

Revisão sistemática e Meta-Análise

Viés de Publicação e
Heterogeneidade

Viés de Publicação

- Estudos com resultados negativos, tem menor chance de serem
 - Publicados (viés de publicação)
 - Publicados em revistas de maior circulação
 - Citados (Citation bias)
 - Levam mais tempo para serem publicados (time lag bias)
 - Serem publicados em inglês (Language bias)
- Consequentemente, de serem identificados na revisão sistemática

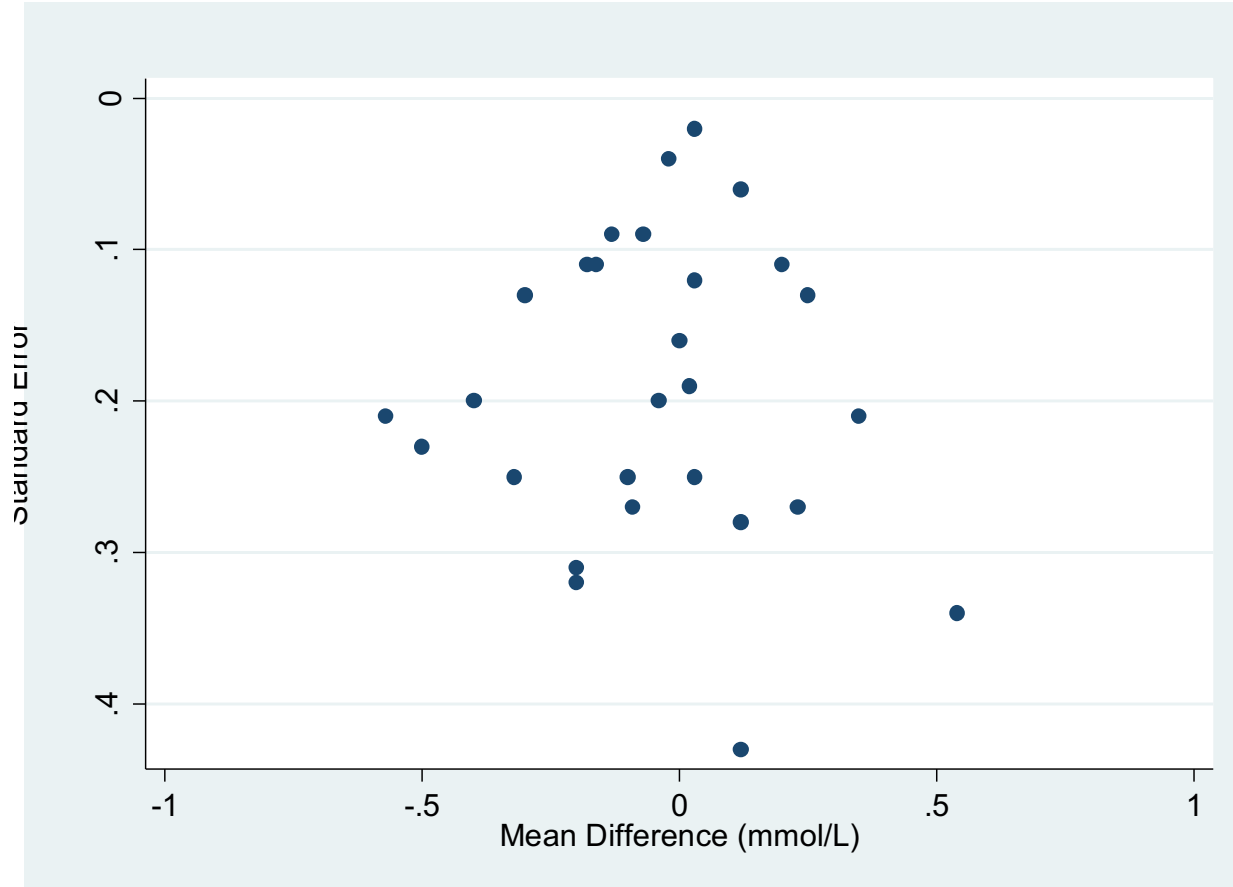
Viés de publicação

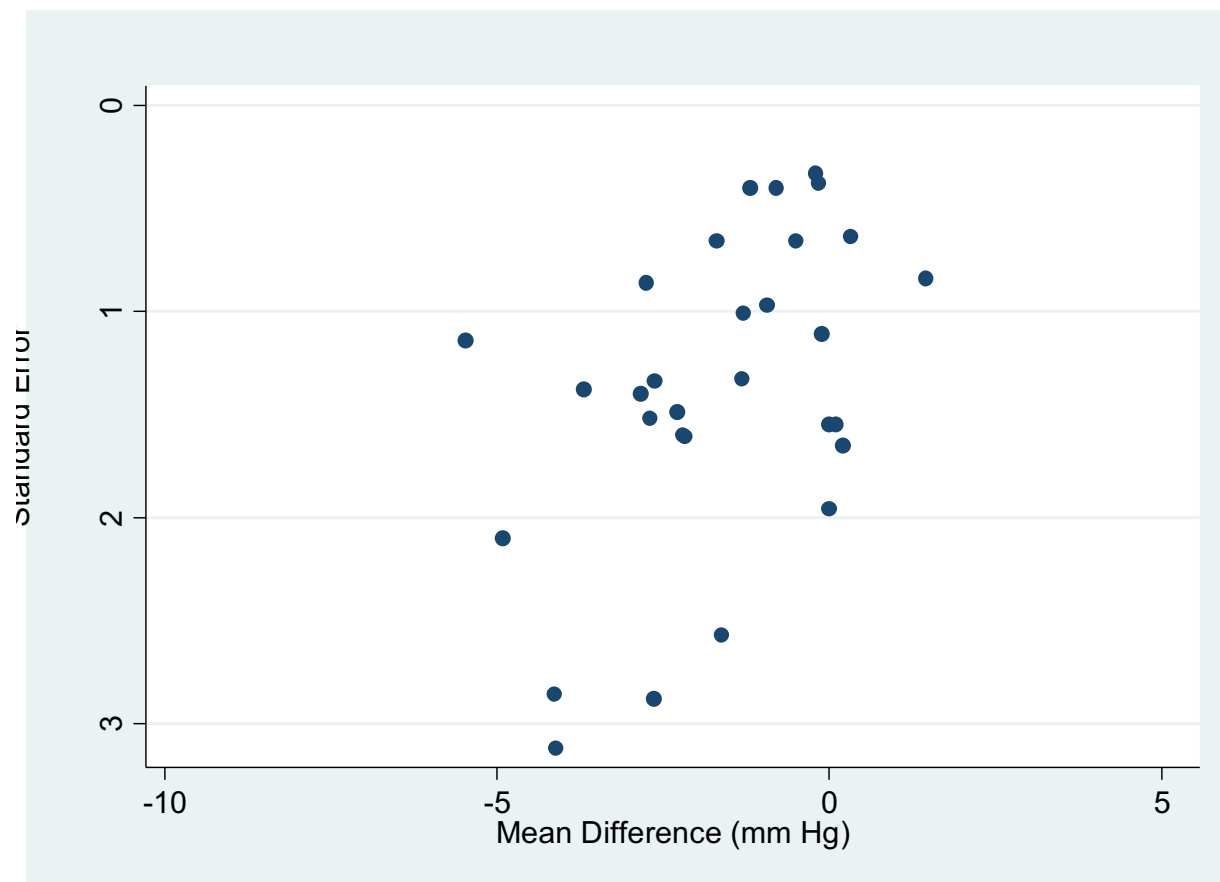
- Identificação
 - Funnel plot
 - Begg's adjusted rank correlation test
 - Egger's regression asymmetry test
 - Trim and fill
 - Fail safe N
- Análise estratificada indica o possível impacto do viés
- Meta regressão

Funnel plot

- Precisão aumenta a medida em que aumenta o tamanho da amostra
- Estudos menores tem resultados mais dispersos
- Na ausência de viés, um gráfico da precisão vs. a estimativa de efeito, irá lembrar um funil invertido
- No caso de viés de publicação, os estudos pequenos com resultados negativos não serão publicados, levando a uma assimetria no funil
- É uma das ferramentas usadas para examinar se existe um efeito dos estudos pequenos

metafunnel Mean SD, xtitle (Mean Difference (mmol/L))
ytitle (Standard Error) subtitle () noline

