias seja grande, o *effect size* é pequeno e são necessários muitos participantes

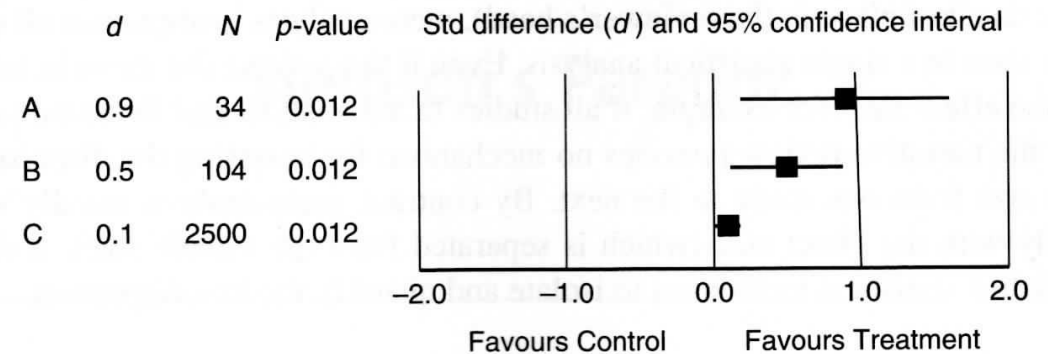
P-valor x effect size

- ▶ p-valor: só informa se há uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos
- ▶ O ES informa
 - ▶ Se há diferença entre os grupos
 - ▶ A dimensão da diferença



Effect size x p-value

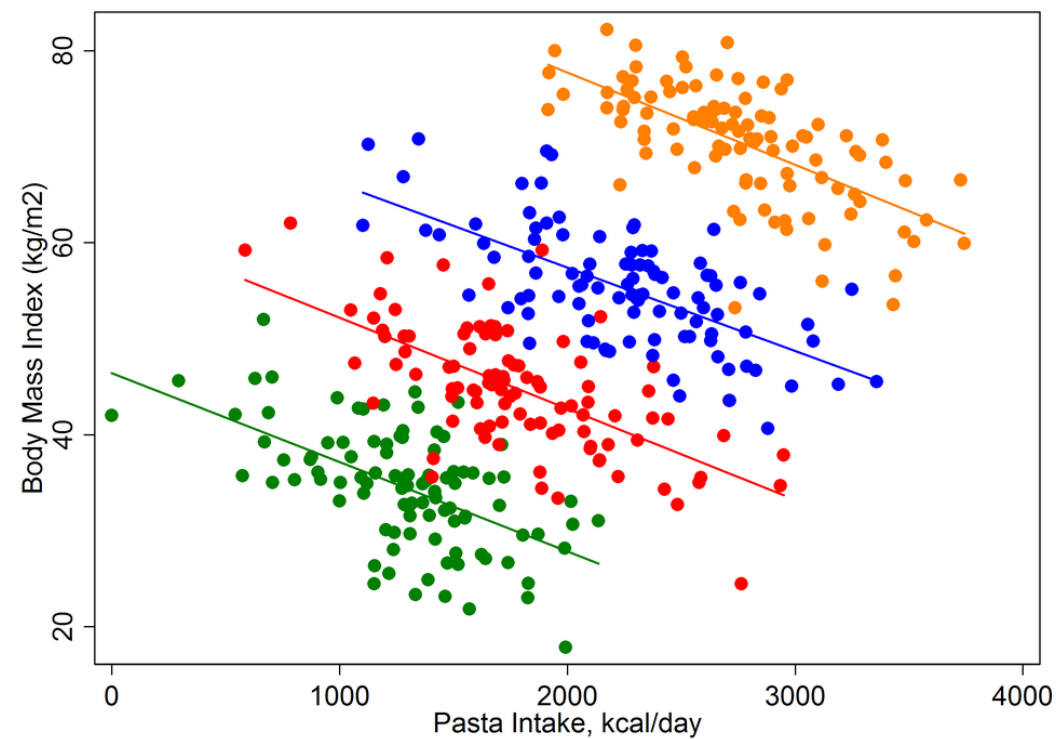
- Estes 3 estudos têm $p < 0,05$ e poderiam dar a impressão de serem semelhantes, mas a estimativa do ES varia muito, indicando que eles podem ser bastante diferentes.





Paradoxo de ▶ Simpson

O paradoxo de Simpson ocorre quando se somam informações de pacientes de diferentes estudos sem que haja consideração quanto a prevalência diferenciada de doença nos grupos estudados



Circuncisão

X

Infecção por HIV

Table 33.2 HIV as function of circumcision – by study.

