METANÁLISE: UM GUIA PRÁTICO

META-ANALYSIS: A PRACTICAL GUIDE

Caroline Legramanti Rodrigues[1], Patrícia Klarmann Ziegelmann[1,2]

RESUMO

Metanálise é uma técnica estatística adequada para combinar resultados provenientes de diferentes estudos. Na área da saúde, um exemplo é a combinação do risco relativo entre dois tratamentos estimado em diferentes estudos. O resultado básico da metanálise, neste exemplo, é uma estimativa única para o risco relativo, que é chamada de estimativa metanalítica. É importante ressaltar que, o resultado de uma metanálise terá significado aplicado somente se os estudos que a compõem forem o resultado de uma revisão sistemática. O objetivo principal deste artigo é apresentar, de forma prática, como conduzir uma metanálise. Para tal, são apresentados, através de um exemplo, os comandos disponíveis nos softwares STATA e R. É suposto que os dados necessários para a metanálise já foram coletados, ou seja, descrição de metodologias adequadas para revisão sistemática não é assunto abordado. Para um melhor entendimento dos exemplos são apresentados: alguns conceitos básicos, a definição de modelo de efeito fixo e modelo de efeitos aleatórios, ideias sobre heterogeneidade e técnicas de como detectá-la e maneiras de apresentar os resultados de uma metanálise. Uma breve discussão sobre escolha de modelos também é apresentada. Outras técnicas utilizadas em metanálises tais como, por exemplo, a análise de subgrupos e a meta-regressão não são abordadas neste trabalho.

Palavras-chave: *Metanálise; revisão sistemática; medidas de efeito; STATA; R*

ABSTRACT

Meta-analysis is a statistical technique suitable to combine results from a series of different studies. In the health field, an example is the combination of the relative risk between two treatments estimated in different studies. The main result of a meta-analysis in this example is a synthesized measure of the relative risk called meta-analytic estimate. It is important to emphasize that the results of a meta-analysis will be meaningful only if the studies are collected systematically. The main objective of the present study is to describe in a practical manner how to conduct a meta-analysis. With that purpose, the commands available in the software STATA and R are presented through examples. We assumed that the data needed for the meta-analysis have already been collected, that is, suitable methodologies for systematic reviews are not addressed. For a better understanding of the examples, the following items are presented: basic concepts, definition of fixed effect and random effect models, ideas on heterogeneity and techniques for detecting it, as well as ways to present meta-analysis results. A brief discussion about model choice is also provided. Other techniques used in meta-analysis such as, for example, subgroup analysis and meta-regression are not addressed in the present paper.

Keywords: *Meta-analysis, systematic review, effect sizes, STATA, R*

Rev HCPA 2010;30(4):436-447

A pesquisa é algo recorrente em todas as áreas e, hoje em dia, com a facilidade dos meios de comunicação, é possível encontrar inúmeros estudos sobre a mesma questão de pesquisa. Na área da saúde, onde se preconiza a medicina baseada em evidências, a ideia é sempre utilizar a melhor evidência disponível. Uma questão relevante é a determinação de qual é a melhor evidência disponível quando inúmeros estudos sobre a mesma questão de pesquisa estão disponíveis. Parece consenso que uma revisão sistemática e a combinação dos resultados dos estudos resultantes devem fazer parte do processo.

Uma maneira simplista de combinar resultados de vários estudos é juntar os dados dos estudos e analisar como se fossem informações retiradas de apenas um amplo estudo. Porém, esta maneira desconsidera completamente a variabilidade, o tamanho de cada estudo e, no caso de ensaios clínicos, o princípio da aleatorização. Estas características são de extrema importância visto suas influências nos resultados. Desta forma, a maneira mais apropriada é utilizar técnicas estatísticas adequadas. Estas técnicas serão detalhadas neste artigo e englobam o que é conhecido na literatura como metanálise.