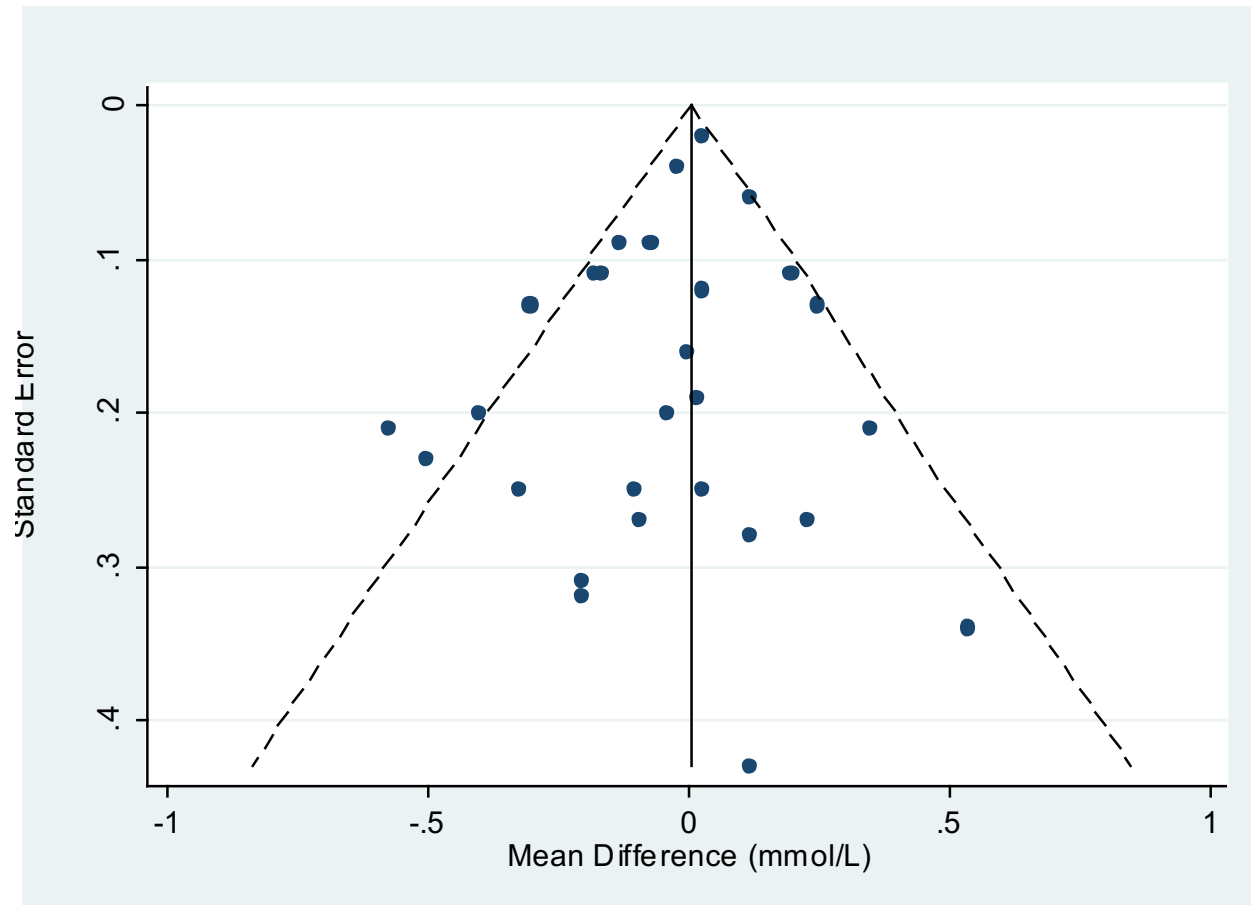




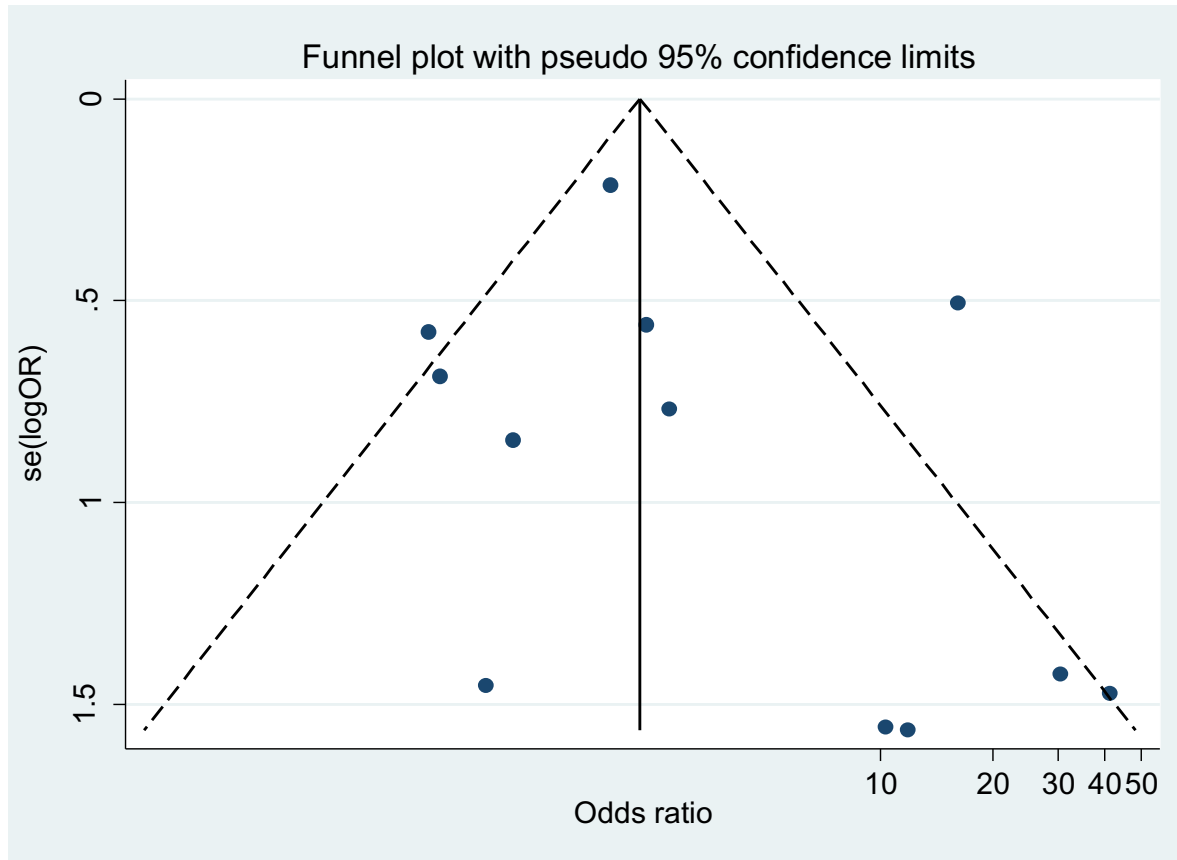
OBSERVAÇÃO

- PARA RISCO RELATIVO E ODDS RATIO
 - AS DUAS VARIÁVEIS DEVERÃO SER TRANSFORMADAS EM LOGARITMO

metafunnel Mean SD, xtitle (Mean Difference (mmol/L))
ytitle (Standard Error) subtitle ()



Pré-eclampsia



Funnel plot

- Linha sólida no centro, representa o pooled effect
- Linhas pontilhadas representam o intervalo de confiança (95%) ao redor da estimativa.
- No caso de não existir viés de publicação e heterogeneidade, 95% dos estudos deveriam estar dentro dos limites

ATENÇÃO

- Assimetria
 - Pode ser decorrente de outras causas
 - Heterogeneidade
 - Adesão a intervenção é maior nos estudos pequenos
 - Estudos menores são mais suscetíveis a viés
 - Estudos menores podem ser mais antigos e o tempo modificou o efeito da exposição
 - Estudos menores podem medir o desfecho de forma mais precisa, diminuindo erro de classificação não diferencial

Funnel plot

- Como todo método gráfico a interpretação é subjetiva.
- Por este motivo foram desenvolvidos métodos mais objetivos

Begg's test

- Padroniza o effect size, subtraindo a média ponderada e dividindo pelo erro padrão
- Faz rank correlation, para ver se o effect size está correlacionado com a sua variância.
- Tem baixo poder estatístico

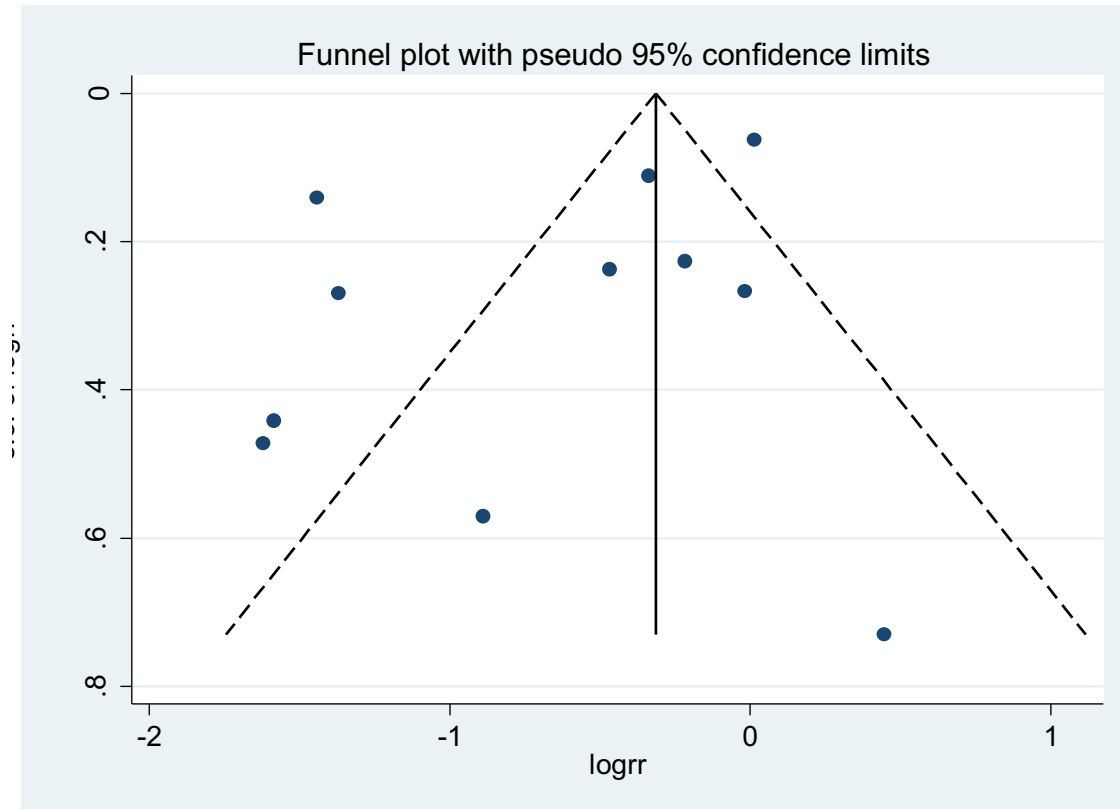
Egger's test

- Padroniza o effect size, subtraindo a média ponderada e dividindo pelo erro padrão
- Faz uma regressão, do efeito padronizado contra a sua precisão ($1/EP^2$)
- Testa se o intercepto é diferente de zero
- Tem maior poder estatístico do que o Begg's test