Study name	Noncircumcised		Circumcised		Prevalence		Odds Ratio
	HIV+	Total	HIV+	Total	Noncircumcised	Circumcised	
High risk							
Bwayo (a)	92	178	160	772	0.52	0.21	4.09
Bwayo (b)	22	68	37	237	0.32	0.16	2.59
Kreiss	59	77	254	422	0.77	0.60	2.17
Hira	418	590	10	20	0.71	0.50	2.43
Cameron	18	79	6	214	0.23	0.03	10.23
Pepin	5	47	13	256	0.11	0.05	2.23
Greenblatt	11	39	8	76	0.28	0.11	3.34
Diallo	38	84	212	1085	0.45	0.20	3.40
Simonsen	17	87	21	253	0.20	0.08	2.68
Tyndall	85	178	105	632	0.48	0.17	4.59
Nasio	86	164	137	717	0.52	0.19	4.67
Mehendal	837	4248	38	291	0.20	0.13	1.63
Bollinger	50	291	1	15	0.17	0.07	2.90
Chiasson	36	833	14	556	0.04	0.03	1.75
Sassan	75	93	415	636	0.81	0.65	2.22
Partner							
Hunter	43	373	165	3930	0.12	0.04	2.97
Carael	90	195	34	79	0.46	0.43	1.13
Chao	442	5286	75	307	0.08	0.24	0.28
Moss	24	40	12	29	0.60	0.41	2.13
Allen	275	887	132	456	0.31	0.29	1.10
Sedlin	32	58	33	73	0.55	0.45	1.49
Konde-Luc	153	1669	6	133	0.09	0.05	2.14
Random population							
Barongo	55	1411	42	684	0.04	0.06	0.62
Grosskurth	158	4762	61	1087	0.03	0.06	0.58
Van de Perre	46	270	6	32	0.17	0.19	0.89
Seed	171	593	51	243	0.29	0.21	1.53
Malamba	111	225	21	68	0.49	0.31	2.18
Quigley	101	373	48	169	0.27	0.28	0.94
Urassa 1	56	1357	42	642	0.04	0.07	0.61
Urassa 2	105	2145	32	458	0.05	0.07	0.69
Urassa 3	38	347	19	177	0.11	0.11	1.02
Urassa 4	112	828	54	746	0.14	0.07	2.00
Urassa 5	101	466	48	184	0.22	0.26	0.78
Total	3962	28341	2312	15679	0.14	0.15	0.94

Circuncisão x Infecção por HIV

► Quando foram computados os dados individuais de todos os sujeitos investigados, o risco de infecção pelo HIV foi maior entre os circuncidados

	HIV +	HIV -	Total	% HIV +
Não circuncidados	3962	24379	28341	14%
Circuncidados	2312	13367	15678	15%

Circuncisão x Infecção por HIV

► Todavia, é importante observar que a prevalência da infecção pelo HIV varia em cada um dos grupos que participou dos estudos incluídos na metanálise

	Alto risco	Parceiros	Aleatório
Não circuncisados	25%	30%	45%
Circuncisados	39%	32%	29%

Circuncisão x Infecção por HIV

► A análise com os dados diretos de cada indivíduo incluiu um **confundidor**, pois os homens circuncidados não são comparáveis com os demais. Aparentemente, os comportamentos de risco são mais comuns entre os homens do primeiro grupo, aumentando o seu risco de contrair a infecção.

	HIV +	HIV -	Total	% HIV +
Não circuncidados/baixa prev HIV	3962	24379	28341	14%
Circuncidados/alta prev HIV	2312	13367	15678	15%

O conceito de peso inverso da variância

Em geral, os estudos variam em tamanho.

Um estudo baseado em 100 sujeitos é considerado como a estimativa mais “precisa” da população que um estudo baseado em 10 sujeitos.

Assim, estudos maiores deveriam ter mais “peso” nessa análise que estudos menores.

Abordagem simples: ponderar o estudo pelo seu tamanho

Melhor abordagem: ponderar pelo inverso da variância.