Metanálise é uma técnica estatística adequada para combinar resultados provenientes de diferentes estudos produzindo, assim, estimativas que resumem o todo, chamadas de estimativas metanalíticas. Para que o resultado de uma metanálise tenha significado aplicado, os estudos que compõem os dados da metanálise devem ser o resultado de uma revisão sistemática. Uma revisão sistemática consiste de um conjunto de regras para identificar estudos sobre uma determinada questão e, em seguida, selecionar quais deles serão incluídos ou não na metanálise. Para que uma revisão sistemática seja válida algumas regras devem ser seguidas (1).

Não são recentes as tentativas de unir os resultados de diferentes estudos. A primeira me-

1. Departamento de Estatística, Instituto de Matemática, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
2. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, UFRGS.
Contato: Caroline Rodrigues. E-mail: Caroline.legramanti@gmail.com (Porto Alegre, RS, Brasil).

tanálise da história é atribuída ao estatístico Karl Pearson. Em 1904, Pearson combinou, através de correlações, os dados de cinco estudos para examinar o efeito preventivo de inoculações contra febre entérica (2). Os motivos relatados por Pearson para a combinação de estudos são, ainda hoje, as principais razões para o uso da metanálise. O principal argumento é que muitos dos estudos são pequenos para permitir uma conclusão confiável, fazendo com que o tamanho do erro seja grande e o poder do estudo seja baixo.

Em 1931 e 1932, Tippet e Fisher, apresentaram métodos para a combinação de valores p (3). Em 1938, Yates e Cochran consideraram a combinação de estimativas a partir de diferentes experimentos agrícolas (4). A primeira metanálise para avaliar o efeito de uma intervenção terapêutica foi publicada em 1955 (3). Na década de 1970, a metanálise passou a ser usada nas ciências sociais, principalmente em pesquisas de educação. Porém, o termo "metanálise" ainda não era utilizado. Foi em 1977, que o termo "metanálise" foi utilizado pela primeira vez em um artigo intitulado "*Primary, secondary and meta-analysis of research*" pelo psicólogo Gene Glass (5).

Na área médica, a metanálise passou a ser utilizada com mais frequência na década de 1980. Questões chave da medicina como, por exemplo, o tratamento de doenças do coração e de câncer, foram respondidas com auxílio da metanálise (3).

Em 1993, uma rede composta de clínicos, epidemiologistas e outros profissionais de saúde fundaram o *Cochrane Collaboration*. Esta organização tem por objetivo elaborar, manter e divulgar revisões sistemáticas da área da saúde. Desde sua fundação em Oxford, o Centro Cochrane tem crescido rapidamente e diversos centros foram fundados na Europa, América do Norte e Latina, África e Austrália com centenas de pessoas colaborando em grupos de revisão. No Brasil, o Centro Cochrane foi inaugurado em 1996, em São Paulo. Para conhecer mais sobre o Centro Cochrane e utilizar seus materiais de pesquisa, é possível acessar a página na internet http://www.centrocochranedobrasil.org.br/. Nesta página são encontrados links para os outros centros e suas bibliotecas virtuais.

O uso da metanálise vem crescendo nas mais diversas áreas, como em ciências sociais, agricultura, ecologia, veterinária, entre outras; mas certamente, é a medicina a área que mais utilizou e utiliza metanálises até hoje (3).

O objetivo principal deste artigo é apresentar os conceitos básicos de metanálise e servir de guia para pessoas que queiram conduzir uma metanálise. A abordagem será conceitual evitando ao máximo a apresentação de fórmulas. A ênfase será dada na apresentação de como conduzir uma metanálise utilizando os softwares STATA e R. Para o leitor que queira aprofundar seus conhecimentos em metanálise sugere-se ler as referências de Rodrigues (6), Sutton (7), Borestein (8) e Egger (9).