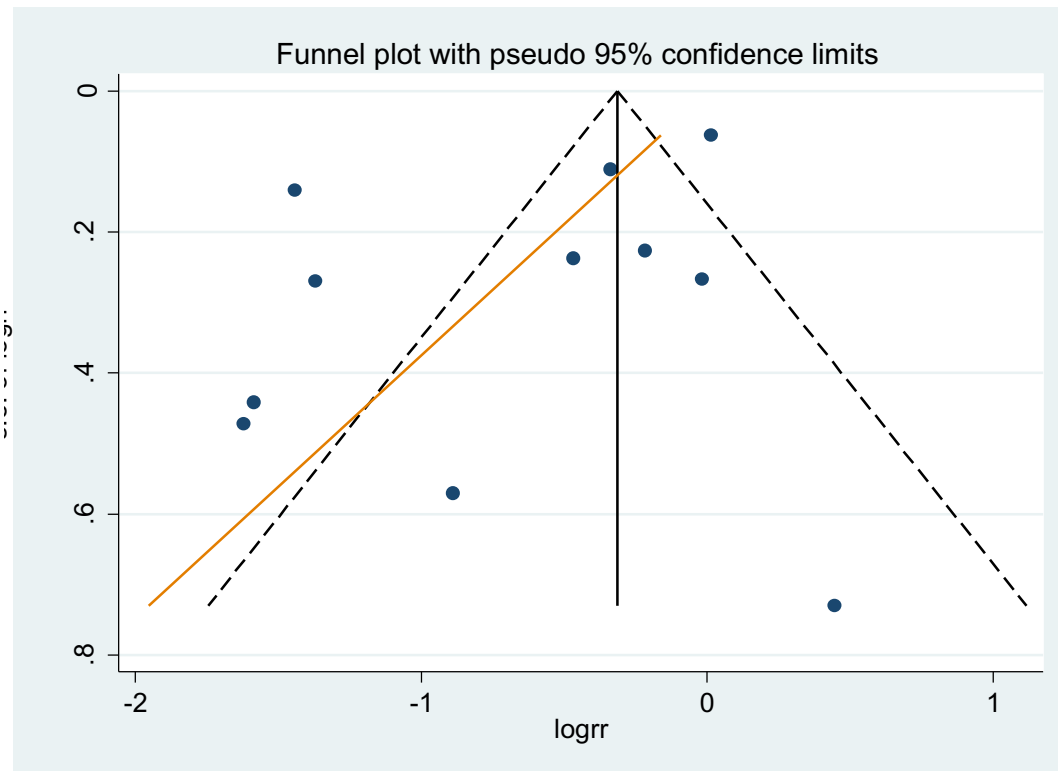
ATENÇÃO

- Com $n < 20$, ambos os testes tem baixo poder estatístico
 - Egger's test tem melhor performance

metafunnel logrr selogrr



metafunnel logrr selogrr, egger



Funnel plot com linha de regressão de Egger

- A opção Egger traça a linha baseada na equação de regressão ponderada do log RR.
- Mostra que a medida que diminuiu o tamanho do estudo, aumenta o RR
- Usamos o comando metabias para realizar o teste de Egger

```
. metabias logrr selogrr, egger
```

Note: data input format theta se_theta assumed.

Egger's test for small-study effects:
Regress standard normal deviate of intervention
effect estimate against its standard error

Number of studies = 11

Root MSE = 3.236

std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.0086597	.2396722	0.04	0.972	-.5335165	.5508359
bias	-2.688937	1.554066	-1.73	0.118	-6.204479	.8266047

Test of H0: no small-study effects

P = 0.118

```
. metabias logrr selogrr, begg
```

Note: data input format theta se_theta assumed.

Begg's test for small-study effects:

Rank correlation between standardized intervention effect and its standard error

```
adj. Kendall's Score (P-Q) =      -5
    Std. Dev. of Score =    12.85
    Number of Studies =      11
           z =    -0.39
    Pr > |z| =    0.697
           z =    0.31 (continuity corrected)
    Pr > |z| =    0.755 (continuity corrected)
```

Amamentação e colesterol total

```
. metabias mean serror, egg graph
```

Note: data input format theta se theta assumed.

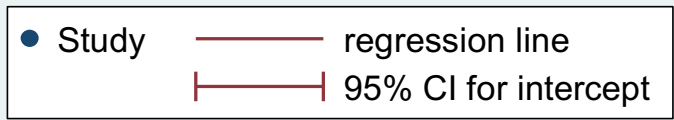
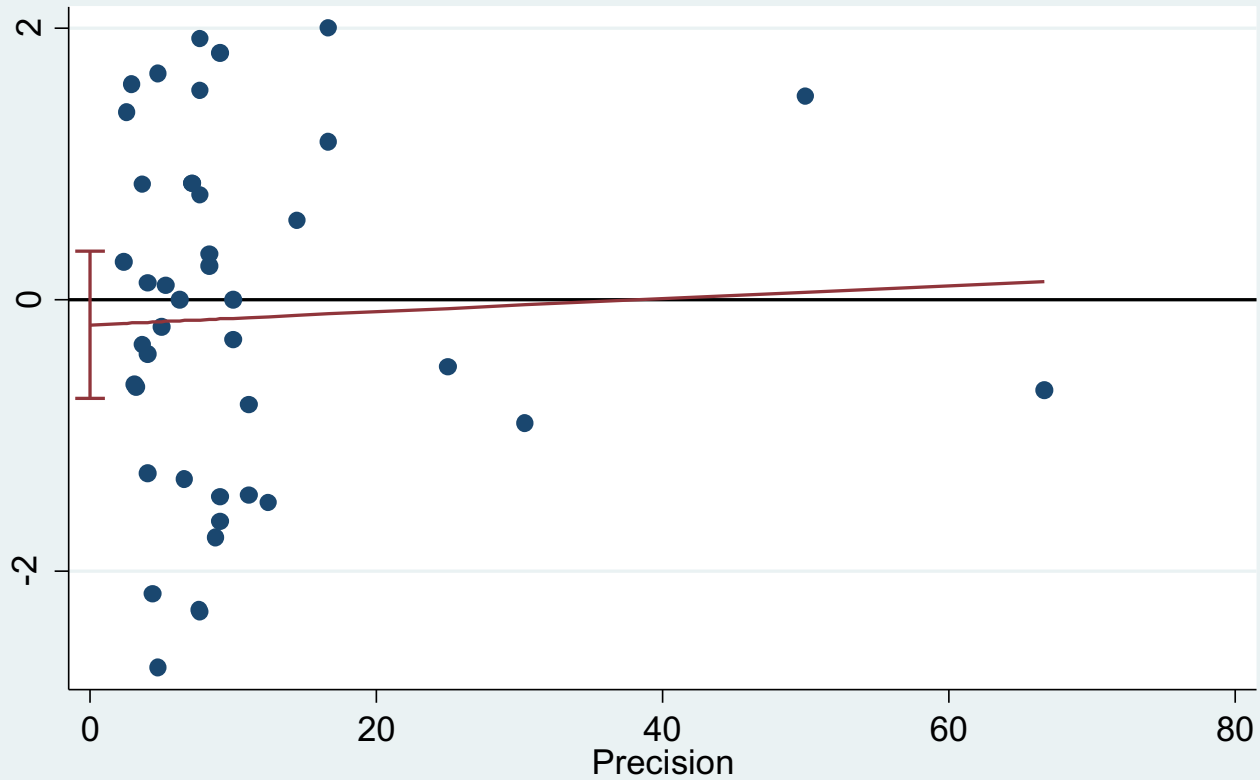
Egger's test for small-study effects:

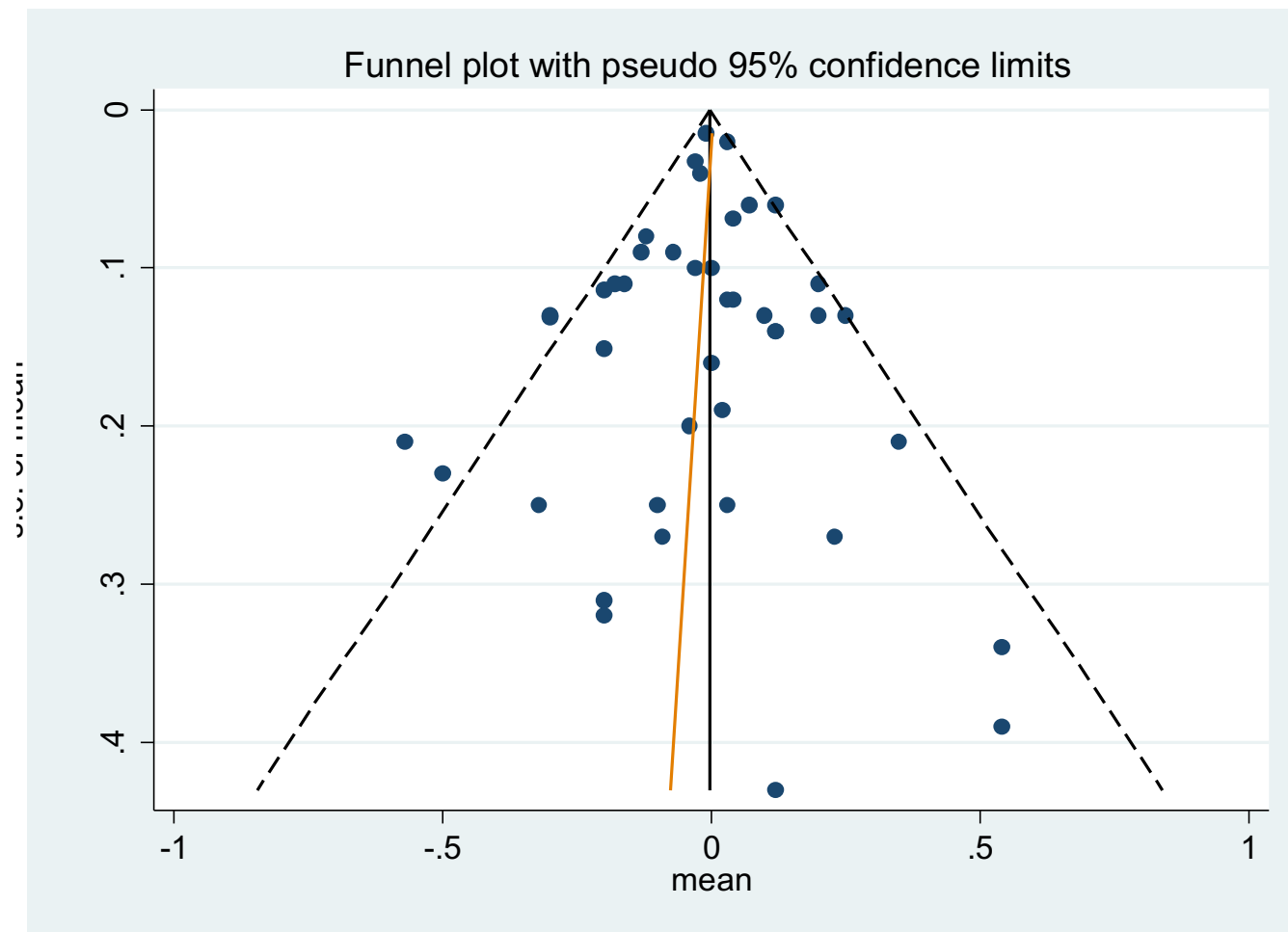
Regress standard normal deviate of intervention effect estimate against its standard error

