



# Revisão Sistemática e Meta- Análise

---

## Aula 2



# Etapas na análise e apresentação dos dados

---

- Tabela descrevendo os estudos
- Forest plot
- Testar para heterogeneidade
  - Tentar identificar as causas da heterogeneidade
- Avaliar:
  - Impacto de aspectos do delineamento
  - Potencial para viés de publicação



# Tabela

---

- Descrever os estudos de acordo com as seguintes características:
  - Ano de publicação
  - Local
  - Delineamento ou Tipo de intervenção
  - Grupo de comparação
  - Desfecho
  - Outros aspectos .....
- Tem que estar no artigo, pode ser como tabela suplementar

**Table 2.1.** Breastfeeding and blood cholesterol in later life: studies included in the meta-analysis in ascending order of subjects' age at which outcome was measured

Author, year (reference)	Study design	Year of birth of subjects	Age at cholesterol measurement	Gender	Comparison groups	Mean difference in total cholesterol mmol/L (SE)
Jooste 1991 (86)	Cohort	1981-6	1 year	All	Exclusively breastfed (n=110) vs. Formula fed (n=201) for the first 3 months	-0.07 (SE 0.09)
Mize 1995 (87)	Cohort	Not stated	1 year	All	Ever breastfed (n=23) vs. Formula fed from birth (n=33)	0.35 (SE 0.21)
Freedman 1992 (88)	Cross-sectional	1972-90	1-4 years	All	Ever breastfed (n=2232) vs. Bottle fed (n=1796)	0.03 (SE 0.02)
Friedman 1975 (89)	Cross-sectional	Not stated	1.5-2 years	All	Breastfed (n=31) vs. Bottle fed (n=55)	0.02 (SE 0.19)
Ward 1980 (90)	Cross-sectional	1974	2.5-3 years	All	Breastfed for $\geq 1$ month (n=28) vs. Bottle fed (n=46)	0.25 (SE 0.13)
Rouf 1997 (91)	Cohort	1990-2	3 years	All	Breastmilk only source of milk at 7 months (n=295) vs. Formula only source of milk at 7 months (n=324)	0.12 (SE 0.06)
Huttunen 1983 (92)	Cohort	1975	5 years	All	Exclusively breastfed for 6 months (n=35) vs. Formula feeding started between 1 to 6 months (n=32)	0.2 (SE 0.11)
Elaraby 1985 (93)	Cross-sectional	Not stated	5-10 years	All	Breastfed for >6 months (n=50) vs. Artificially fed (n=50)	-0.57 (SE 0.21)
Plancoulaine 2000 (94)	Cross-sectional	1981-7	5-11 years	Male Female	Breastfed (n=111) vs. Formula fed (n=131) Breastfed (n=101) vs. Formula fed (n=118)	-0.3 (SE 0.13) 0 (SE 0.16)
Crawford 1981 (95)	Cohort	1969-70	6 years	All	Exclusively breastfed (n=32) vs. Exclusively formula-fed (n=16) at 3 months	-0.04 (SE 0.20)
Hodgson 1976 (96)	Cohort	1962-5	7-12 years	Male Female	Exclusively breastfed (n= 12) vs. Formula fed (n=10) for the first 3 months Exclusively breastfed (n= 18) vs. Formula fed (n=10) for the first 3 months	0.54 (SE 0.34) 0.23 (SE 0.27)
Fomon 1984 (97)	Cohort	1966-71	8 years	Male Female	Breastfed (n=70) vs. Formula fed (148) Breastfed (n=76) vs. Formula fed (105)	-0.13 (SE 0.09) 0.03 (SE 0.12)
Hromodova 1997 (98)	Cohort	Not stated	12-13 years	All	Breastfed (n=44) vs. Formula fed (n=13)	-0.09 (SE 0.27)
Owen 2002 (82)	Cross-sectional	1982-6	13-16 years	All	Exclusively breastfed (n= 620) vs. Exclusively formula fed (n=542) for the first 3 months	-0.02 (SE 0.04)
Singhal 2004 (99)	Randomized controlled trial	1982-5	13-16 years	All	Allocated to banked breastmilk (n=66) vs. Allocated to preterm formula (n=64)	-0.4 (SE 0.20)
Friedman 1975 (89)	Cross-sectional	Not stated	15-19 years	All	Breastfed (n=86) vs. bottle fed (n=94)	0.03 (SE 0.25)



# Forest plot

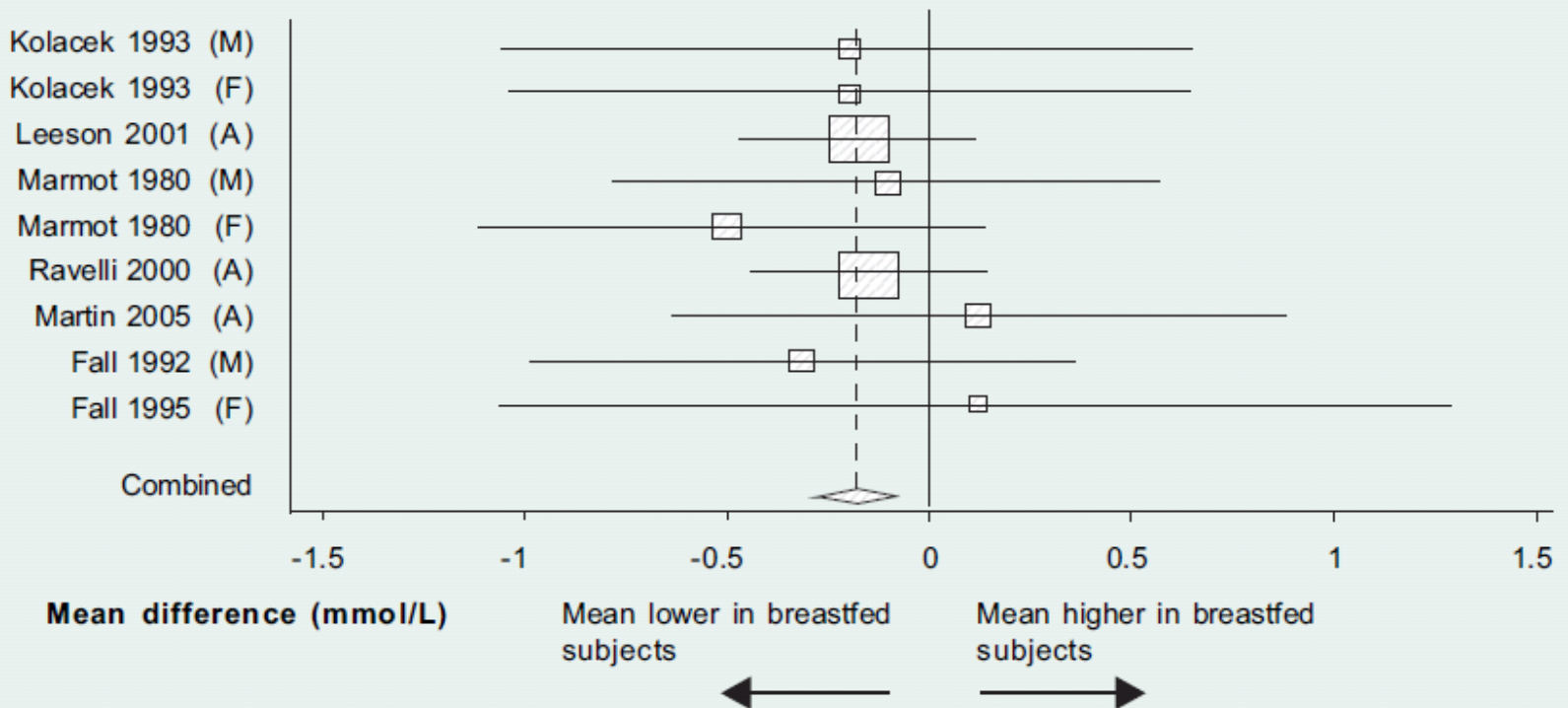
---

- Um gráfico vale mais do que várias tabelas
  - Eficiente para apresentar o resultado e a precisão da estimativa de cada estudo
  - Também apresenta “pooled effect”
  - Permite avaliação visual da heterogeneidade
- Outro tipo de gráfico
  - Meta-análise cumulativa