O foco deste trabalho será voltado à área da saúde, mas lembrando que uma metanálise pode ser conduzida em qualquer outra área. Para este propósito serão citadas algumas das medidas de efeito mais comumente utilizadas em metanálises na área da saúde, serão abordados os modelos de efeito fixo e de efeitos aleatórios, serão introduzidas algumas noções de heterogeneidade e de como detectá-la, será apresentado o *forest plot*, será dado um breve relato de como escolher o melhor modelo para conduzir uma metanálise e será mostrado como conduzir uma metanálise utilizando os softwares STATA e R.

Os dados de uma metanálise

Para que estudos possam ser combinados através de uma metanálise, é necessário definir quais os resultados serão combinados. Na área da saúde o mais comum é a realização de metanálise para combinar resultados de estudos que comparam diferentes tecnologias (medicamentos, tratamentos, procedimentos, etc.). Estes estudos apresentam, em geral, estimativas para medidas do tamanho do efeito, tais como, a razão de chances (OR do inglês *odds ratio*), o risco relativo, a redução absoluta de risco e o número necessário para tratar. Ao longo do texto, sempre que for utilizada a palavra efeito entenda qualquer uma destas medidas. Suponha, então, que uma metanálise está sendo conduzida para combinar estudos que estimaram razão de chances (OR). Neste caso, os dados necessários para esta metanálise serão as estimativas da razão de chances e uma medida de variabilidade de cada estudo (no caso o erro padrão estimado da razão de chances).

Modelos de efeito fixo e modelos de efeitos aleatórios

Em metanálise são utilizados basicamente dois tipos de modelos, os modelos de efeito fixo e os modelos de efeitos aleatórios.

O modelo de efeito fixo pressupõe que o efeito de interesse é o mesmo em todos os estudos e que as diferenças observadas entre eles são devidas apenas a erros amostrais (este erro também é referido na literatura como variabilidade dentro dos estudos). Seja J o número de estudos da metanálise e Y_j o efeito observado no estudo j (com $j = 1,2,\ldots,J$). O modelo de efeito fixo é dado por

$$Y_j = \theta_M + \varepsilon_j$$

onde, ε_j é o erro aleatório do estudo j e θ_M é o efeito comum a todos os estudos, chamado de medida metanalítica. Os erros aleatórios são supostos terem distribuição normal com média 0 e variância σ_j^2 conhecida (esta variância é o quadrado do erro padrão estimado no estudo j). É devido a esta suposição que as medidas de efeito razão de chances e risco relativo são calculadas em escala logarítmica. Neste modelo a estimativa pontual de máxima verossimilhança para θ_M é uma média ponderada entre as medidas de efeito de cada estudo. A ponderação de cada estudo é inversamente proporcional à medida de variabilidade estimada no estudo. Por este motivo este método é conhecido na literatura pelo método do inverso das variâncias. Esta medida de variabilidade tem relação direta com o tamanho da amostra. Ou seja, quanto maior o tamanho da amostra, menor é a variabilidade estimada e, consequentemente, maior o peso do estudo na estimação da medida metanalítica θ_M. No caso da medida de efeito ser proveniente de dados binários (a razão de chances ou o risco relativo) a estimação de θ_M também pode ser feita utilizando o método de Mantel-Haenszel. A grande diferença deste método de estimação é o cálculo da ponderação de cada estudo. No caso onde os estudos envolvidos apresentam tamanhos de amostras pequenos e/ou as taxas de evento estimadas nos grupos são muito baixas, as estimativas das variâncias utilizadas na ponderação são muito pobres. Nestes casos o método da máxima verossimilhança (que, como descrito acima, utiliza como ponderação o inverso destas estimativas) não se torna muito adequado sendo preferível a utilização do método de Mantel-Haenszel. Nas outras situações estes dois métodos produzem resultados muito similares. Ou seja, quando a medida de efeito é a razão de chances ou o risco relativo o método de Mantel-Haenszel é o mais utilizado. O método de Peto é uma alternativa utilizada quando a medida de efeito é a razão de chances e um ou mais estudos apresentam zero eventos em pelo menos um dos grupos comparados, o que causaria uma indeterminação no cálculo dos efeitos, já que um zero ficaria no denominador da fórmula, outra alternativa nestes casos é acrescentar 0,5 no número de eventos e não eventos de cada grupo e utilizar o método de Mantel-Haenszel (10).