Number of studies = 42 Root MSE = 1.307

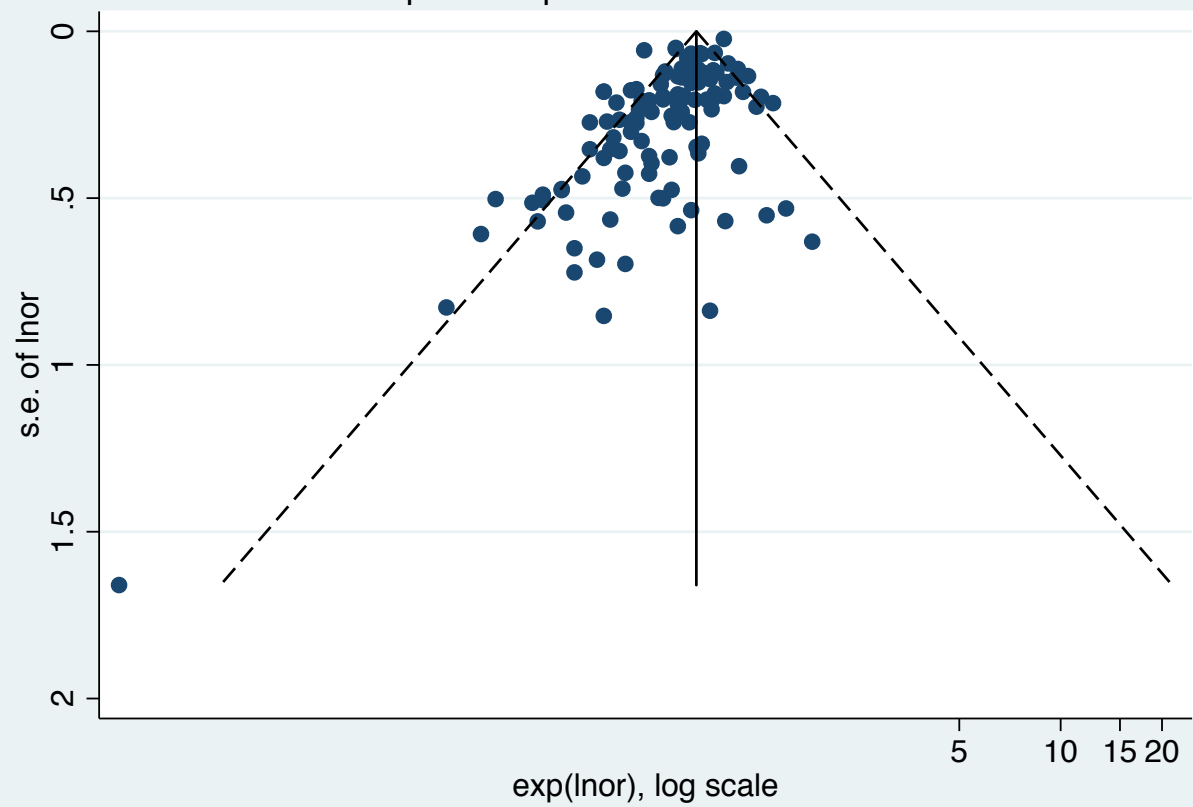
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.0048417	.0165891	0.29	0.772	-.0286862	.0383696
bias	-.1864936	.268938	-0.69	0.492	-.7300375	.3570503

Test of H0: no small-study effects P = 0.492

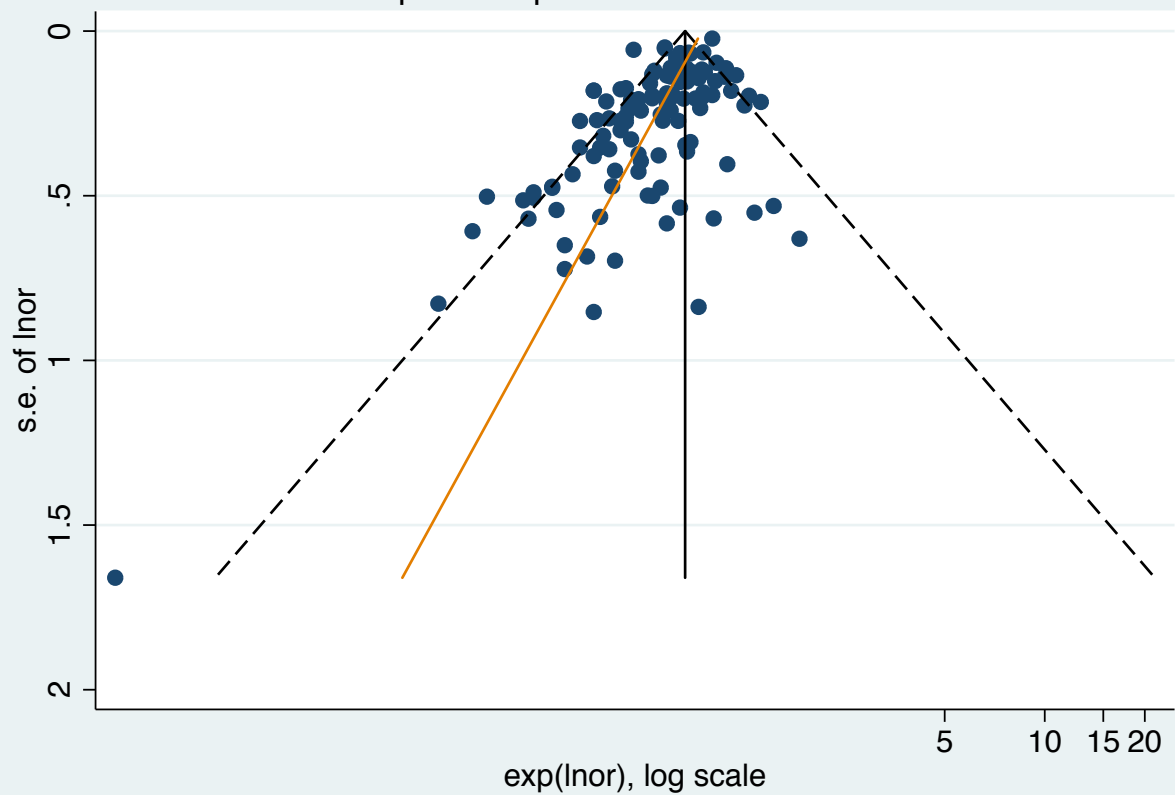




Funnel plot with pseudo 95% confidence limits

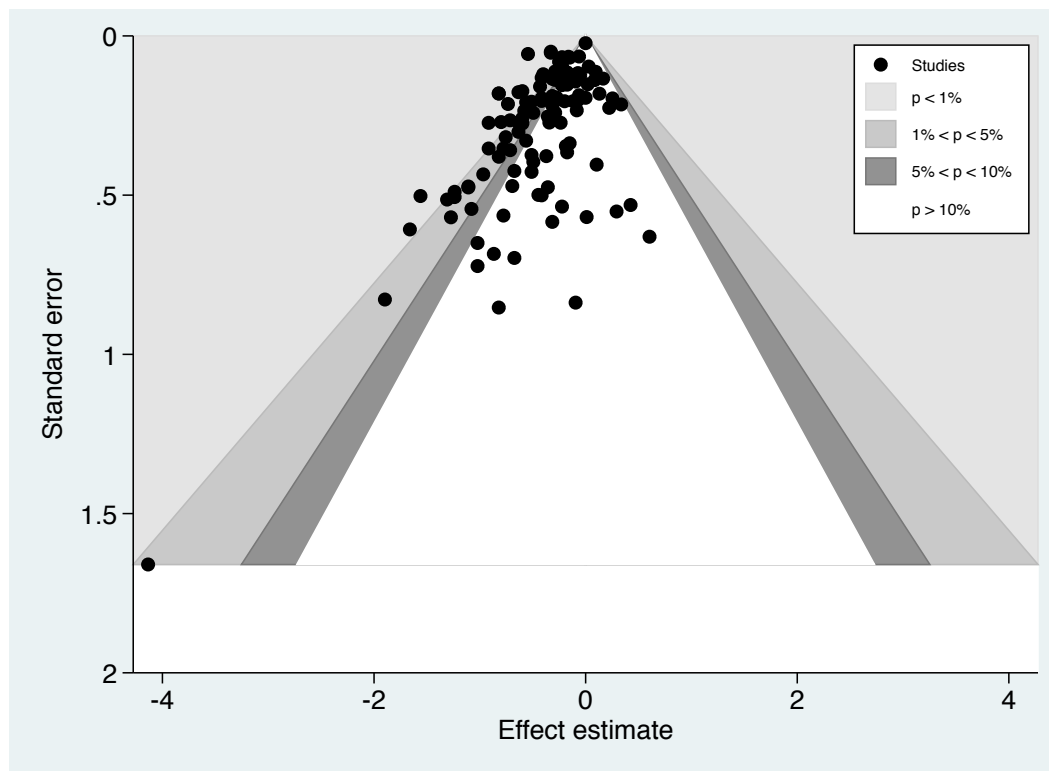


Funnel plot with pseudo 95% confidence limits



```
adj. Kendall's Score (P-Q) = -1129
Std. Dev. of Score = 403.01 (corrected for ties)
Number of Studies = 113
z = -2.80
Pr > |z| = 0.005
z = 2.80 (continuity corrected)
Pr > |z| = 0.005 (continuity corrected)
```

confunnel Inor serror



Trim and fill

- Inputação de resultados dos estudos "faltantes"
- Baseado na assimetria do funnel plot
- "Ajusta" a meta-análise para incorporar os estudos faltantes, a partir dos resultados imputados.