# Colesterol total:BF – Não BF

## Adultos

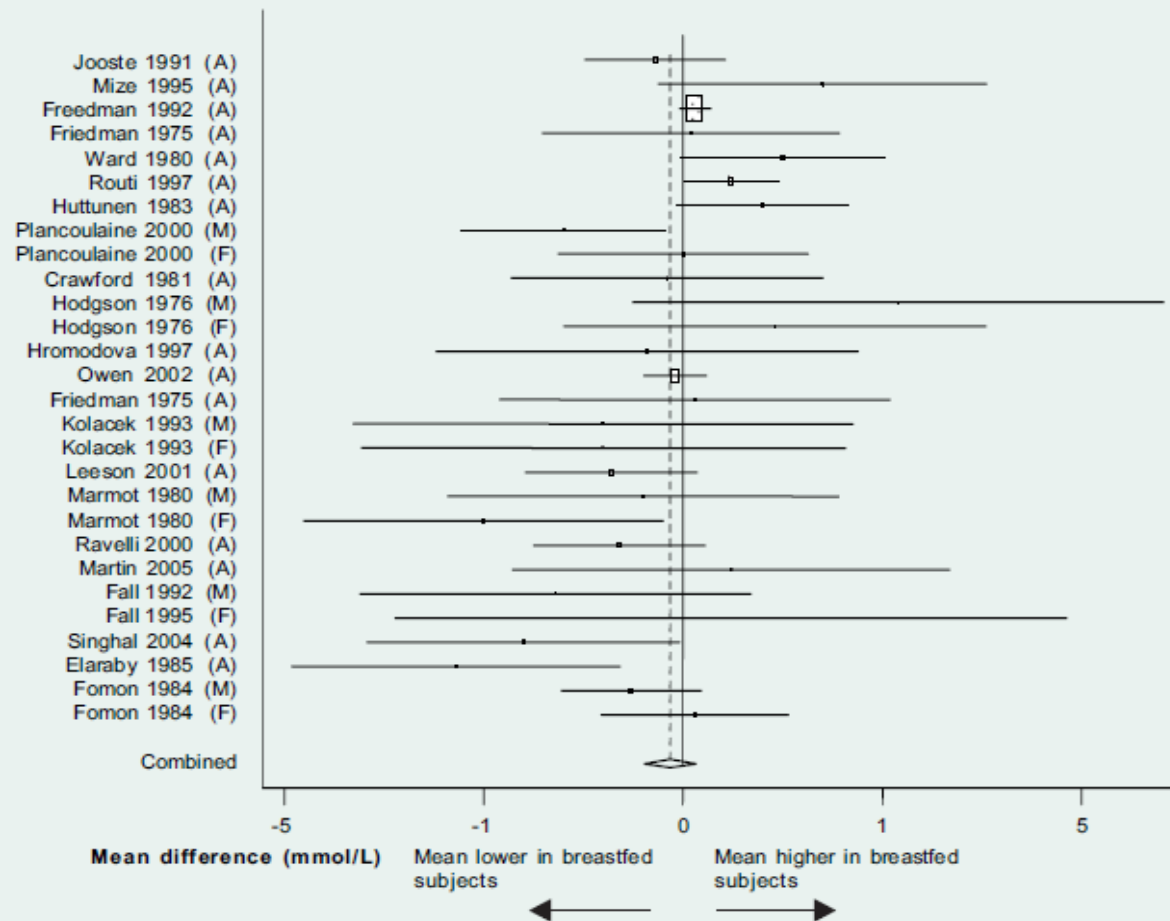
**Figure 2.2.** Mean difference in total cholesterol in mmol/L (and its 95% confidence interval) between breastfed and non-breastfed subjects during adult life. Whether the estimate was for males (M), females (F) and all (A) is indicated in parenthesis



# Colesterol total:BF – Não BF

## Maiores de 1 ano

**Figure 2.1.** Mean difference in total cholesterol in mmol/L (and its 95% confidence interval) between breastfed and non-breastfed subjects in different studies. Whether the estimate was for males (M), females (F) and all (A) is indicated in parenthesis





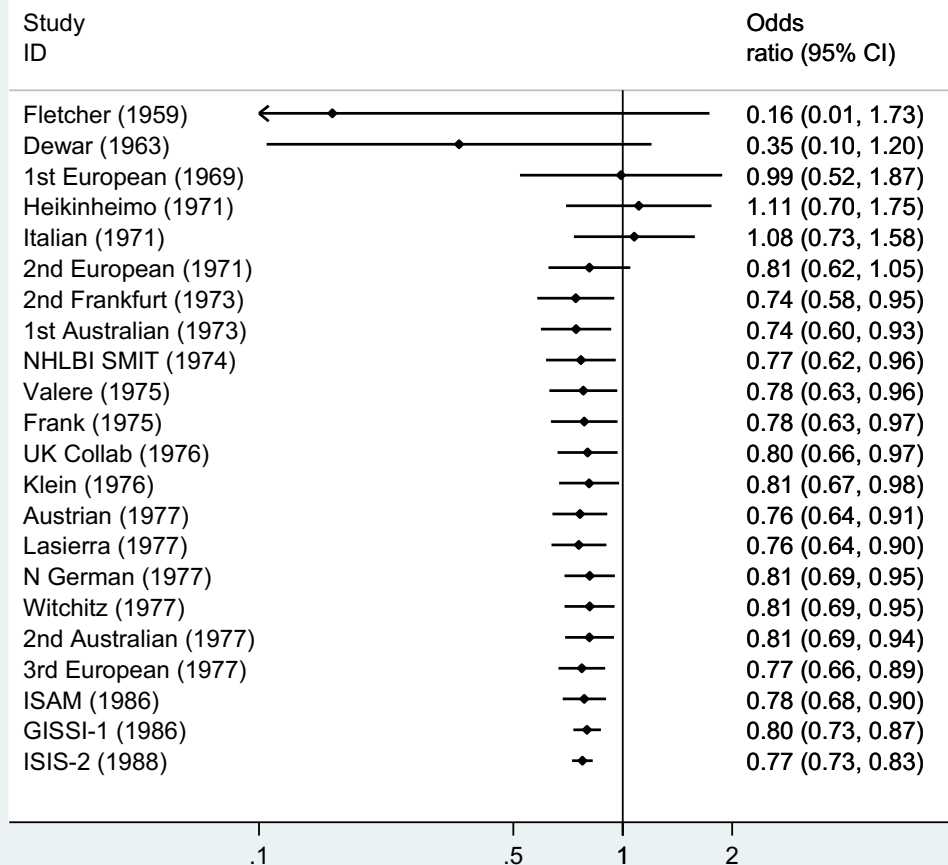
# Meta-análise cumulativa

---

- Os estudos são incluídos, de acordo com uma ordem previamente especificada, geralmente pelo **Ano de Publicação**
- Estimativa global é calculada após a inclusão de cada estudo.



# Meta-análise cumulativa





# Meta-análise cumulativa

---

- A inclusão retrospectiva dos estudos
  - Permite a identificação do momento em que o efeito do tratamento primeiro atingiu determinado nível de significância estatística



# Como entrar com os dados no STATA

---

- Número de indivíduos doentes e sadios em cada grupo
- Medida de efeito e o intervalo de confiança
- Medida de efeito e o erro padrão

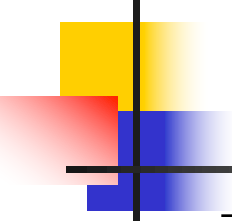


# Combinando os odds ratios

---

- Odds ratio e erro padrão são transformados em logarítimos naturais

# E se o banco de dados estiver neste formato



---

Autor	Intervenção		Controle	
	Pre-eclampsia	Total	Pre-eclampsia	Total
Weseley	14	131	14	136
Flowers	21	385	17	134
Menzies	14	57	24	48
Fallis	6	38	18	40