O modelo de efeitos aleatórios pressupõe que o efeito de interesse não é o mesmo em todos os estudos. Considera que os estudos que fazem parte da metanálise formam uma amostra aleatória de uma população hipotética de estudos. Desta forma, apesar dos efeitos dos estudos não serem considerados iguais eles são conectados através de uma distribuição de probabilidade, geralmente suposta normal. Ou seja, o modelo incorpora uma medida de variabilidade dos efeitos entre os diferentes estudos. O modelo de efeitos aleatórios é dado por

$$Y_j = \theta_M + \zeta_j + \varepsilon_j$$

onde, ε_j é o erro aleatório do estudo j, ζ_j é o efeito aleatório de cada estudo j e θ_M é a medida metanalítica. No modelo de efeitos aleatórios existe a suposição de que os erros aleatórios têm distribuição normal com média 0 e variância conhecida σ_j^2 (mesma suposição do modelo de efeito fixo) e os efeitos aleatórios têm distribuição normal com média 0 e variância desconhecida τ^2 (que representa a variabilidade da medida de efeito entre os estudos e deve ser estimado). Neste modelo a estimativa pontual para θ_M também é uma média ponderada entre as medidas de efeito de cada estudo. A diferença é que a estimativa de τ^2 também influencia na ponderação. Neste modelo também vale a relação de que quanto maior o tamanho da amostra maior o peso do estudo na estimação da medida metanalítica θ_M. A estimação da variabilidade entre os estudos (τ^2) é, em geral, produzida utilizando o método descrito por DerSimonian e Laird (11). E, o cálculo da ponderação de cada estudo é feito utilizando os métodos do inverso da variância, Mantel-Haenszel ou Peto (com recomendação análogo ao caso do modelo de efeito fixo).

Comparando as estimativas geradas pelo modelo de efeito fixo com as encontradas através do modelo de efeitos aleatórios é possível verificar que os intervalos de confiança produzidos pelo último são, em geral, menos precisos.

Heterogeneidade

Quando se decide combinar estudos através de uma metanálise é porque foi feita uma revisão sistemática e foram selecionados àqueles estudos semelhantes em relação a características importantes (características clínicas e metodológicas do estudo). Seguindo este princípio parece natural a suposição do modelo de efeito fixo que considera que o efeito de interesse deve ser o mesmo em todos os estudos. Mas existem razões para que os estudos não sejam considerados idênticos quanto ao efeito de interesse. Por exemplo, estudos em que está sendo testada a eficácia de um medicamento, entre eles pode haver diferença nos grupos de pessoas selecionadas, um grupo pode ser mais saudável em um estudo do que em outro, a faixa etária dos pacientes pode variar de estudo para estudo, a classe social pode ser diferente, entre outros fatores que podem influenciar para que o efeito do tratamento seja diferente entre os estudos.

Quando isto acontece, ou seja, quando a variabilidade entre os estudos não é apenas aleatória, dizemos que os estudos são heterogêneos. Na presença de heterogeneidade análises alternativas como metanálise em subgrupos e metaregressão podem ser consideradas para explicar a variabilidade entre os grupos. Porém, estes tipos de análise requerem um número grande de estudos. Quando este não é o caso, o modelo de efeitos aleatórios é o recomendado. Portanto, fica evidente que a avaliação sobre heterogeneidade tem papel importante na escolha do modelo de metanálise devendo ser realizada antes desta escolha.

As maneiras mais usuais de se verificar a existência de heterogeneidade em metanálises são pelo teste Q de Cochran ou pela estatística *I²* de Higgins e Thompson. Nos dois casos a ideia principal é definir que a heterogeneidade das medidas de efeito é constituída de duas fontes de variação: a verdadeira heterogeneidade e o erro aleatório.