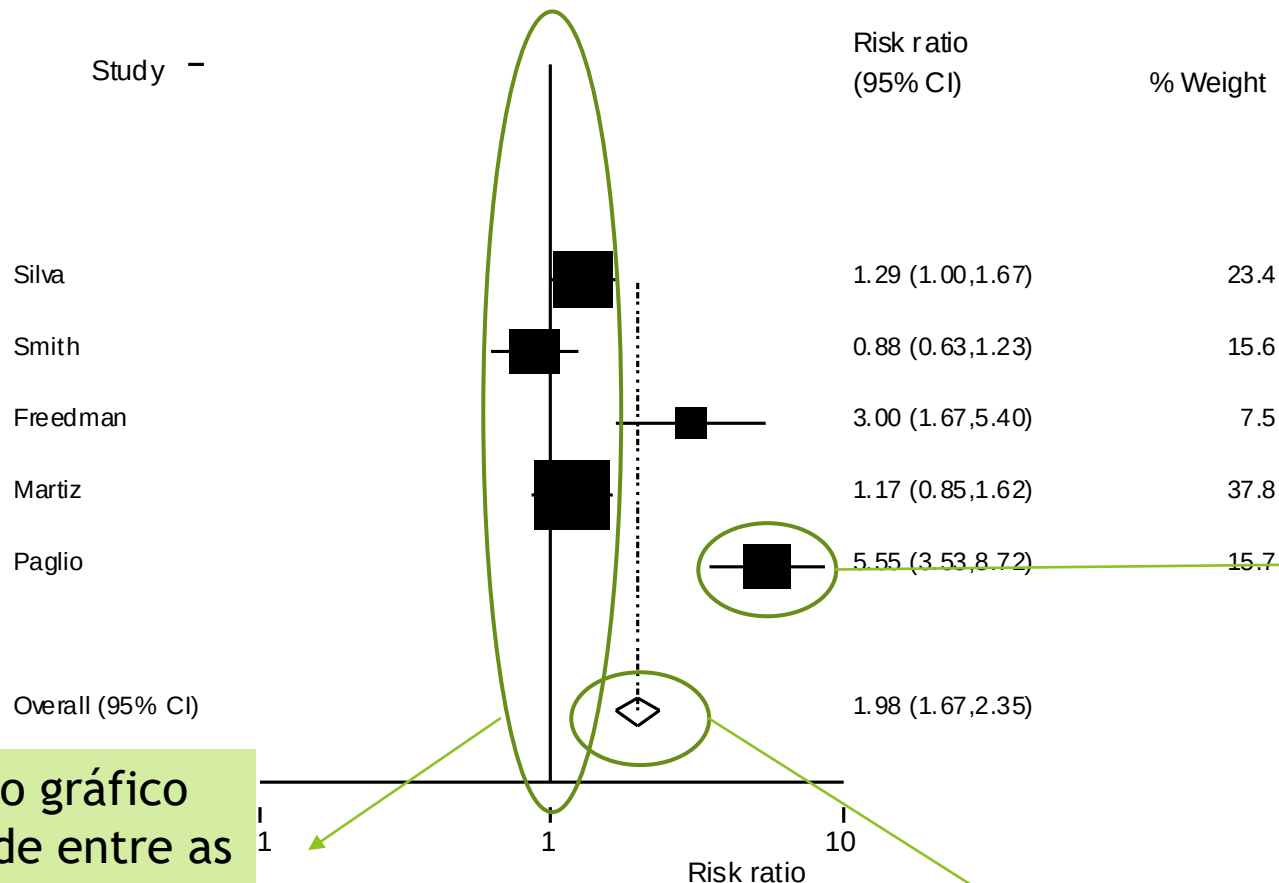
Variância

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}$$

Expressa a somatória das distâncias que cada membro de um grupo tem em direção à média

Quanto mais participantes, menor a variância

Quanto menor a variância, maior seu peso numa metanálise



O eixo vertical do gráfico define a igualdade entre as intervenções.

Se for 0, indica a diferença entre os tratamentos

Se for 1, indica a proporção de pessoas com o desfecho em cada braço do tratamento ou o risco relativo

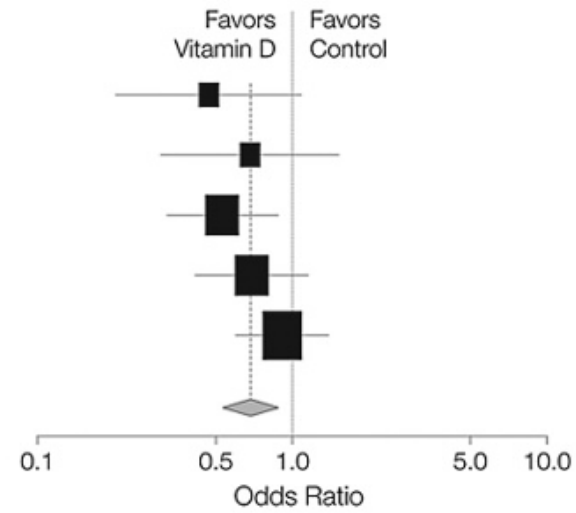
Cada estudo expresso numa linha
O tamanho do quadrado reflete o seu peso
As linhas horizontais representam o IC95%

O resultado somatório é expresso por um losango 'diamante', cujas extremidades laterais definem o IC95%