---



# Comandos do STATA

---

## Cria duas variáveis:

```
gen nopretrt = tottrt - pretrt
```

```
gen noprecon = totcon - precon
```

## Faz a meta-análise:

```
metan pretrt nopretrt precon noprecon, rr
```

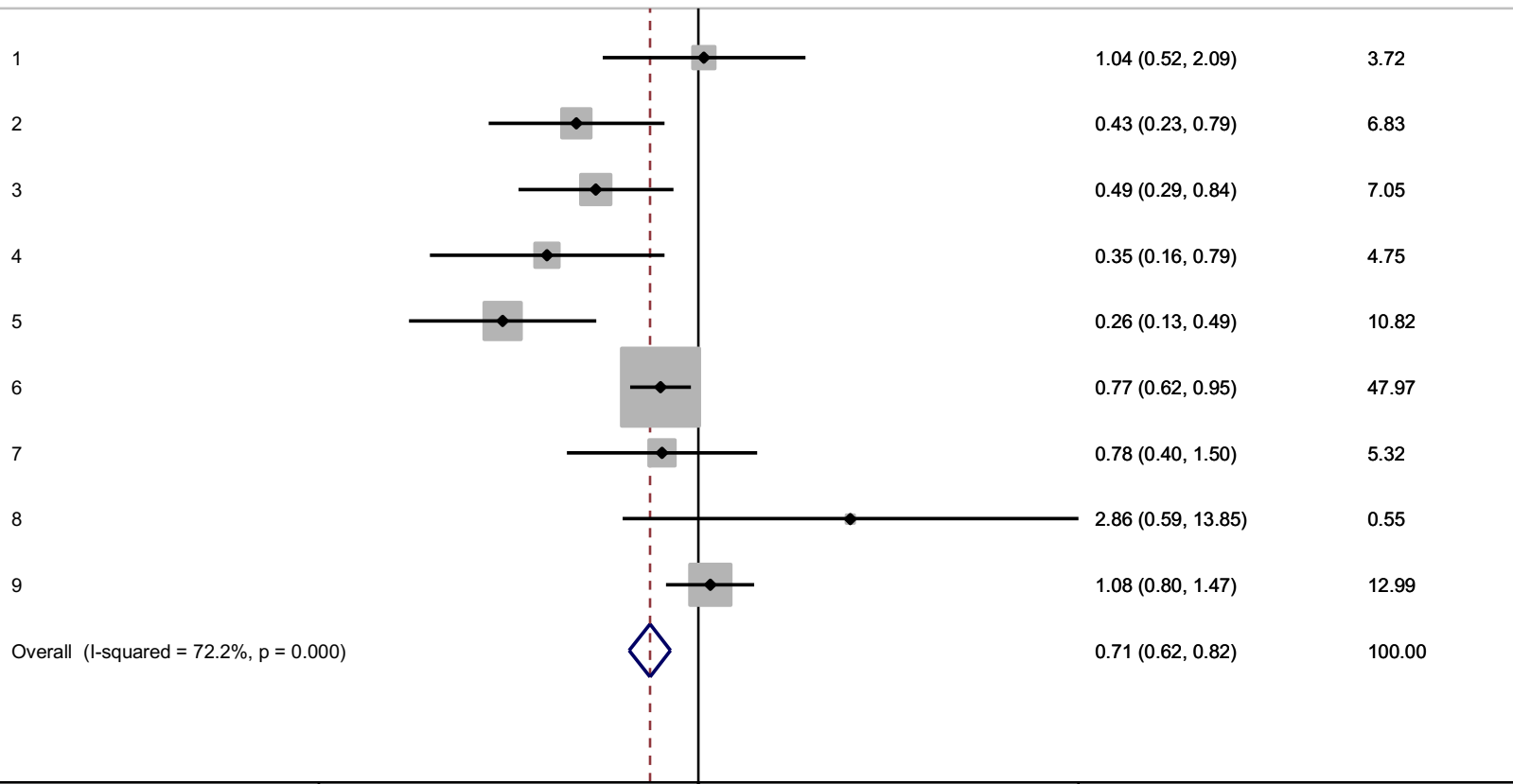
Study

%

ID

RR (95% CI)

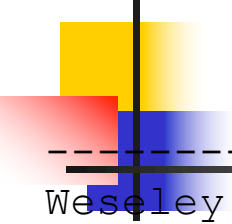
Weight



.0722

1

13.9



Study	RR	[95% Conf. Interval]		% Weight
Weseley	1.038	0.515	2.092	3.72
Flowers	0.430	0.234	0.790	6.83
Menzies	0.491	0.287	0.839	7.05
Fallis	0.351	0.156	0.789	4.75
Cuadros	0.258	0.135	0.493	10.82
Landesma	0.769	0.623	0.949	47.97
Kraus	0.777	0.402	1.500	5.32
Tervila	2.861	0.591	13.854	0.55
Campbell	1.083	0.799	1.468	12.99
M-H pooled RR	0.714	0.619	0.824	100.00

Heterogeneity chi-squared = 28.81 (d.f. = 8) p = 0.000` `

I-squared (variation in RR attributable to heterogeneity) = 72.2%

Test of RR=1 : z= 4.62 p = 0.000

Qual é a hipótese nula deste teste?





# Heterogeneidade

---

- Indica que o efeito varia entre os estudos
  - Diferença entre os resultados não é devido apenas ao acaso
- Heterogeneidade deve ser explicada, nunca eliminada
- Principais causas
  - Tipo de população estudada
  - Intervenção
    - Dose, posologia, forma de aplicação
  - Definição da exposição
  - Medida do desfecho
  - Outras características do delineamento



# Heterogeneidade

---

- Se associada apenas com diferenças metodológicas entre os estudos, isso pode ser considerado como um indicador de que os estudos apresentam algum grau de viés.

# Avaliando a Heterogeneidade

- Visual

- Forest plot

- Intervalo de confiança dos estudos inclui a medida de efeito e o intervalo dos outros

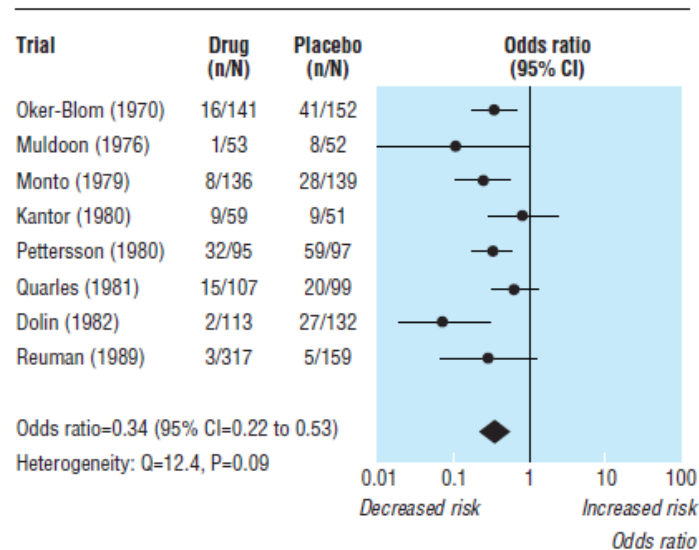


Fig 1 Eight trials of amantadine for prevention of influenza.<sup>11</sup>  
Outcome is cases of influenza. Summary odds ratios calculated with random effects method



# Teste formal da heterogeneidade

---

- Teste de qui-quadrado para heterogeneidade (Cochran Q-test)
  - Hipótese nula (variação entre os estudos é ao acaso)
  - Baixo poder estatístico
  - Pode dar falso positivo se o número de estudos for grande
    - Valor de  $p < 0.10$
- Por outro lado, se o número de estudo for grande, pode dar falso positivo
- Este teste avalia a presença de heterogeneidade estatística



# Outro teste da heterogeneidade

---

■ I quadrado  $\frac{Q - GL}{Q} \times 100\%$

- Varia de 0 a 100%
- Resultado indica o percentual variação entre os estudos que não é decorrente do acaso, ou seja que é devido a heterogeneidade entre os estudos
  - 0 – 40 baixa
  - 30 – 60 moderada
  - 50 - 90 substancial
  - 75 – 100 considerável

Alternative ao problema de baixa poder



# Combinando os estudos

---

- Qual o tipo de dado que será combinado
- Contínuo ou Categórico
- Alguns exemplos de medidas que podem ser combinadas
  - Risco relativo
  - Odds ratio
  - Diferença de risco
  - Hazard ratio
  - Diferenças entre médias
- Devemos combinar medidas similares



# Combinando os estudos

---

- Se alguns estudos relatam razão de odds e outros razão de prevalências, o que fazer?
- Alguns analisam o efeito sobre IMC e outros sobre risco de sobrepeso, o que fazer?