Teste Q de Cochran

O teste Q de Cochran apresenta como hipótese nula a afirmação de que os estudos que compõem a metanálise são homogêneos. O teste é baseado no cálculo da estatística Q que calcula uma medida de variação total (estimativa da variação total entre as medidas de efeito). Q é dada por

$$Q = \sum_{j=1}^{J} W_j (Y_j - \hat{\theta}_M)^2$$

onde, W_j é o peso do estudo *j,* Y_j é a medida de efeito do estudo j e $\hat{\theta}_M$ é a estimativa para a medida metanalítica.

Sob a hipótese nula $Q = J - 1$. Desta forma o teste faz a diferença entre Q e $J - 1$ cujo resultado indica heterogeneidade, ou seja, quanto maior o valor mais heterogeneidade. O valor p calculado indica se a heterogeneidade é significativamente, ou não, diferente de zero. Um problema é que o valor de Q varia entre 0 e infinito. Uma deficiência deste teste é possuir um baixo poder quando o número de estudos que compõem a metanálise é pequeno. Por outro lado, quando o número de estudos é muito grande, ele pode detectar uma falsa heterogeneidade (8).

Estatística I^2

A estatística I^2, proposta por Higgins e Thompson, é obtida a partir da estatística Q do teste de Cochran e do número J de estudos envolvidos na metanálise e dada por

$$I^2 = \frac{Q - (J-1)}{Q} \times 100\%$$

A estatística I^2 pode variar de valores negativos até 100%. Quando o valor for negativo ele é igualado a 0. O valor p de I^2 é equivalente ao valor p de Q.

Higgins et al. sugerem uma escala em que um valor de I^2 próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os estudos, próximo a 25% indica baixa heterogeneidade, próximo a 50% indica heterogeneidade moderada e próximo a 75% indica alta heterogeneidade entre os estudos.

Escolha do modelo

A escolha de qual modelo é o mais adequado a ser utilizado não é trivial. Não existe uma regra de escolha, mas alguns critérios devem ser considerados.

O modelo de efeito fixo é adequado quando acreditamos que o efeito de tratamento é idêntico entre os estudos, quando o objetivo for estimar um efeito de tratamento para uma população específica e não extrapolar para outras populações.

Já o modelo de efeitos aleatórios pode ser utilizado quando o pesquisador combina vários estudos que têm o mesmo objetivo, mas que não foram conduzidos da mesma maneira, por exemplo. Neste caso, é possível extrapolar para outras populações, o que torna a análise mais abrangente.

Embora o modelo de efeitos aleatórios possa ser preferível, devido sua maior abrangência, alguns cuidados devem ser tomados para sua utilização. Se o número de estudos for muito pequeno, a estimativa da variância entre os estudos não terá uma boa precisão. Para resolver este problema existem várias opções como, por exemplo, relatar os efeitos separados e não como uma medida resumo, utilizar um modelo de efeito fixo (lembrando das suas limitações de não fazer inferências para outras populações) ou, ainda, utilizar a abordagem Bayesiana, onde a estimativa da variância entre os estudos pode ser baseada também em dados externos aos estudos utilizados.

Quanto à heterogeneidade, ela ajuda na escolha do modelo, mas não é determinante. Esta afirmação é ilustrada no exemplo que será apresentado a seguir.

Forest plot

A maneira mais usual de apresentar os resultados de uma metanálise é o gráfico chamado *forest plot*. Este gráfico mostra informações individuais dos estudos e os resultados da metanálise.

Para cada estudo o gráfico apresenta a medida de efeito e seu intervalo de confiança, sendo que a medida de efeito é representada por um símbolo que pode, por exemplo, ser um quadrado, um círculo, ou outra figura dependendo do software. O tamanho deste símbolo é proporcional ao peso do estudo na metanálise, quanto maior o peso, maior o tamanho do símbolo da medida de efeito. Também é exibido em torno da estimativa da medida de efeito uma linha horizontal que é o respectivo intervalo de confiança, sendo que quanto maior esta linha, maior é a variabilidade dentro do estudo.