Limitações

Assume que toda assimetria no funnel plot é por viés de publicação

Não considera outras fontes de heterogeneidade

Quando a heterogeneidade entre os estudos é alta, ele subestima a magnitude da associação

. metatrim Mean serror, funnel

Note: default data input format (theta, se_theta) assumed.

Meta-analysis

	Pooled	95% CI		Asymptotic		No. of
Method	Est	Lower	Upper	z_value	p_value	studies
Fixed	1.744	1.425	2.064	10.693	0.000	18
Random	3.437	2.298	4.576	5.913	0.000	

Test for heterogeneity: Q= **138.411** on **17** degrees of freedom (p= **0.000**)

Moment-based estimate of between studies variance = **4.408**

Trimming estimator: **Linear**

Meta-analysis type: **Fixed-effects model**

iteration	estimate	Tn	# to trim	diff
1	1.744	143	7	171
2	1.155	154	8	22
3	1.104	155	8	2
4	1.104	155	8	0

Filled

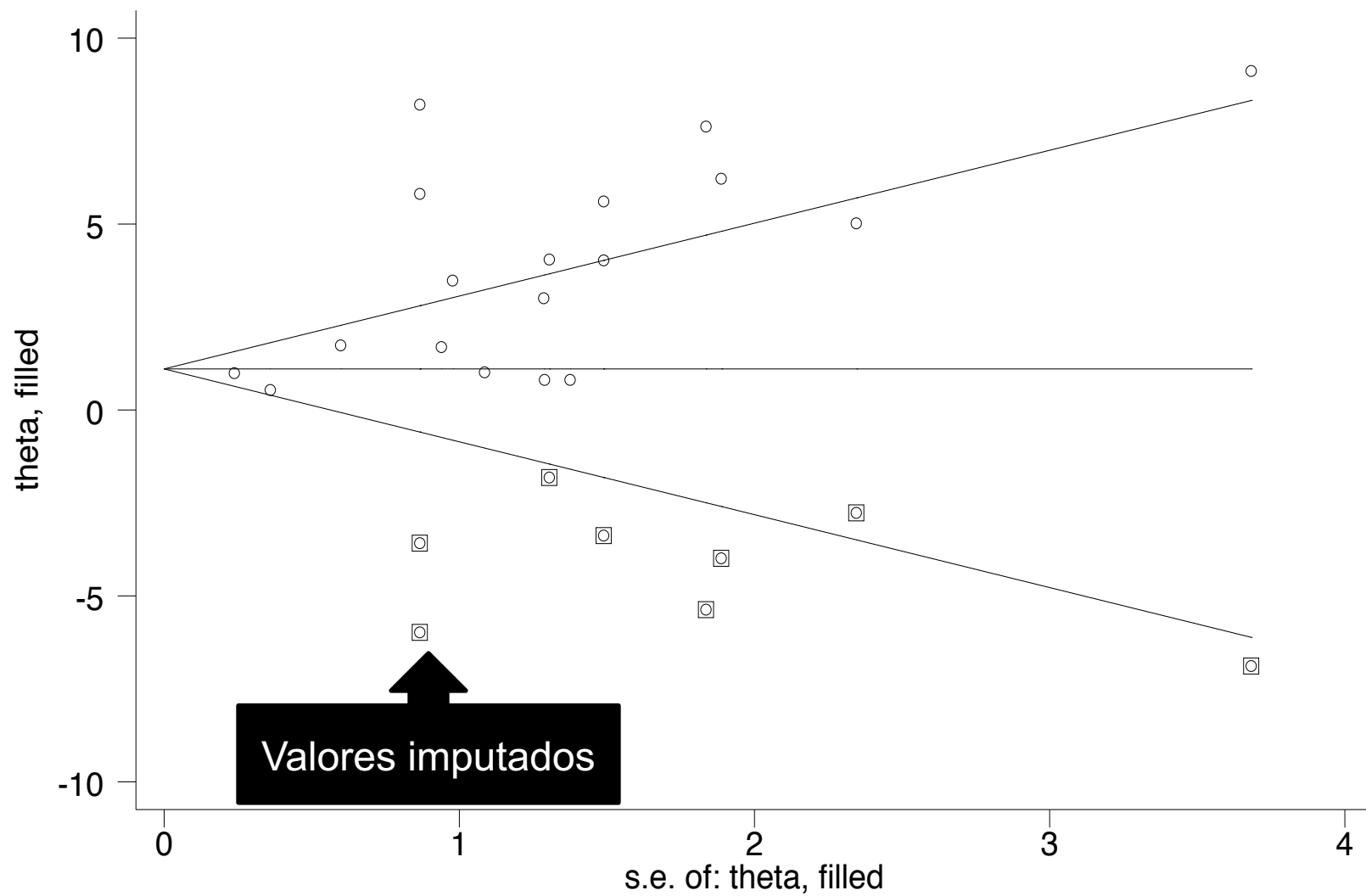
Meta-analysis

	Pooled	95% CI		Asymptotic		No. of
Method	Est	Lower	Upper	z_value	p_value	studies
Fixed	1.104	0.802	1.406	7.164	0.000	26
Random	1.386	0.155	2.616	2.207	0.027	

Test for heterogeneity: Q= **291.431** on **25** degrees of freedom (p= **0.000**)

Moment-based estimate of between studies variance = **8.062**

Filled funnel plot with pseudo 95% confidence limits



Fail-safe N

- Estima o número de estudos com resultados negativos necessários para produzir associação não estatisticamente significativa
 - Assume que toda assimetria é por viés de publicação
 - Coloca muita ênfase no teste de significância
 - Influenciado pelo resultado que é atribuído aos estudos faltantes
 - Depende do método usado

- Todos os testes apresentados
 - Indicam susceptibilidade da meta-análise ao viés de publicação
- Viés – distorção nos resultados de um estudo por um erro sistemático

Viés de publicação

- Esperamos que seja observado um efeito nos estudos pequenos
 - Small studies effect

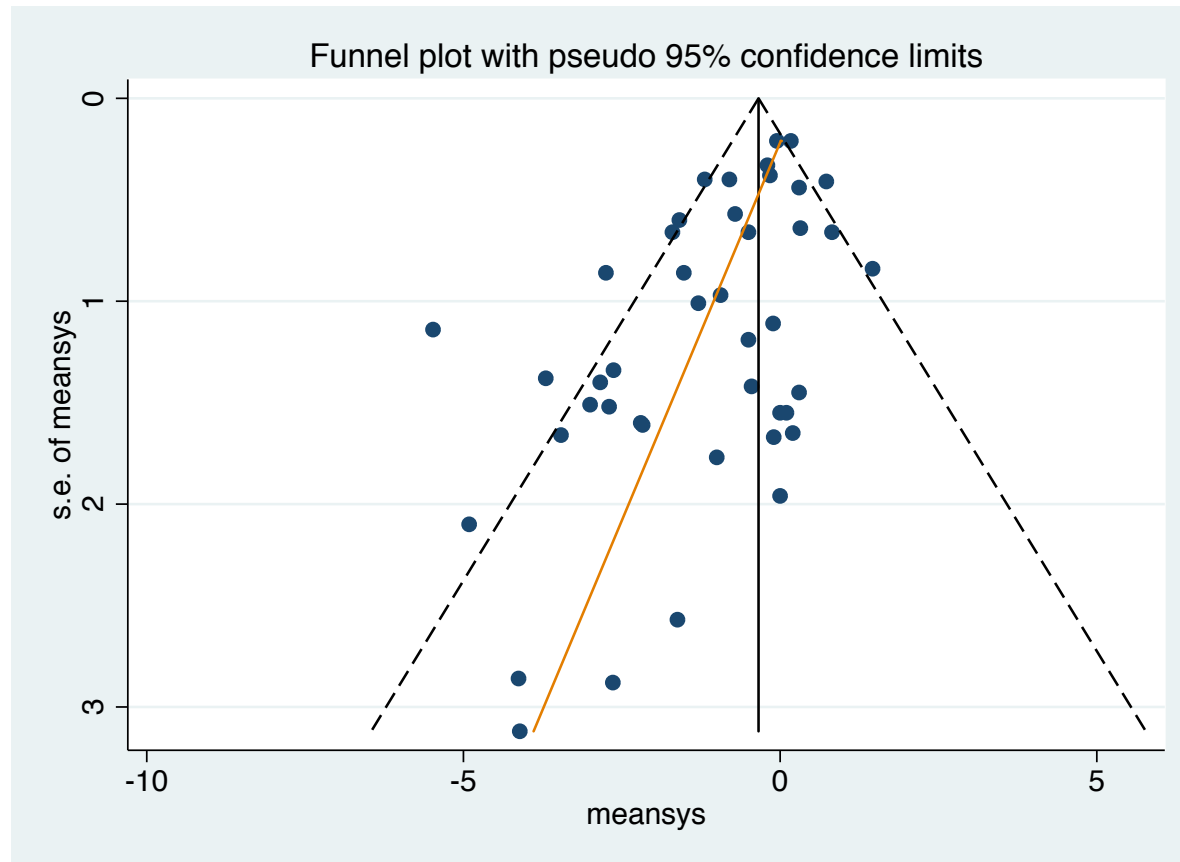
Examinando o impacto do viés

- Na presença de importante viés de publicação, o modelo aleatório irá enviesar a estimativa no sentido dos pequenos estudos
 - Mas é equivocado simplesmente usar modelo fixo
- O mais apropriado é fazer análise de sensibilidade
- Estratificando de acordo com o tamanho da amostra

Amamentação e obesidade

	Razão de odds (95% intervalo de confiança)
< 500 participantes	0.53 (0.44; 0.63)
500 - 1499 participantes	0.66 (0.58; 0.75)
$\geq$ 1500 participantes	0.81 (0.76; 0.87)
Total	0.74 (0.70; 0.78)

Amamentação e pressão arterial



. metabias meansys sesys, egger

Note: data input format **theta se_theta** assumed.