# Combinando os estudos

---

- Todos os métodos estimam médias ponderadas
- Fator de ponderação
  - Tamanho do estudo
    - Inverso do erro padrão
- Modelos
  - Efeitos fixos
  - Efeitos aleatórios





# Efeitos fixos

---

- O “efeito verdadeiro” é o mesmo para todos os estudos.
- Diferenças nas estimativas são decorrentes do acaso

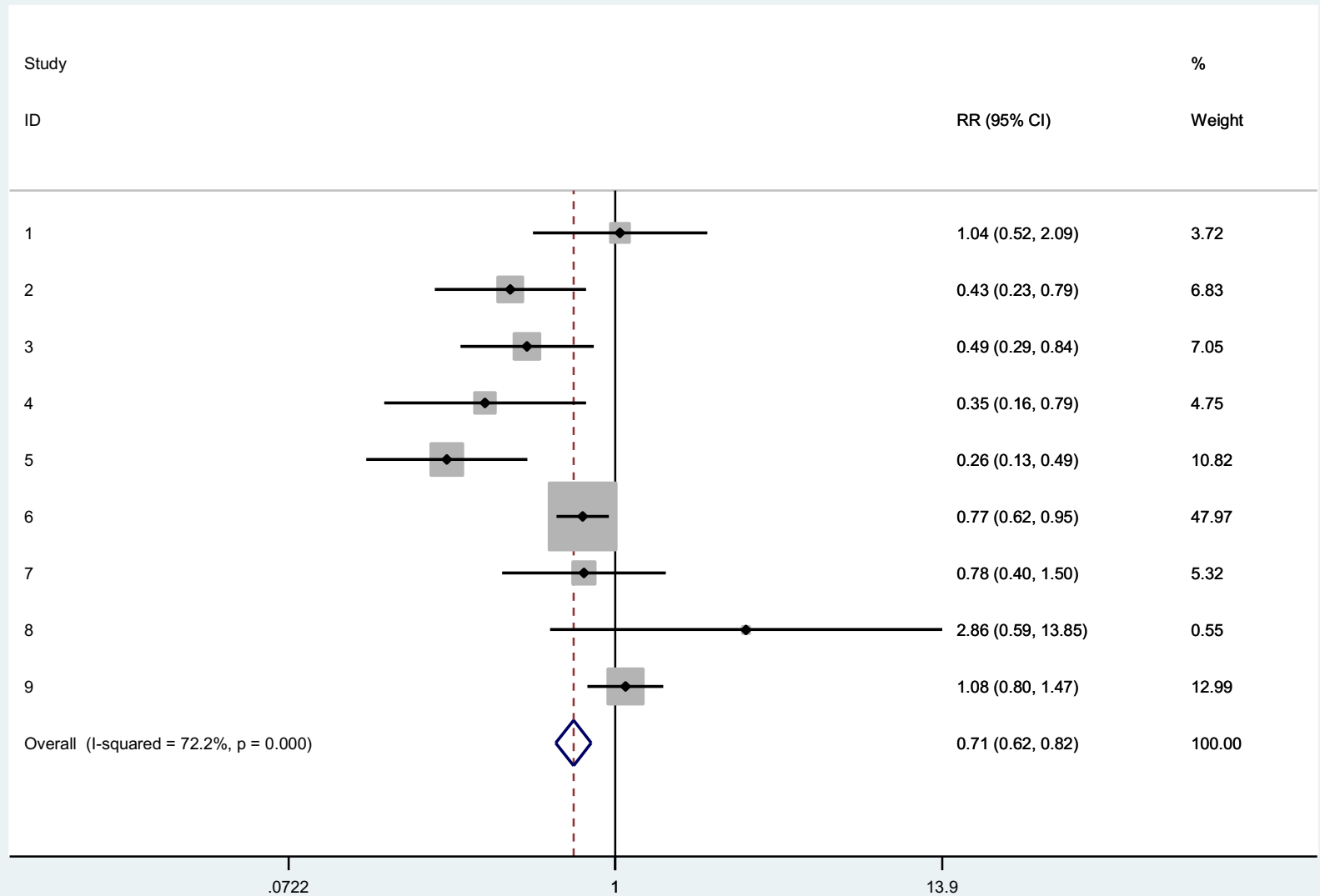


# Efeitos aleatórios

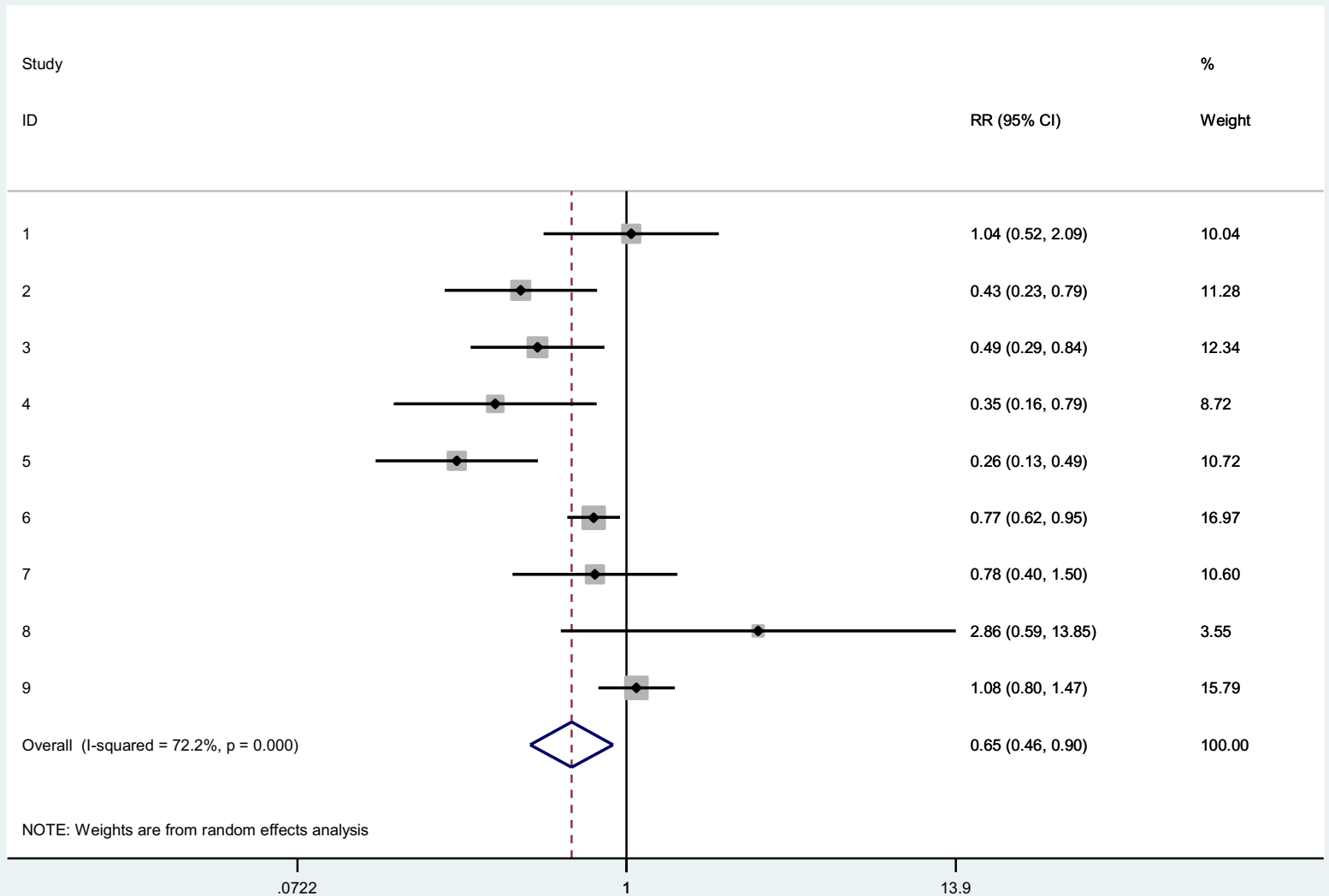
---

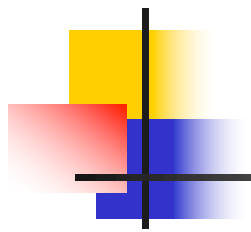
- Não existe um único “efeito verdadeiro” mas  $n$  efeitos
- O pooled effect é uma média destes  $n$  efeitos
- Leva em consideração: erro aleatório + variabilidade entre os “efeitos”
- Resulta em um intervalo de confiança mais amplo
- Dá maior peso para os estudos menores

# Efeito fixo

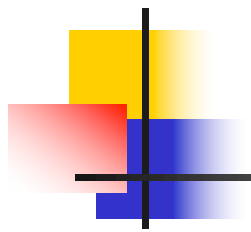


# Efeito aleatório





# **AGRUPANDO OS ESTUDOS**



# EFEITO FIXO



# Método Variância Inversa

---

- Desfechos binários ou contínuos
- Effect size  $\theta_i$  para estudo  $i$  pode ser  $\ln(\text{OR})$ ,  $\ln(\text{RR})$ , RD, diferença entre média ou diferenças padronizadas.