Forest plot

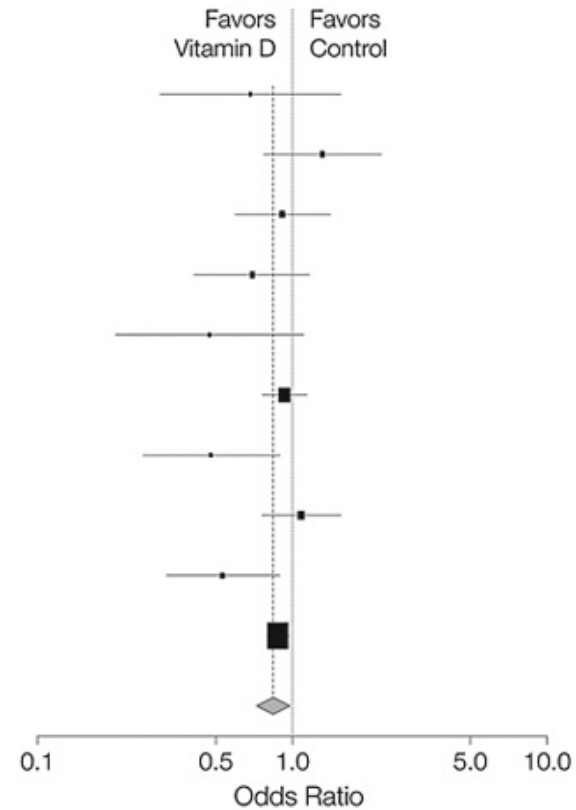
Primary Analysis

Source	Odds Ratio (95% CI)
Pfeifer et al, ¹¹ 2000	0.47 (0.20-1.10)
Bischoff et al, ¹² 2003	0.68 (0.30-1.54)
Gallagher et al, ¹⁷ 2001	0.53 (0.32-0.88)
Dukas et al, ¹⁸ 2004	0.69 (0.41-1.16)
Graafmans et al, ¹⁹ 1996	0.91 (0.59-1.40)
Pooled (Uncorrected)	0.69 (0.53-0.88)



Secondary Analysis

Source	Length of Follow-up, mo	Odds Ratio (95% CI)
Bischoff et al, ¹² 2003	3	0.68 (0.30-1.54)
Latham et al, ²³ 2003	6	1.31 (0.77-2.23)
Graafmans et al, ¹⁹ 1996	7	0.91 (0.59-1.40)
Dukas et al, ¹⁸ 2004	9	0.69 (0.41-1.16)
Pfeifer et al, ¹¹ 2000	12	0.47 (0.20-1.10)
Trivedi et al, ²² 2003	12	0.93 (0.76-1.14)
Harwood et al, ²⁴ 2004	12	0.48 (0.26-0.89)
Chapuy et al, ²¹ 2004	24	1.08 (0.75-1.55)
Gallagher et al, ¹⁷ 2001	36	0.53 (0.32-0.88)
Larsen et al, ²⁰ 2002	42	0.88 (0.79-0.98)
Pooled (Uncorrected)		0.84 (0.73-0.98)



The background features abstract, overlapping green geometric shapes, primarily triangles and polygons, in various shades of green, creating a modern and dynamic visual effect.

Sensibilidade

Análise de sensibilidade



Avaliar a robustez dos achados da meta-análise



Pode-se repetir a análise omitindo um estudo de cada vez ou estudos com menor qualidade, os estudos iniciais, ou alguns subgrupos tais como eliminar os estudos em que ficam os 10% dos extremos da distribuições dos resultados.



Exemplo: *“Os efeitos dos RCTs que não seguiram os critérios de elegibilidade e aqueles com resultados completos indisponíveis foram examinados na análise de sensibilidade.”*

Heterogeneidade

Introdução

- O objetivo da síntese na metanálise não é apenas computar o efeito resumido dos estudos, mas dar sentido ao padrão de efeitos.

Uma metanálise que afirma que uma intervenção reduz o risco de uma complicação em 40% em vários estudos é diferente de uma conclusão que diz que em média a redução é de 40%, mas com variação de 10% a 70%

- Há heterogeneidade entre esses estudos?
- Qual é a variância dos efeitos reais?
- Quais são as implicações dessa heterogeneidade?
- Qual proporção da dispersão de resultados é real?

- ▶ Extração da quantidade real de variação entre estudos:
 - ▶ Computar a variação observada entre os estudos
 - ▶ Estimar quanto dos efeitos observados seriam esperados se o ES fosse igual para todos os estudos
 - ▶ A diferença nessa variação (se ocorrer) é considerada a **diferença real** nos effect size, ou seja, a **heterogeneidade**