Egger's test for small-study effects:

Regress standard normal deviate of intervention effect estimate against its standard error

Number of studies = **43** Root MSE = **1.348**

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.2915851	.1980038	1.47	0.148	-.1082917	.6914619
bias	-1.341084	.3254171	-4.12	0.000	-1.998277	-.6838905

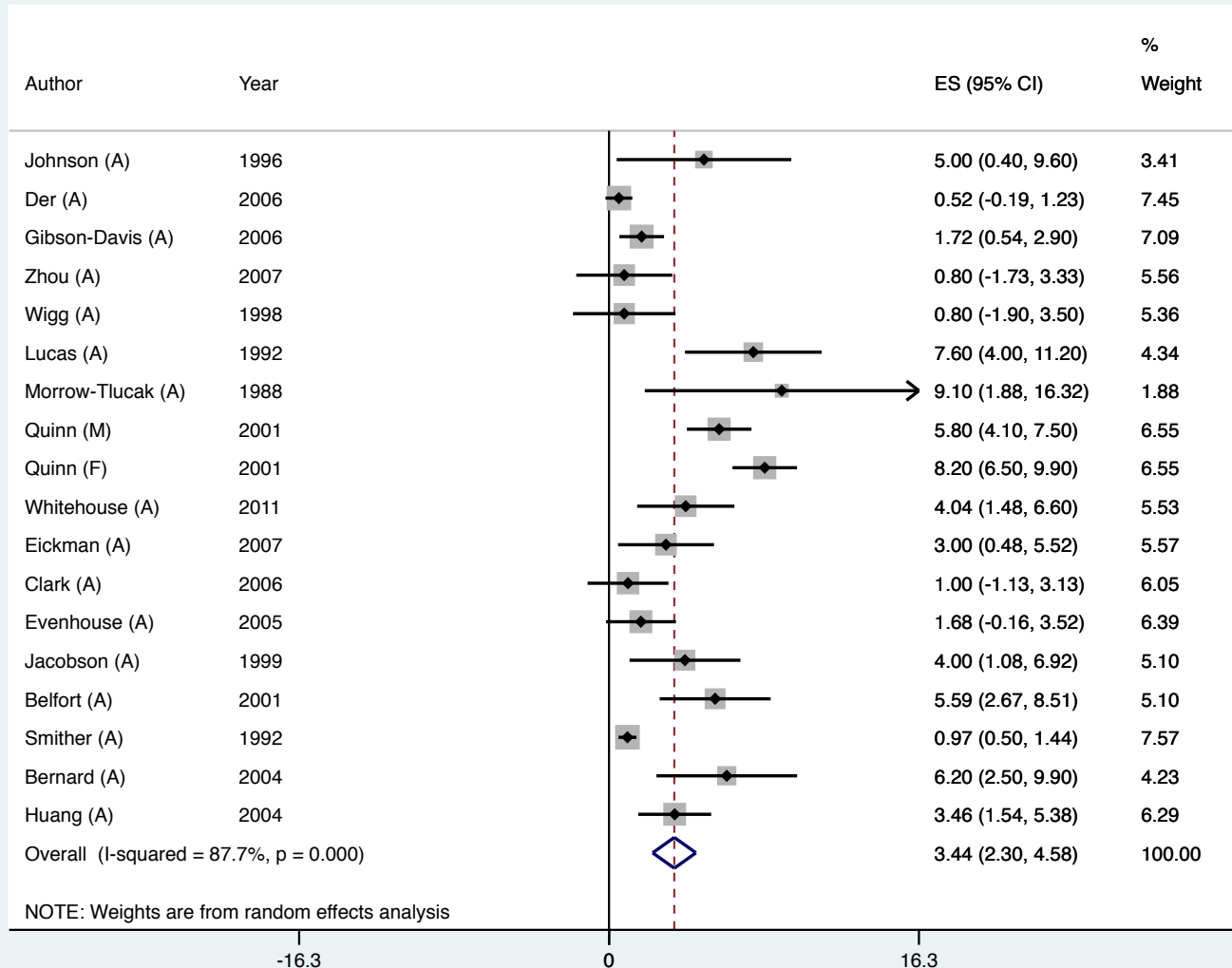
Test of H0: no small-study effects P = **0.000**

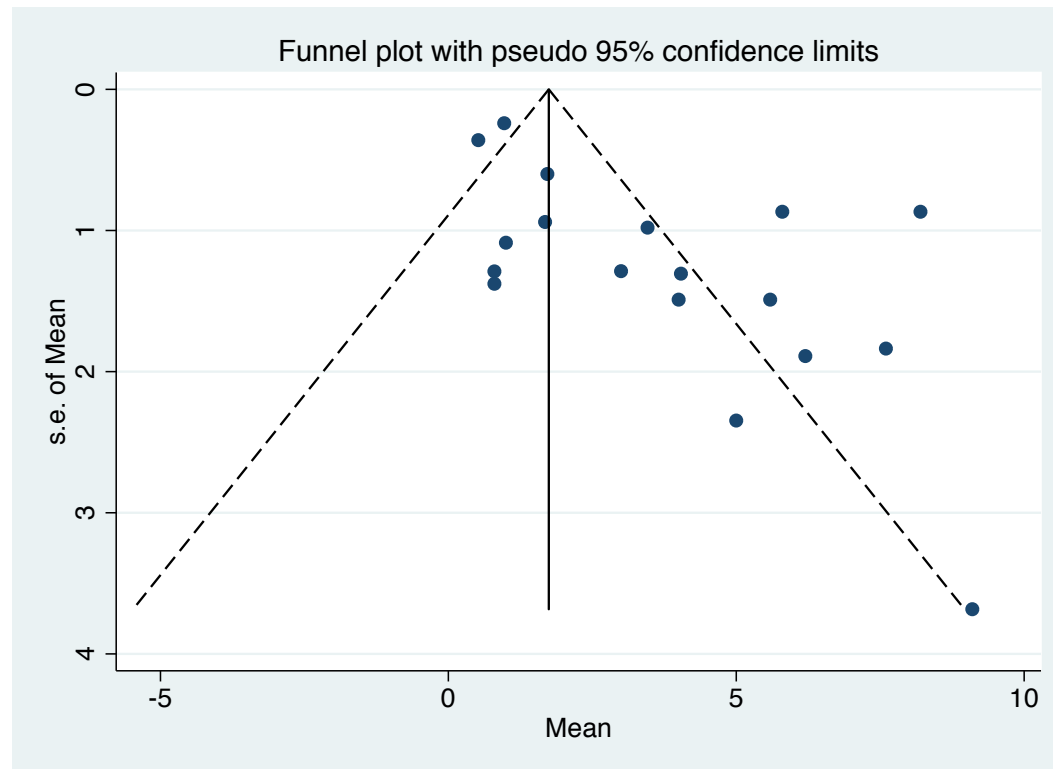
Table 3 Breastfeeding and blood pressure in later life: random-effects meta-analyses subgroup

Subgroup analysis	Systolic blood pressure in mmHg		
	Number of estimates	Mean difference (95% confidence interval)	p-value
Age group			
1–9 years	19	–0.97 (–1.52; –0.43)	<0.001
10–19 years	10	–1.03 (–2.07; 0.02)	0.06
≥20 years	14	–0.30 (–0.75; 0.14)	0.18
Study size			
<300 participants	13	–1.96 (–3.14; –0.78)	0.001
300–999 participants	17	–1.20 (–2.03; –0.37)	0.005
≥1000 participants	13	–0.29 (–0.70; 0.13)	0.18
Year at birth			
Before 1980	16	–0.83 (–1.52; –0.15)	0.02
After 1980	26	–0.76 (–1.22; –0.30)	0.001
Length of recall of breastfeeding			
<3 years	27	–0.77 (–1.21; –0.33)	0.001
≥3 years	16	–0.90 (–1.63; –0.17)	0.02
Control for confounding			
None	16	–1.53 (–2.51; –0.56)	0.002
Adjusted for socio-economic status	13	–1.05 (–1.85; –0.26)	0.009
Adjusted for sociodemographic variables	13	–0.47 (–1.00; 0.07)	0.09
Adjusted for demographic variables	1	–0.05 (–0.46; 0.36)	0.81
Setting			
High-income country	34	–0.96 (–1.38; –0.53)	<0.001
Middle-/low-income country	9	–0.30 (–1.02; 0.43)	0.43
Categorization of breastfeeding			
Ever breastfed	19	–0.70 (–1.18; –0.21)	0.001
Breastfed for a given number of months	24	–0.85 (–1.34; –0.35)	0.005
Total	43	–0.80 (–1.17; –0.43)	

The total number of studies does not add to 43 for systolic blood pressure and 38 to diastolic blood pressure of birth of subjects.