Obs: Effect sizes para OR e RR são transformados em logaritmos.

- 
- 
- Pooled effect é uma média ponderada

$$\theta_{IV} = \frac{\sum_i w_i \theta_i}{\sum_i w_i}$$

- Pondera pelo inverso do erro padrão

$$w_i = \frac{1}{SE(\theta_i)^2}$$



- 
- 
- Erro padrão do pooled effect

$$SE(\theta_{IV}) = \frac{1}{\sqrt{\sum_i w_i}}$$

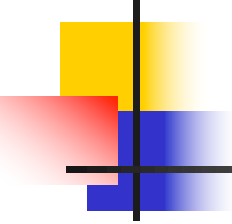


# Estatística de heterogeneidade

---

- Tem uma distribuição qui-quadrado
- Grau de liberdade = n estudos - 1

$$Q = \sum w_i (\theta_i - \theta_{IV})^2$$

- 
- 
- Estudos maiores tem menor erro padrão
    - Maior peso
  - Casas com valor zero, adiciona-se 0.5 em todas as casas



# Desvantagem

---

- Não tem boa performance quando o evento estudado é raro e o tamanho da amostra dos estudos é pequeno



```
metan pretrt noprettr precon  
noprecon, fixedi rr
```

---

I-V pooled RR = 0.737 (95% CI: 0.638 to 0.851)

```
metan prettr noprettr precon  
noprecon, fixedi or
```

I-V pooled OR = 0.672 (95% CI: 0.564 to 0.800)



# Mantel-Haenszel method

---

- Para desfechos dicotômicos
- Effect size  $\theta_i$  pode ser OR, RR, RD.
- Diferentes equações, dependendo da medida de efeito OR, RR or RD.

(OR & RR não são transformados em logaritimo)



# Mantel-Haenszel method

---

- Estudos maiores também tem maior peso no resultdado final
- Casas com valor zero, adiciona-se 0.5 em todas as casas



# Mantel-Haenszel method

---

- Mais robusto, quando os dados são esparsos; e.g. evento raro e tamanho da amostra pequeno.
  - (limitação para o método da variância inversa)





# Mantel-Haenszel method

---

$$\theta_{MH} = \frac{\sum w_i \theta_i}{\sum w_i}$$



# Calculando os pesos

---

- Ao contrário do método da variância inversa, as medidas de efeito são combinadas em escala natural

$$w_i = \frac{b_i c_i}{N_i}$$



# Teste de heterogeneidade

---

- É baseado nos pesos obtidos pelo método da variância inversa

$$Q = \sum w_i (\theta_i - \theta_{MH})$$

metan pretrt nopretrt precon

noprecon, **fixed** rr

---

M-H pooled RR = 0.714 (95% CI: 0.619 to 0.824)

metan pretrt nopretrt precon

noprecon, **fixed or**

M-H pooled OR = 0.668 (95% CI: 0.562 to 0.793)



# Peto's odds ratio method

(Yusuf's method)

---

- Para dado dicotômico
- Effect size  $\theta_i$  apenas OR



# Vantagens do método de PETO

---

- Não precisa de correção para casas com zero
- Melhor performance com eventos raros

# Desvantagens do método de PETO



---

- Não tem boa performance nas seguintes situações:
  - Estudo com desigual alocação de sujeitos para os grupos
    - Situação comumente observada ao se agrupar estudos observacionais
  - Efeito da exposição é grande



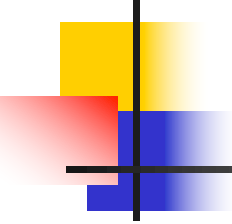
# Peto's odds ratio method

(Yusuf's method)

---

$$OR_{Peto} = \exp\left(\frac{\sum w_i \ln(OR_i)}{\sum w_i}\right)$$





---

metan pretrt nopretrt precon  
noprecon, **peto or**

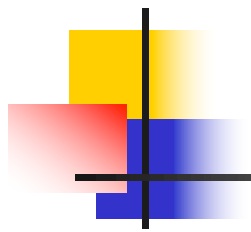
Peto pooled OR = 0.664 (95% CI: 0.559  
to 0.789)



# Atenção

---

- Quando o desfecho não é observado em um dos grupos, o método de Peto é a melhor escolha.
- Quando o desfecho não é observado nos dois grupos, o odds ratio é indefinido e o estudo não deve ser incluído.



# Efeito Aleatório

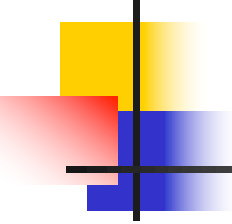


# DerSimonian & Laird Method (efeitos aleatórios)

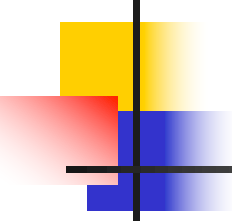
---

- Desfechos dicotômicos e contínuos
- Effect size  $\theta_i$  pode ser  $\ln(\text{OR})$ ,  $\ln(\text{RR})$ , RD, diferença entre médias, etc..

Obs: Effect sizes para OR e RR são transformados em logaritimos.

- 
- 
- Assume “valores verdadeiros”  $\theta_i$  tem distribuição normal com média  $\theta$  e variância  $\tau^2$ .
  - $\tau^2$  é a variância entre os estudos

## Variância entre os estudos:


$$\tau^2 = \frac{Q - (k - 1)}{\sum_i w_i - \left( \frac{\sum_i w_i^2}{\sum_i w_i} \right)}$$

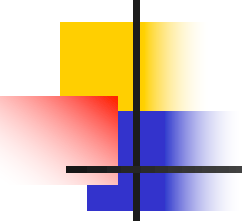
$w_i$  peso obtidos com o método de efeitos fixos – inverso da variância

$Q$  é a estatística de heterogeneidade

$k$  é o número de estudos

$\tau^2$  assume valor zero se  $Q < k - 1$

# Estimativa com efeitos aleatórios


$$\theta_{DL} = \frac{\sum_i w'_i \theta_i}{\sum_i w'_i}$$

Peso incorpora a heterogeneidade:

$$w'_i = \frac{1}{SE(\theta_i)^2 + \tau^2}$$

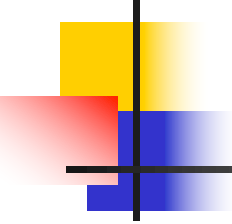


---

## Erro padrão

$$SE(\theta_{DL}) = \frac{1}{\sqrt{\sum_i w'_i}}$$





---

Se a heterogeneidade é pequena,  $Q$  é menor do que  $k-1$ ,  $\tau^2=0$  e os pesos são iguais aos do modelo fixo com inverso da variância.

Se  $\tau^2 > 0$  os pesos são menores e mais similares do que no modelo de efeitos fixos.

Os pesos são menores, a soma dos pesos será menor e o erro padrão será maior, ICs maiores, e valor de p menos significativo.

Estudos menores terão maior peso



---

- Vantagens

- Incorpora heterogeneidade no modelo

- Desvantagens

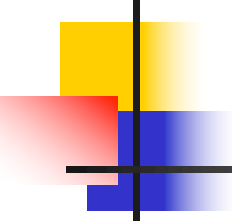
- Coloca mais peso nos estudos de menor N
- Transmite a falsa idéia de que o problema da heterogeneidade está resolvido.