Isolar a
variação nos
efeitos reais

Isolar a variação nos efeitos reais

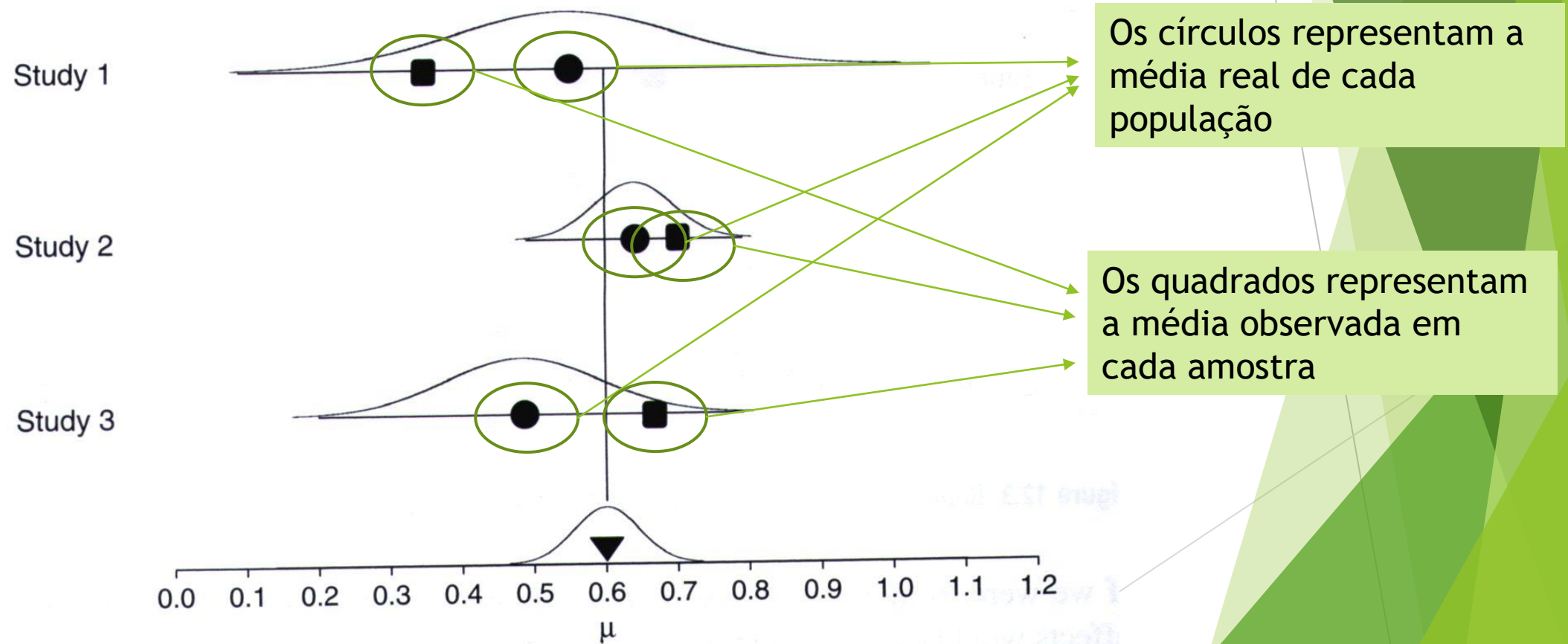
Pressuposto:

Numa situação real, os ES são diferentes entre si porque:

Há uma variabilidade entre os estudos (inter) - varia conforme o modelo escolhido: fixo ou aleatório

Há um efeito aleatório em cada estudo (intra)

Modelo de efeito aleatório



Isolar a variação nos efeitos reais

Extração da quantidade real de
variação entre estudos:

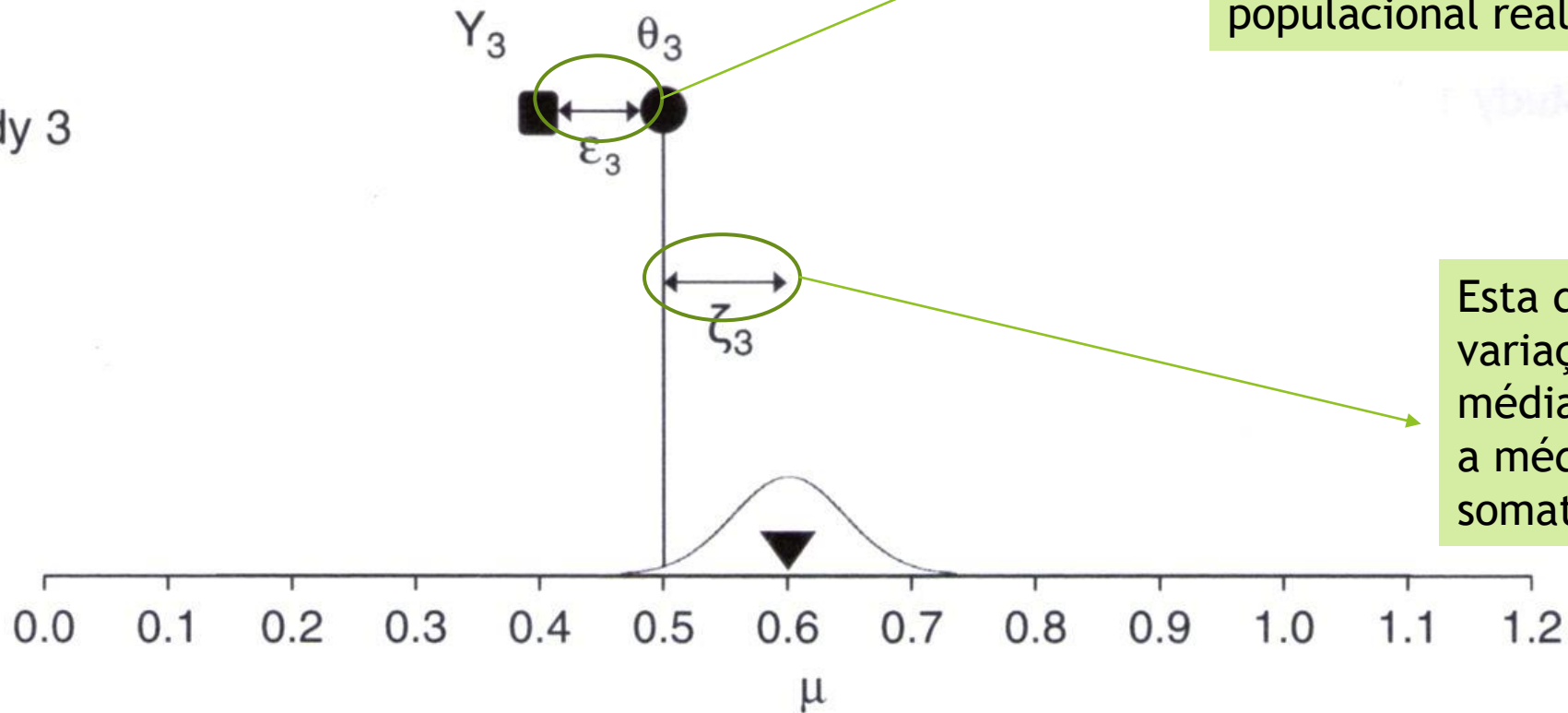
Computar a variação entre os
estudos observada

Estimar quanto dos efeitos
observados seriam esperados se o
ES fosse igual para todos os estudos

A diferença nessa variação (se
ocorrer) é considerada a **diferença
real** nos effect size, ou seja, a
heterogeneidade

Modelo de efeito aleatório

Study 3



Esta diferença expressa a variação estatística entre a média observada na amostra e a média populacional real

Esta diferença expressa a variação estatística entre a média de cada população e a média populacional somatória

Isolar a variação nos efeitos reais

- ▶ Calcular a estatística Q

- ▶ É a soma ponderada do quadrado da diferença de ES observado e esperado

$$Q = \sum_{i=1}^k W_i (Y_i - M)^2$$

Onde:

- W é o peso (inverso da variância)
- Y é o ES observado para cada estudo
- M é o ES resumido de todos estudos
- k é o número de estudos

- ▶ Se todos estudos tivesse o mesmo ES, então a diferença esperada seria: $df = k - 1$
- ▶ Calcular o excesso de variação entre estudos:

Q - df

Variação observada entre os estudos

Variação esperada se tivesse o mesmo ES

Exame de heterogeneidade

“Heterogeneidade entre estudos foi avaliada pela estatística Q (considerada significativa para valores de $p < 0.10$). Para todas essas análises, nós não encontramos evidência de heterogeneidade significativa na análise de sensibilidade.”

“Além disso, os IC95% para todos os estudos sobrepueram-se uns aos outros no forest plot, reforçando a ausência de heterogeneidade.”

“Enfim, nós ainda exploramos a heterogeneidade ao examinar os effect sizes para diferentes subgrupos”

Usos da estatística Q (e df)

Testar se a heterogeneidade é estatisticamente significativa

A hipótese nula é de que todos estudos têm o mesmo ES

Este teste de hipótese é sensível ao número de estudos e à magnitude de (Q - df)

Problemas:

Falso-negativo: um p não-significante não quer dizer que há consistência dos ES

Este teste se propõe a avaliar a viabilidade da hipótese nula, e não a estimar a dispersão dos ES

Estimar a dispersão dos ES

- ▶ Usar a estatística T^2

$$T^2 = \frac{Q - df}{C}$$

$$C = \sum w_i - \frac{\sum w_i^2}{\sum w_i}$$

- ▶ Observações:

- ▶ Se $Q < df$, então $T^2 = 0$ (não assume valor negativo)

Estimar a dispersão dos ES

- ▶ Usar a estatística I^2

$$I^2 = \frac{(Q - df)}{Q} \times 100\%$$

- ▶ Observações:

- ▶ I^2 varia de 0 a 100%
- ▶ I^2 pode ser usado para determinar qual proporção da variação observada é real:
 - ▶ Valores próximos de zero: quase toda variação é espúria e não há nada a explicar
 - ▶ Valores próximos de um: há necessidade de especular o motivo da variância observada

Estatística	Valores possíveis	Dependência do número de estudos	Dependência da escala
Q	$Q \geq 0$	$\sqrt{\quad}$	
p	$0 \leq p \leq 1$	$\sqrt{\quad}$	
T^2	$T^2 \geq 0$		$\sqrt{\quad}$
T	$T \geq 0$		$\sqrt{\quad}$
I^2	$0\% \leq I^2 \leq 100\%$		

Comparação de medidas de heterogeneidade

Avaliando viés de publicação potencial



Estudos negativos têm menos chances de serem publicados

Questões relacionadas ao poder
Menos impacto



“Como em todas as metanálises, esta revisão tem o potencial de um viés de publicação.”



“Usando o teste Begg e o teste Egger com todos os 10 estudos, não encontramos evidência de viés de publicação.”



“Apesar do gráfico do funil de Begg funnel uma possível ausência de estudos negativos envolvendo pequenas amostras, a análise por meio de apara e preenchimento não confirmou essa sugestão”

Funnel plot

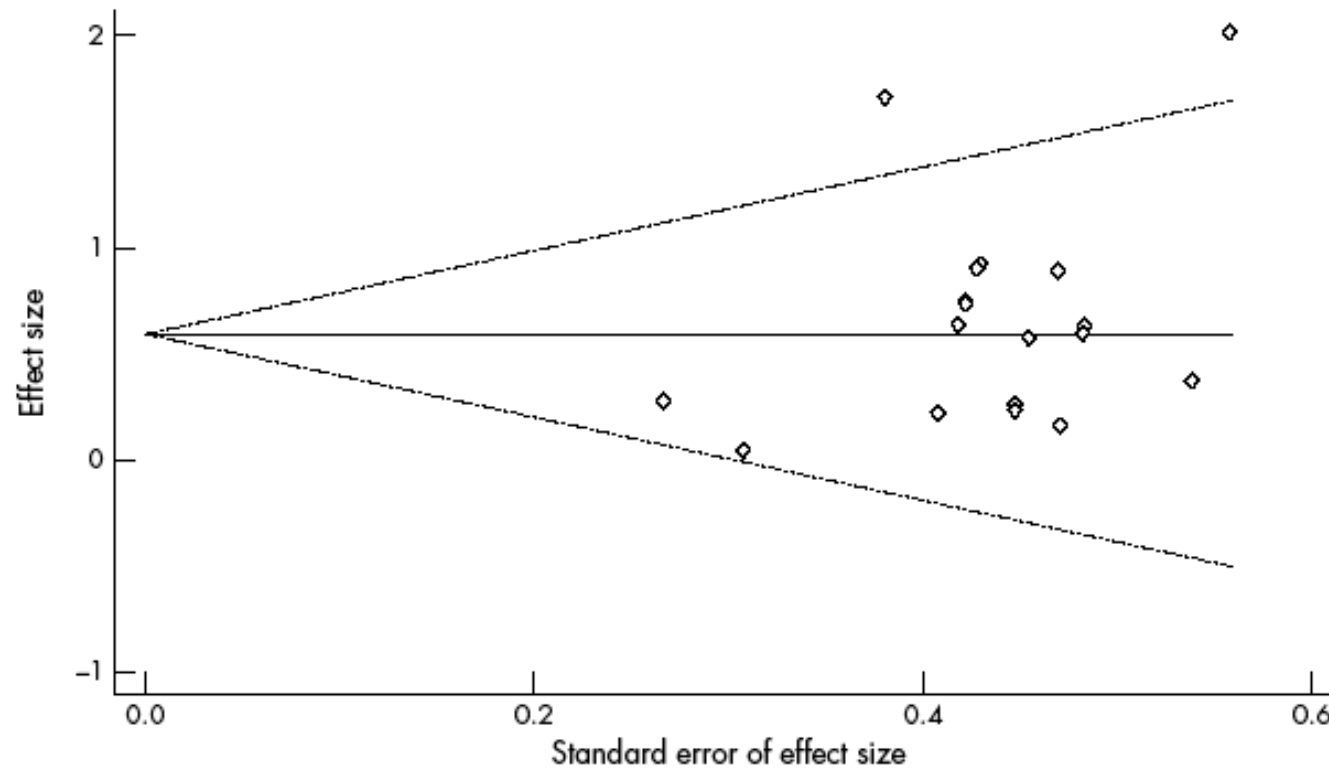


Figure 5 Funnel plot (publication bias assessment) of the effect sizes (Cohen d) according to their standard errors. The horizontal solid line is drawn at the pooled effect size, and angled lines represent the expected 95% confidence interval for a given standard error, assuming no between study heterogeneity.