Metanálise no STATA

O STATA é um software de estatística que possui vários métodos metanalíticos disponíveis. As análises no STATA são feitas através de sua linha de comando. Alguns destes comandos devem ser instalados.

Para metanálise os comandos disponíveis são `metan` que é o comando usado para fazer metanálises, `metareg` que é usado para fazer modelos de metaregressão, `metacum` que faz metanálises cumulativas e `metainf` que é usado para verificar a influência individual de um estudo na metanálise (9).

No exemplo que será apresentado, será utilizado o comando `metan`. É possível obter maiores informações sobre os outros comandos citados no menu *Help* do STATA, clicando em *Help*, em seguida em *Contents* e na janela que abrirá, em *Command* digitar o nome do comando que se deseja obter mais informações.

Comando `metan` do STATA

Para instalar o comando `metan`, abra o STATA e clique no menu *Help*. Em seguida clique na opção *SJ and User-written Programs*, na janela que abrir clique em *Stata Journal* e procure o *sj8-1*. Clique em *sbe24_2* e então clique no local indicado para instalar. Completada esta sequência o comando `metan` estará disponível no STATA. Depois de instalado o comando `metan`, é possível obter informações sobre ele conforme descrito anteriormente.

Com o comando `metan` é possível fazer metanálises utilizando o modelo de efeito fixo ou o modelo de efeitos aleatórios.

Opções para medidas de efeito:

- *rr:* risco relativo;
- *or:* razão de chances;
- *rd:* redução absoluta do risco;
- *cohen, hedges, glass:* são os três métodos diferentes de calcular a diferença padronizada entre médias (5,12);
- *nostandard:* diferença absoluta entre médias.

Opções para modelos de efeito fixo:

- *fixed:* é o *default*. Ele utiliza o método de Mantel-Haenszel para variáveis binárias e o método do inverso da variância para variáveis contínuas;
- *fixedi*: utiliza o método do inverso da variância. Está disponível apenas para variáveis binárias;
- *peto:* utiliza o método de Peto para calcular razão de chances. Este também está disponível apenas para variáveis binárias.

Opções para modelos de efeitos aleatórios:

- *random:* utiliza o método de DerSimonian e Laird;
- *randomi:* utiliza o método de DerSimonian e Laird para estimar a variância entre os grupos e o método do inverso da variância para o cálculo das ponderações. Este não está disponível para variáveis contínuas.

Exemplo: comparação de dois grupos com dados contínuos

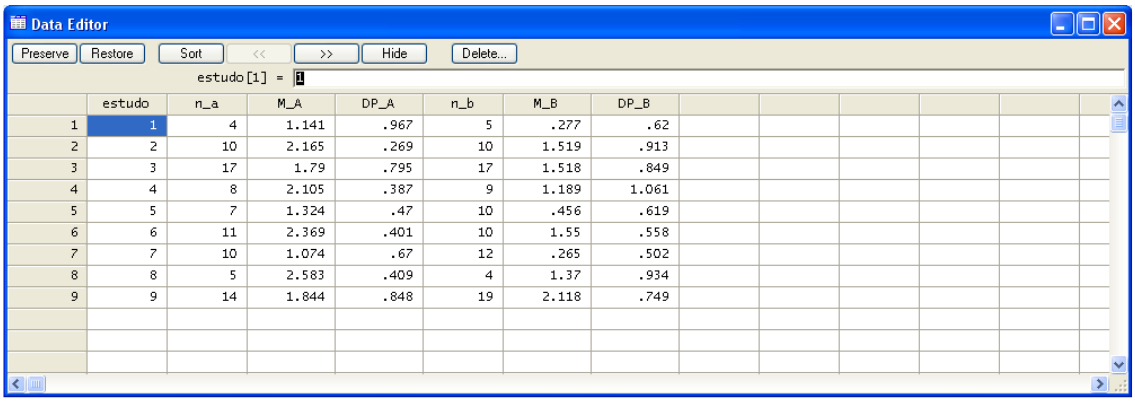
Com o objetivo de exemplificar os conceitos apresentados anteriormente serão utilizados dados de 9 ensaios clínicos randomizados que têm por objetivo comparar dois anestésicos diferentes usados em pequenas cirurgias quanto ao tempo de recuperação dos pacientes. O tempo de recuperação é o tempo em minutos contado do momento em que os gases anestésicos são desligados até o momento em que o paciente abre os olhos. Para atender a suposição de normalidade dos dados, os tempos foram transformados para escala logarítmica. Os dados deste exemplo foram retirados de Whitehead (3). O número total de pacientes submetidos a cada um dos tipos de anestésicos, a média do tempo de recuperação e o erro padrão de cada grupo são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Tempo (em escala logarítmica) de recuperação de pacientes submetidos aos anestésicos A e B