# Efeitos aleatórios

---

- Assume o nosso desconhecimento sobre os motivos para que o efeito da “exposição” seja diferente.
- O modelo não acaba com a heterogeneidade

- 
- 
- Se a heterogeneidade estatística, for fruto de uma heterogeneidade clínica (efeito da exposição é modificado)
    - O pooled effect produzirá um resultado médio.
      - Que nesse caso pode não ser útil

metan pretrt nopretrt precon

noprecon, **randomi** rr

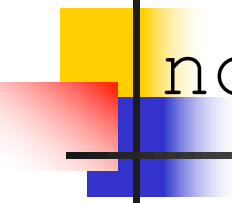
Heterogeneidade do modelo I-V

D+L pooled RR = 0.646 (95% CI: 0.464 to 0.899)

metan pretrt nopretrt precon

noprecon, randomi **or**

D+L pooled OR = 0.596 (95% CI: 0.400 to 0.889)



```
metan pretrt nopretrt precon
```

```
noprecon, random rr
```

---

Heterogeneidade do modelo M-H

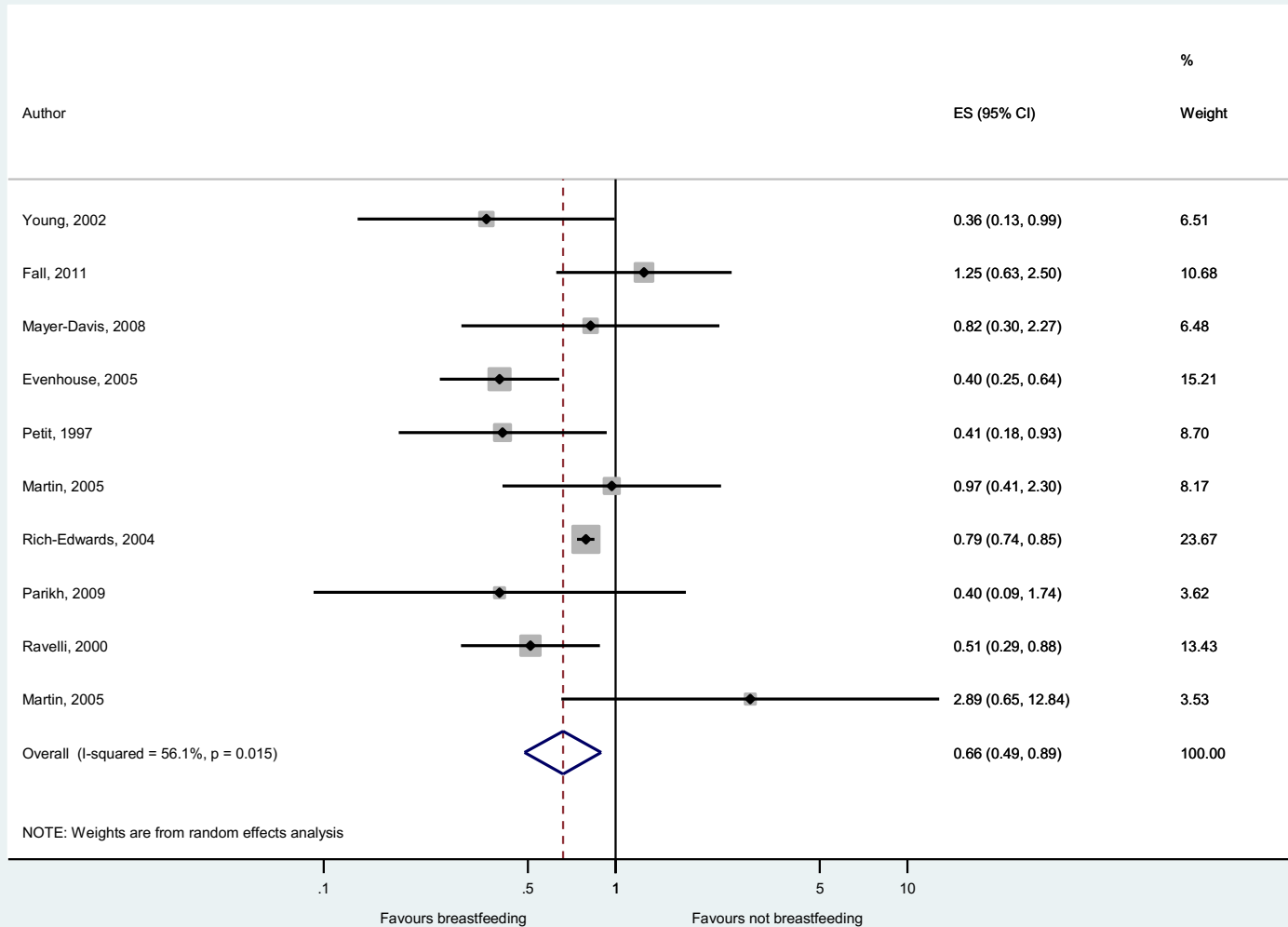
D+L pooled RR = 0.646 (95% CI: 0.464 to 0.899)

```
metan pretrt nopretrt precon
```

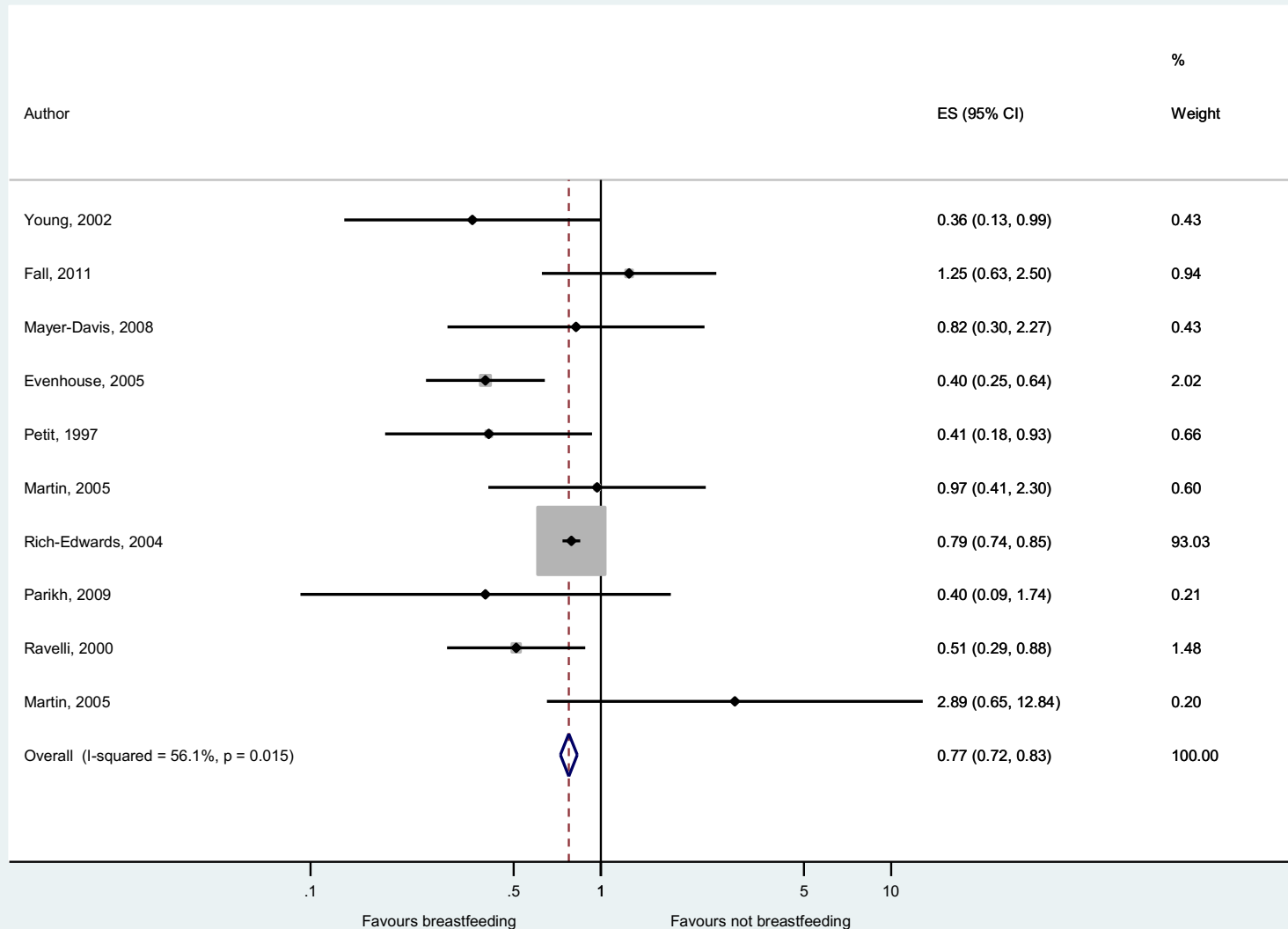
```
noprecon, random or
```

D+L pooled OR = 0.596 (95% CI: 0.400 to 0.889)

metan Inodds Inse, eform **random** Icols(Author)  
 xlabel(0.1,0.5,1,5,10) favours (Favours  
 breastfeeding#Favours not breastfeeding) textsize(90)