Relato e recomendações

Resumir os achados principais

Validade dos achados

- *Estudos de qualidade pobre, validade interna da revisão*

Generalizabilidade dos achados externos dos achados

- *Participantes semelhantes? Consistência dos achados*

Implicações para futuras pesquisa? Clínica / Prática de saúde pública?

Exemplo

Relato e recomendações

- ▶ *“Em resumo, esta metanálise sugere que a vitamina D parece reduzir o risco de quedas em pessoas idosas em 22% com benefícios mais claramente estabelecidos para mulheres e com análogos ativos da vitamina D.”*
- ▶ *“Nossos resultados sugerem que estudos futuros em homens em para o colecalciferol deveriam ser realizados para definir o effect size nesses subgrupos.”*
- ▶ *“O efeito e custo-efetividade da suplementação baseada na avaliação da vitamina D basal também continua desconhecida. No entanto, dado que o NNT é de 15, a mortalidade é alta, e o custo econômico das quedas é alto, nossos resultados são suficientemente fortes para considerar a suplementação com vitamina D para indivíduos idosos.”*

Críticas à metanálise

Um número não pode resumir um campo de pesquisa

- ▶ Bailer (1997) comentou que ‘Qualquer tentativa de reduzir os resultados a uma valor único, com interval de confiança provavelmente vai levar a conclusões erradas e, talvez, sérias’

- ▶ Resposta:

De fato, o objetivo da metanálise deveria ser de sintetiza os effect sizes, e não simplesmente (ou necessariamente) relatar um efeito somatório. Todavia, se os efeitos são consistentes, então a análise mostra que o efeito é robusto ao longo de vários estudos. Se a dispersão for modesta, ela serve para posicionar o efeito médio no contexto. Se a dispersão é substancial, então o foco deve mudar para do efeito somatório para o efeito de dispersão em si mesmo. Pesquisadores que relatam efeito somatório e ignoram a heterogeneidade perdem o foco da síntese.

O problema do arquivamento de estudos invalida a metanálise

► Problema

Artigos com insucesso para mostrar diferenças entre intervenções têm maior dificuldade para serem publicados

Seus efeitos podem não ser contabilizados nas metanálises

► Resposta:

O viés de publicação existe para qualquer tipo de pesquisa bibliográfica, mesmo nas revisões narrativas, sistemáticas ou numa pesquisa de um profissional de saúde em busca por orientação.

Neste assunto, há recursos estatísticos na metanálise para a identificação de possibilidade deste tipo de viés.

Misturar maçãs com laranjas

► Problema

Ao misturar diferentes tipo de estudos, o efeito somatório da metanálise vai desconsiderar as peculiaridades de cada tipo.

► Resposta:

As questões formuladas numa metanálise são, em geral, mais amplas que nos estudos primários, ou seja, ao invés de perguntar sobre maçãs e laranjas, a pergunta pode ser sobre frutas (inclusive melões). Mais importante é perceber a consistência e generalizabilidade dos achados.

Ainda assim, a decisão sobre quais estudos devem ser incluídos numa metanálise pode ser questionada a fim de garantir maior comparabilidade.

Colocar lixo para dentro, implica em botar lixo para fora

► Problema

Na ocorrência de estudos primários de má qualidade, os resultados da metanálise não traduzirão a verdade.

► Resposta:

Assim como nas revisões sistemática, na metanálise há os critérios de inclusão e exclusão, bem como os filtros metodológicos e avaliações de qualidade metodológica dos estudos incluídos.

A análise de subgrupos permite a verificação do impacto de variáveis metodológicas sobre o resultado final somatório ou sobre a heterogeneidade dos resultados

Colocar lixo para dentro, implica em botar lixo para fora

► Problema

Na ocorrência de estudos primários de má qualidade, os resultados da metanálise não traduzirão a verdade.

► Resposta:

Assim como nas revisões sistemática, na metanálise há os critérios de inclusão e exclusão, bem como os filtros metodológicos e avaliações de qualidade metodológica dos estudos incluídos.

A análise de subgrupos permite a verificação do impacto de variáveis metodológicas sobre o resultado final somatório ou sobre a heterogeneidade dos resultados

No final das contas, não é mais fácil ler uma revisão narrativa

- ▶ A revisão narrativa aproxima-se do formato de capítulo de livros, onde todos os aspectos de um tema são abordados.
- ▶ As críticas à metanálise aplicam-se da mesma forma às revisões narrativas, como a qualidade dos artigos revisados, a heterogeneidade dos resultados, a comparação de desfechos diferentes.
- ▶ É preciso que a comunidade científica se apodere da metodologia e significado da metanálise para aplica-la e entendê-la melhor, quando ela passará a ser tão válida quanto qualquer outra boa revisão da literatura.