Amamentação e QI





```
. metabias Mean serror, egger
```

Note: data input format **theta se_theta** assumed.

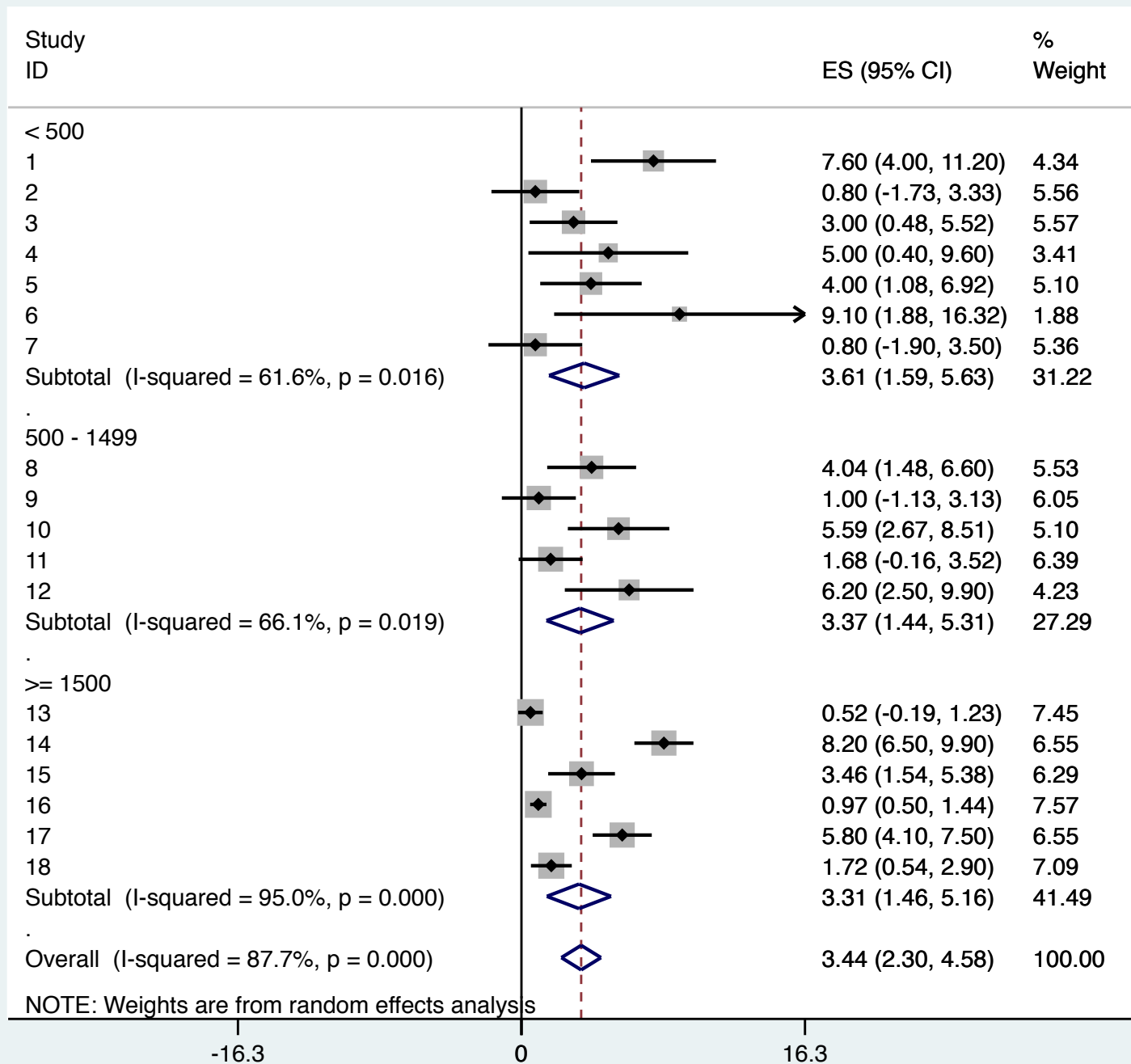
Egger's test for small-study effects:

Regress standard normal deviate of intervention effect estimate against its standard error

Number of studies = 18 Root MSE = 2.222

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.2175103	.5701905	0.38	0.708	-.9912395	1.42626
bias	2.857935	.8239016	3.47	0.003	1.111342	4.604529

Test of H0: no small-study effects P = **0.003**



- Qual é a sua conclusão sobre a presença e impacto do viés?

Heterogeneidade

- Um passo importante é estratificar a análise de acordo com algumas características, observando se ocorre modificação de efeito

BF x colesterol de acordo com a idade

- 1 – 9 anos: 0.02 (-0.06 to 0.11)
- 10 – 19 anos: -0.07 (-0.21 to 0.08)
- > 19 anos: -0.18 (-0.30 to -0.06)

TABLE 1—Odds Ratios for Weaning by 3 Months, According to Study Quality Items: Meta-Analysis of 13 Studies, 1979–1997

	Odds Ratio	95% Confidence Interval
Interviewer unaware of research hypothesis or exposure status		
Yes	1.63	1.00, 2.67
No	2.02	1.16, 3.50
Maternal smoking		
Yes	1.88	1.35, 2.62
No	1.99	1.26, 3.14
Losses to follow-up, %		
<15 and symmetrical for both groups	1.60	1.26, 2.01
15–25 and symmetrical for both groups	3.71	2.09, 6.56
>25 or asymmetrical	1.94	1.35, 2.79
Recall for exposure and outcome data		
≤6 months	2.13	1.60, 2.83
>6 months for either exposure or outcome	1.68	0.98, 2.87
>6 months for both exposure and outcome	1.58	0.78, 3.22
Adjustment for covariates		
Full adjustment	1.71	1.34, 2.18
Partial adjustment	2.47	1.43, 4.27
No adjustment	2.82	1.40, 5.68

Table 3.2. Breastfeeding and the risk of overweight and obesity in later life: Random-effects meta-analyses of risk of overweight/obesity by subgroup

Subgroup analysis	Number of estimates	Pooled odds ratio and 95% confidence interval	P value
By age group			
1 to 9 years	22	0.79 (0.71 to 0.87)	0.001
9 to 19 years	11	0.89 (0.80 to 0.80)	0.001
>19 years	6	0.88 (0.74 to 1.04)	0.13
By study size			
<500 participants	11	0.51 (0.35 to 0.75)	0.001
500–1499 participants	11	0.79 (0.66 to 0.93)	0.008
≥1500 participants	17	0.80 (0.74 to 0.87)	0.001
By year at birth			
Before 1980	13	0.83 (0.73 to 0.95)	0.008
After 1980	22	0.78 (0.72 to 0.85)	0.001
By study design			
Cross-sectional	26	0.79 (0.72 to 0.87)	0.001
Case-control	3	0.58 (0.23 to 1.45)	0.24
Cohort	10	0.75 (0.69 to 0.83)	0.001
By length of recall of breastfeeding			
<3 years	24	0.79 (0.71 to 0.87)	0.001
≥3 years	15	0.78 (0.67 to 0.88)	0.001
By categorization of breastfeeding			
Ever breastfed	12	0.75 (0.67 to 0.83)	0.001
Breastfed for a given number of months	23	0.78 (0.71 to 0.86)	0.001
By control for confounding			
None	16	0.78 (0.64 to 0.91)	0.004
Adjusted for socioeconomic status	3	0.72 (0.66 to 0.79)	0.001
Adjusted for socioeconomic status and parental anthropometry	20	0.77 (0.71 to 0.84)	0.001
By study setting			
High-income country	33	0.77 (0.71 to 0.83)	0.001
Middle/Low-income country	6	0.82 (0.62 to 1.09)	0.18
Total	39	0.78 (0.72 to 0.84)	

Heterogeneidade

- É importante diferenciar a heterogeneidade clínica da estatística
- Teste de heterogeneidade tem baixo poder estatístico
 - Baixa capacidade de detectar moderada heterogeneidade, quando o número de estudos é pequeno