# metan Inodds Inse, eform **fixed** Icols(Author) xlabel(0.1,0.5,1,5,10) favours (Favours breastfeeding#Favours not breastfeeding) textsize(90)







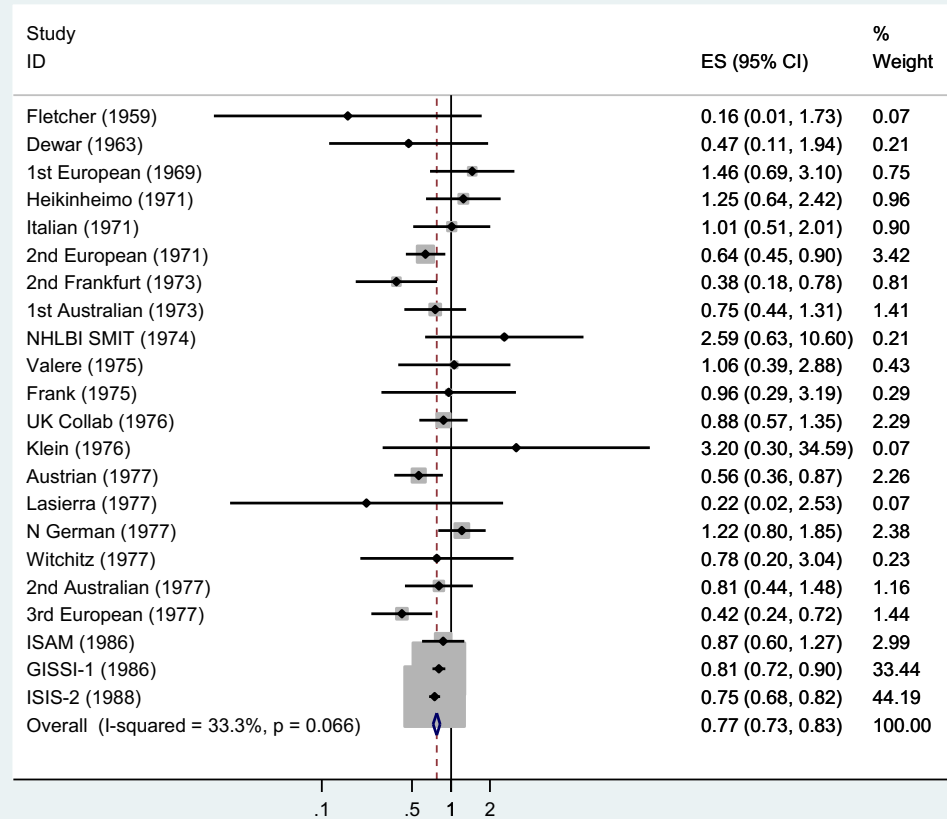
# Teste de significância

---

- Pooled effect é diferente do nulo

$$z = \frac{\theta}{SE(\theta)}$$

metan logor selogor, eform label(namevar=trialnam,  
yearvar=year) xlabel(.1,.5,1,2)



# Qual é a conclusão sobre a heterogeneidade ?

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% weight
Fletcher (1959)	0.159	0.015	1.732	0.07
Dewar (1963)	0.471	0.114	1.942	0.21
1st European (1969)	1.460	0.689	3.096	0.75
Heikinheimo (1971)	1.248	0.643	2.423	0.96
Italian (1971)	1.012	0.510	2.008	0.90
2nd European (1971)	0.635	0.447	0.903	3.42
2nd Frankfurt (1973)	0.378	0.183	0.778	0.81
1st Australian (1973)	0.754	0.436	1.306	1.41
NHLBI SMIT (1974)	2.587	0.632	10.596	0.21
Valere (1975)	1.061	0.392	2.876	0.43
Frank (1975)	0.959	0.289	3.185	0.29
UK Collab (1976)	0.876	0.570	1.346	2.29
Klein (1976)	3.200	0.296	34.588	0.07
Austrian (1977)	0.562	0.365	0.867	2.26
Lasierra (1977)	0.222	0.019	2.533	0.07
N German (1977)	1.215	0.797	1.853	2.38
Witchitz (1977)	0.778	0.199	3.044	0.23
2nd Australian (1977)	0.806	0.440	1.477	1.16
3rd European (1977)	0.416	0.242	0.716	1.44
ISAM (1986)	0.872	0.599	1.270	2.99
GISSI-1 (1986)	0.807	0.721	0.903	33.44
ISIS-2 (1988)	0.746	0.676	0.822	44.19
I-V pooled ES	0.774	0.725	0.826	100.00

Heterogeneity chi-squared = 31.50 (d.f. = 21) p = 0.066  
 I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 33.3%

Test of ES=1 : z= 7.71 p = 0.000

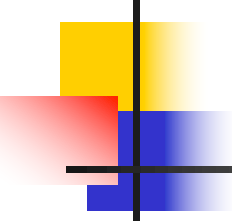
# O que acontece quando usamos efeito randomico

```
. metan logor selogor, random eform label(namevar=trialnam, yearvar=year) xlabel(.1,.5, > 1,2)
```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% weight
Fletcher (1959)	0.159	0.015	1.732	0.26
Dewar (1963)	0.471	0.114	1.942	0.72
1st European (1969)	1.460	0.689	3.096	2.36
Heikinheimo (1971)	1.248	0.643	2.423	2.94
Italian (1971)	1.012	0.510	2.008	2.78
2nd European (1971)	0.635	0.447	0.903	7.89
2nd Frankfurt (1973)	0.378	0.183	0.778	2.53
1st Australian (1973)	0.754	0.436	1.306	4.06
NHLBI SMIT (1974)	2.587	0.632	10.596	0.72
Valere (1975)	1.061	0.392	2.876	1.41
Frank (1975)	0.959	0.289	3.185	0.99
UK Collab (1976)	0.876	0.570	1.346	5.96
Klein (1976)	3.200	0.296	34.588	0.26
Austrian (1977)	0.562	0.365	0.867	5.90
Lasierra (1977)	0.222	0.019	2.533	0.25
N German (1977)	1.215	0.797	1.853	6.13
Witchitz (1977)	0.778	0.199	3.044	0.77
2nd Australian (1977)	0.806	0.440	1.477	3.45
3rd European (1977)	0.416	0.242	0.716	4.13
ISAM (1986)	0.872	0.599	1.270	7.21
GISSI-1 (1986)	0.807	0.721	0.903	19.23
ISIS-2 (1988)	0.746	0.676	0.822	20.03
D+L pooled ES	0.782	0.693	0.884	100.00

Heterogeneity chi-squared = 31.50 (d.f. = 21) p = 0.066  
 I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 33.3%  
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0168

Test of ES=1 : z= 3.94 p = 0.000

- 
- 
- Método da variância inversa é o único que pode ser usado quando se tem apenas o OR e o erro-padrão



# Quando se tem o número de doentes e sadios para expostos e controles

---

- Variância inversa

- `metan A B C D, fixedi label(namevar=trialnam, yearvar=year) xlabel(.1,.5,1,2)`

- Mantel-Haenszel

- `metan A B C D, fixed label(namevar=trialnam, yearvar=year) xlabel(.1,.5,1,2)`

- Peto

- `metan A B C D, peto label(namevar=trialnam, yearvar=year) xlabel(.1,.5,1,2)`

- A: casos expostos                      B: sadios expostos

- C: casos não expostos                D: sadios não expostos

# Estratificando a análise

```
. metan deaths1 live1 deaths0 live0, fixedi second(random) lcols(trialnam year) xlabel(
> .1,.5,1,2) by (yeardc)
```

Study	RR	[95% Conf. Interval]		% weight
<b>1</b>				
Fletcher	0.229	0.030	1.750	0.08
Dewar	0.571	0.196	1.665	0.28
1st European	1.349	0.743	2.451	0.91
Heikinheimo	1.223	0.669	2.237	0.89
Italian	1.011	0.551	1.853	0.88
2nd European	0.703	0.534	0.925	4.30
2nd Frankfurt	0.457	0.252	0.828	0.92
1st Australian	0.779	0.478	1.268	1.36
NHLBI SMIT	2.377	0.649	8.709	0.19
Sub-total				
I-V pooled RR	0.797	0.665	0.956	9.82
D+L pooled RR	0.838	0.632	1.110	
<b>2</b>				
Valere	1.048	0.481	2.282	0.54
Frank	0.964	0.332	2.801	0.29
UK Collab	0.896	0.626	1.281	2.53
Klein	2.571	0.339	19.481	0.08
Austrian	0.608	0.417	0.886	2.29
Lasierra	0.282	0.034	2.340	0.07
N German	1.161	0.840	1.604	3.11
Witchitz	0.813	0.263	2.506	0.26
2nd Australian	0.850	0.537	1.345	1.54
3rd European	0.510	0.333	0.780	1.79
ISAM	0.880	0.619	1.250	2.63
GISSI-1	0.827	0.749	0.914	32.88
ISIS-2	0.769	0.704	0.839	42.18
Sub-total				
I-V pooled RR	0.800	0.753	0.850	90.18
D+L pooled RR	0.809	0.733	0.893	
<b>Overall</b>				
I-V pooled RR	0.800	0.756	0.847	100.00
D+L pooled RR	0.811	0.733	0.897	

Test(s) of heterogeneity:

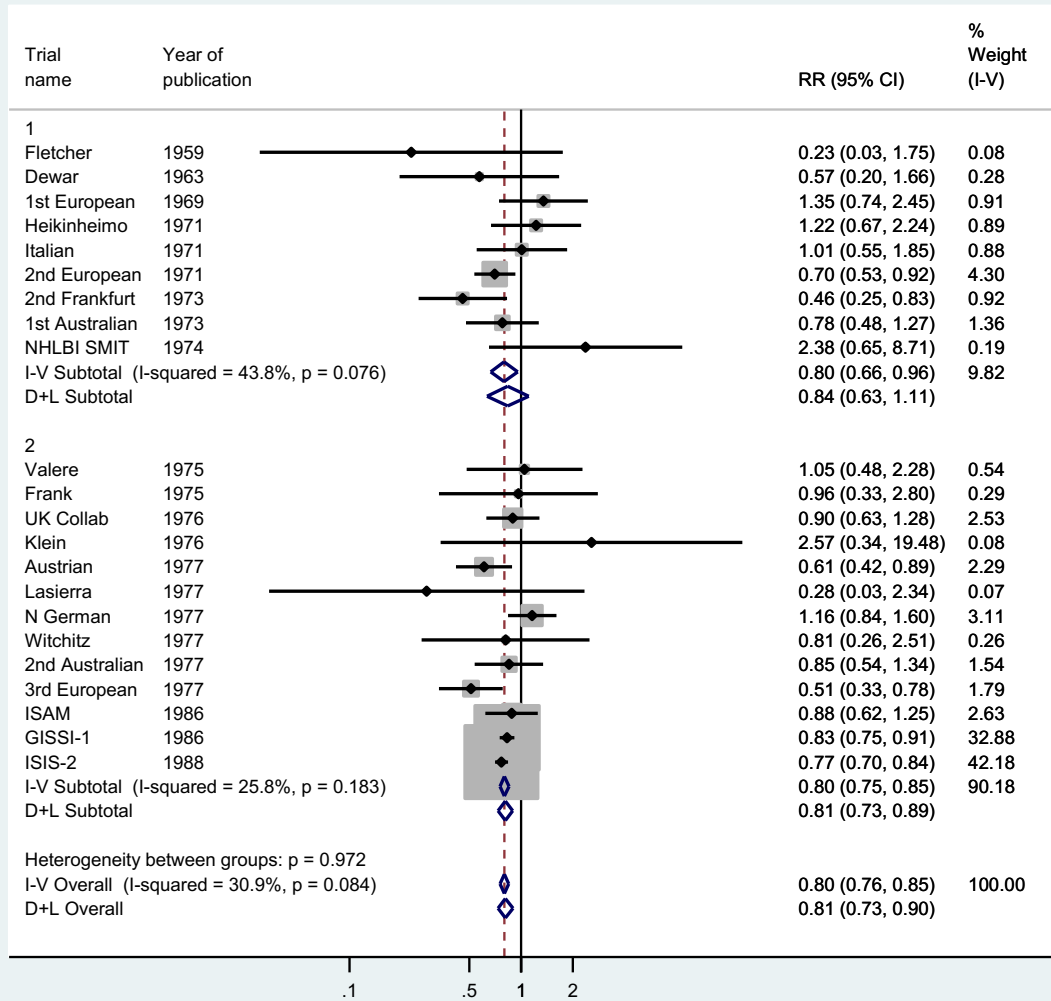
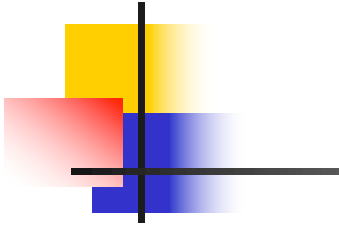
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**
1	14.23	8	0.076	43.8%
2	16.18	12	0.183	25.8%
Overall	30.41	21	0.084	30.9%
Overall Test for heterogeneity between sub-groups:				
	0.00	1	0.972	

\*\* I-squared: the variation in RR attributable to heterogeneity)

Some heterogeneity observed (up to 43.8%) in one or more sub-groups,  
Test for heterogeneity between sub-groups may be invalid

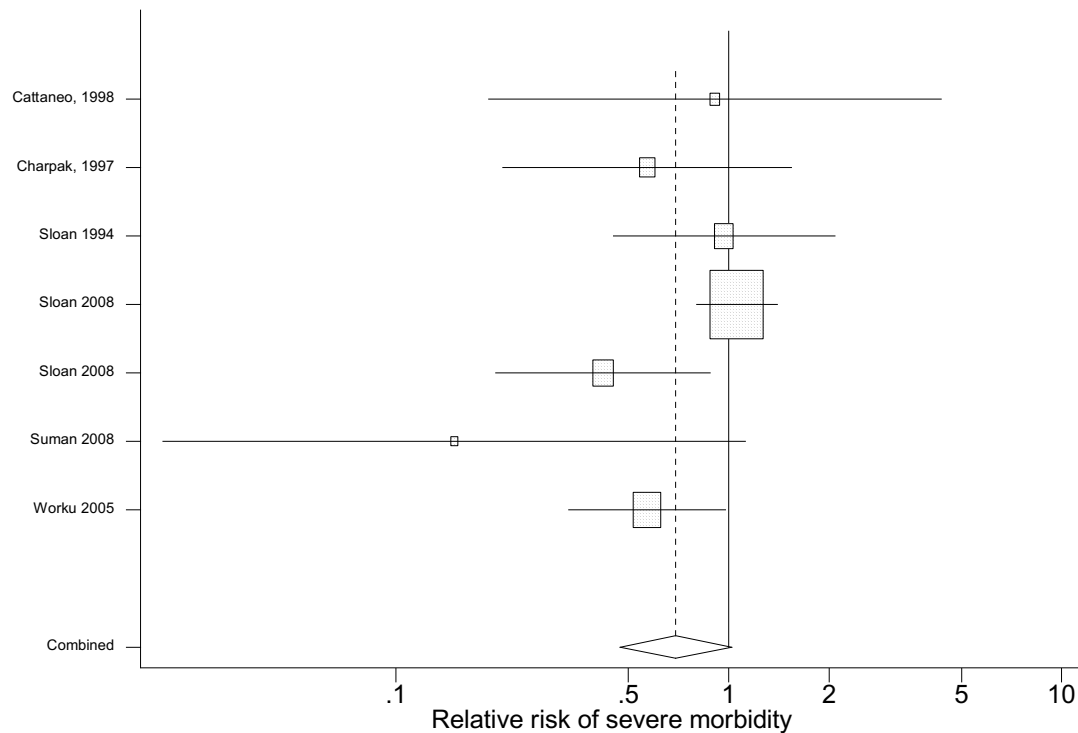
Significance test(s) of RR=1

1	z= 2.44	p = 0.015
2	z= 7.29	p = 0.000
Overall	z= 7.68	p = 0.000





# MÃE CANGURU E MORBIDADE – EFEITO ALEATÓRIO





---

## Meta-analysis (exponential form)

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	0.834	0.671	1.036	-1.638	0.101	7
Random	0.693	0.470	1.023	-1.847	0.065	

Test for heterogeneity:  $Q = 11.440$  on 6 degrees of freedom  
( $p = 0.076$ )

Moment-based estimate of between studies variance = 0.111