Qual modelo usar neste caso

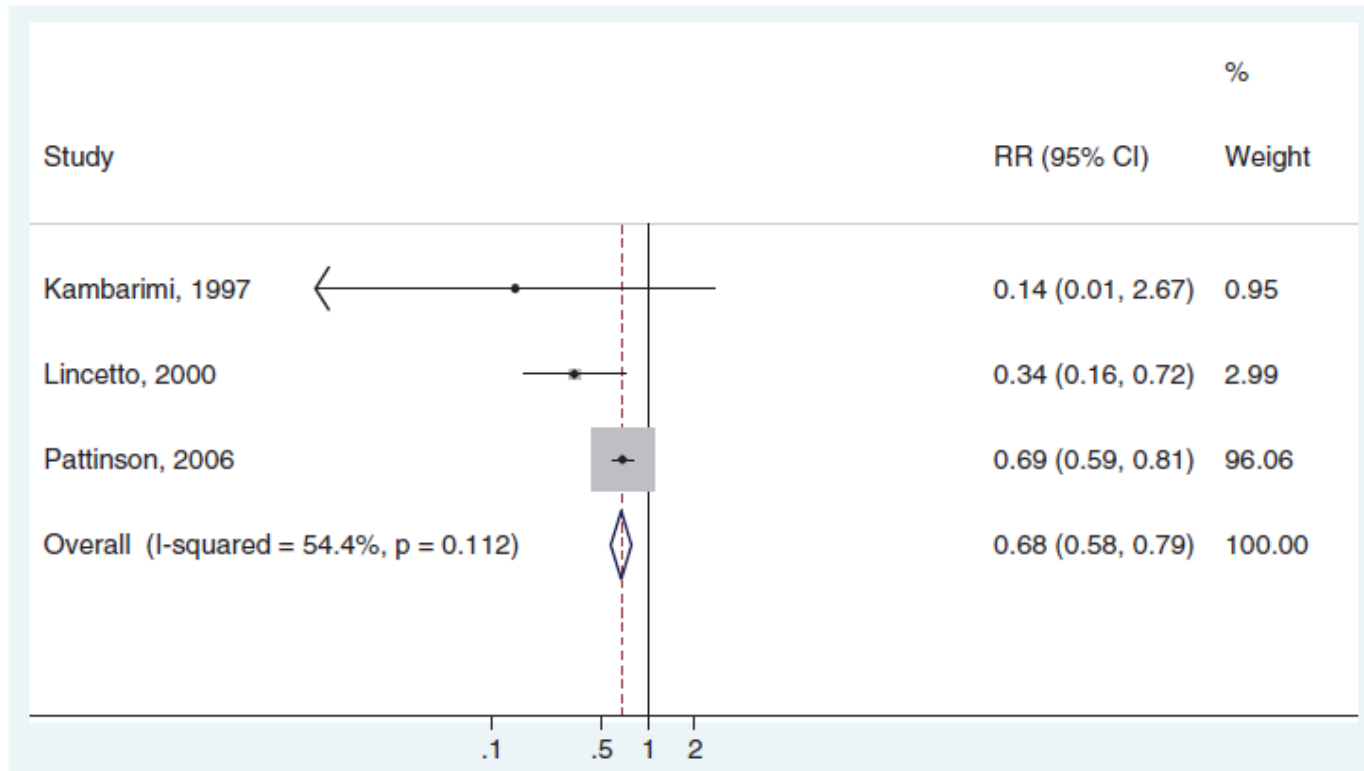


Figure 3 A meta-analysis of three observational trials comparing KMC with standard incubator care showing cause specific mortality effect for babies of birthweight <2000g (assumed to be deaths due to direct complications of preterm birth). Pattinson data restricted to sites with comparable before/after data²⁷

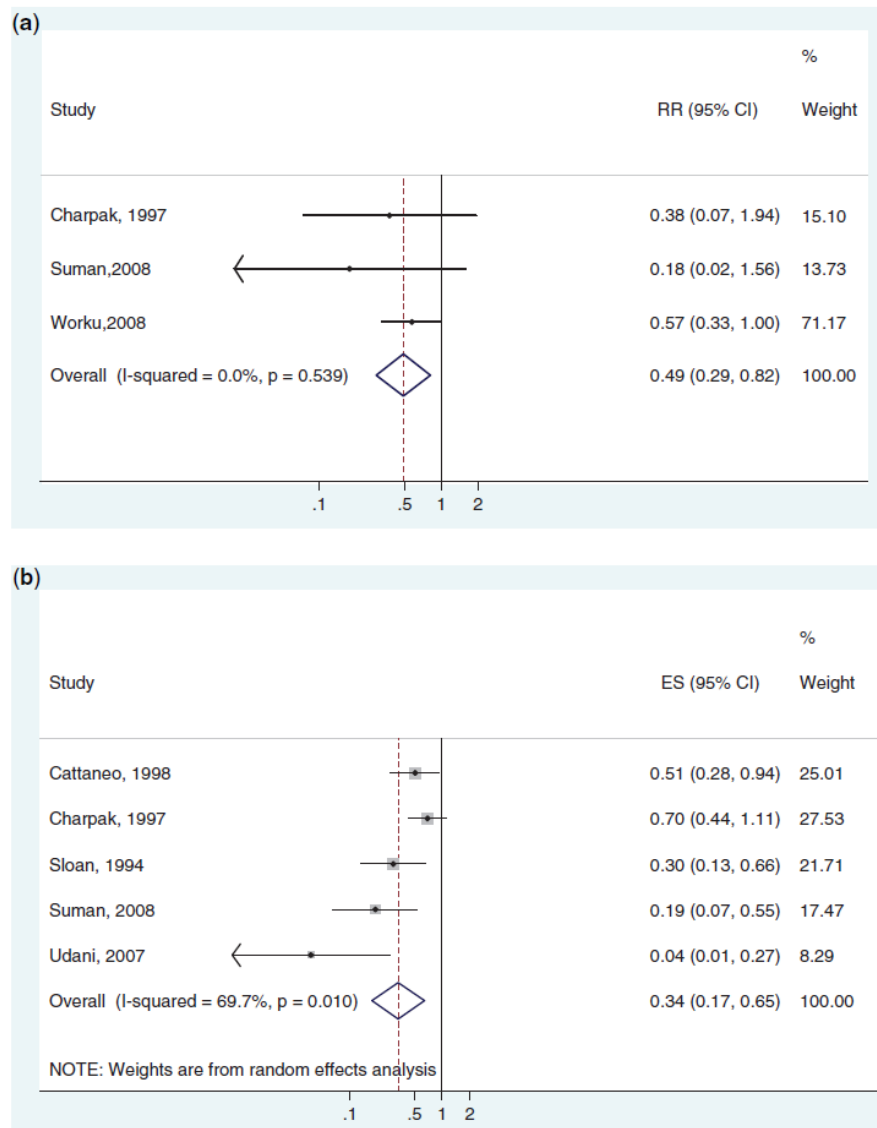
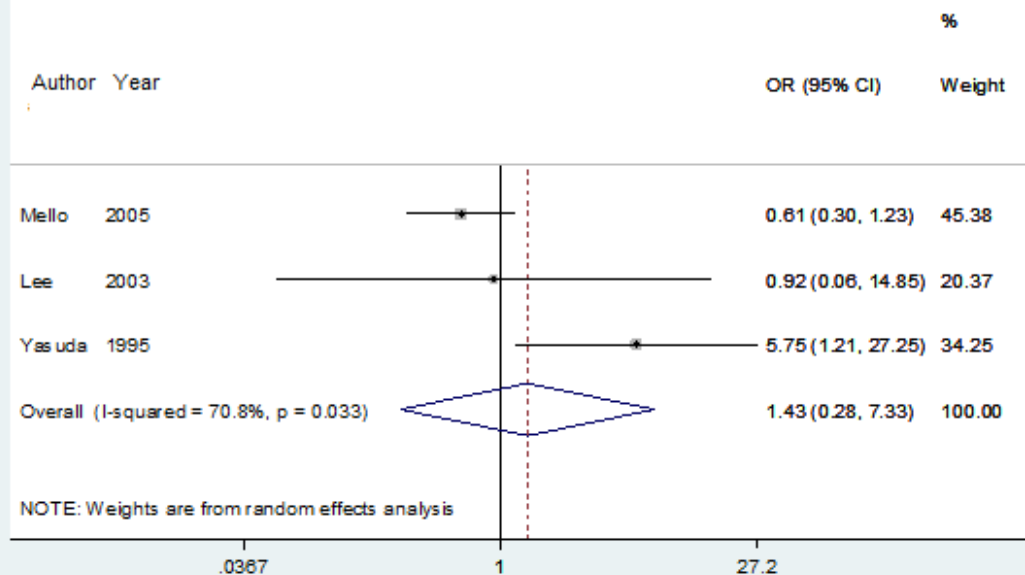
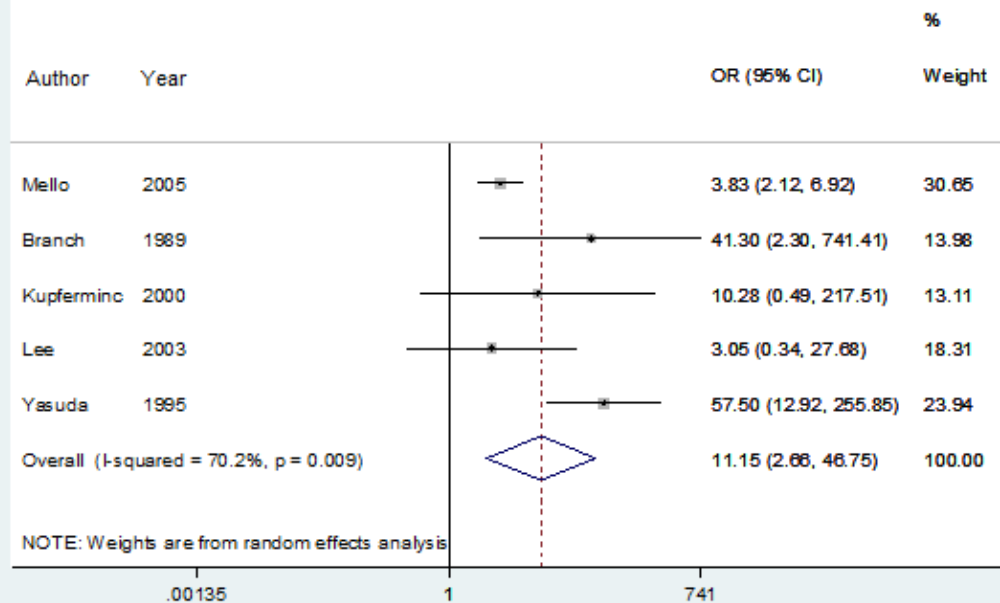


Figure 2 (a) Meta-analysis of three RCTs comparing KMC with standard care showing cause-specific mortality effect for babies of birth weight <2000 g (assumed to be deaths due to direct complications of preterm birth) and excluding studies where KMC was started after the first week of life. (b) A meta-analysis of five RCTs comparing KMC with standard care showing effect on severe morbidity (severe pneumonia, sepsis, jaundice and other severe illness) for babies of birthweight <2000 g and excluding studies where KMC was started after the first week of life. Unpublished neonatal specific data courtesy of authors, Charpak and Suman

Graphic 2 – Mild PE



Graphic 3 – Severe PE



Fontes de heterogeneidade – Pré-eclampsia

Variables	τ^2	
All studies	1.295	-
Study Design	0.520	59.83%
Study Quality	1.441	-11.23%
Study Size	0.792	38.83%