	Anestésico A			Anestésico B		
Estudo	**Nº de pacientes**	**Média**	**Erro Padrão**	**Nº de pacientes**	**Média**	**Erro Padrão**
1	4	1,141	0,967	5	0,277	0,620
2	10	2,165	0,269	10	1,519	0,913
3	17	1,790	0,795	17	1,518	0,849
4	8	2,105	0,387	9	1,189	1,061
5	7	1,324	0,470	10	0,456	0,619
6	11	2,369	0,401	10	1,550	0,558
7	10	1,074	0,670	12	0,265	0,502
8	5	2,583	0,409	4	1,370	0,934
9	14	1,844	0,848	19	2,118	0,749

Conduzindo a metanálise no STATA

Etapa 1: os dados foram digitados no STATA conforme Figura 1. Na coluna estudo estão os números dos estudos, n_a e n_b são o número total de pacientes submetidos ao uso do anestésico A e ao anestésico B, respectivamente; M_A e M_B são as médias do tempo de recuperação (em escala logarítmica) dos pacientes submetidos ao uso dos anestésicos A e B e DP_A e DP_B são os erros padrões.



	estudo	n_a	M_A	DP_A	n_b	M_B	DP_B
1	1	4	1.141	.967	5	.277	.62
2	2	10	2.165	.269	10	1.519	.913
3	3	17	1.79	.795	17	1.518	.849
4	4	8	2.105	.387	9	1.189	1.061
5	5	7	1.324	.47	10	.456	.619
6	6	11	2.369	.401	10	1.55	.558
7	7	10	1.074	.67	12	.265	.502
8	8	5	2.583	.409	4	1.37	.934
9	9	14	1.844	.848	19	2.118	.749

Figura 1 – Editor de dados do STATA com os dados do exemplo digitados.

Etapa 2: o primeiro passo da metanálise é definir a medida de efeito que será usada. Neste exemplo usaremos a diferença absoluta entre médias, pois todos os estudos mediram o tempo de recuperação dos pacientes na mesma escala.

Etapa 3: nesta etapa o objetivo é a escolha do modelo. Na linha de comando digitamos:

```
metan n_a M_A DP_A n_b M_B DP_B, nostandard
```

Lembrando que *nostandard* é a opção para o uso da diferença absoluta de médias. Os resultados gerados por este comando são de uma metanálise com modelo de efeito fixo e método do inverso da variância (este é o padrão do STATA para dados contínuos). Os resultados são apresentados em uma janela do STATA denominada *Results* e o *forest plot* em uma janela de gráficos que se abrirá automaticamente. Como o objetivo desta etapa é a escolha do modelo, não são considerados neste momento os resultados apresentados na janela *Results* e apenas são analisados os resultados da janela de gráficos apresentado na Figura 2.

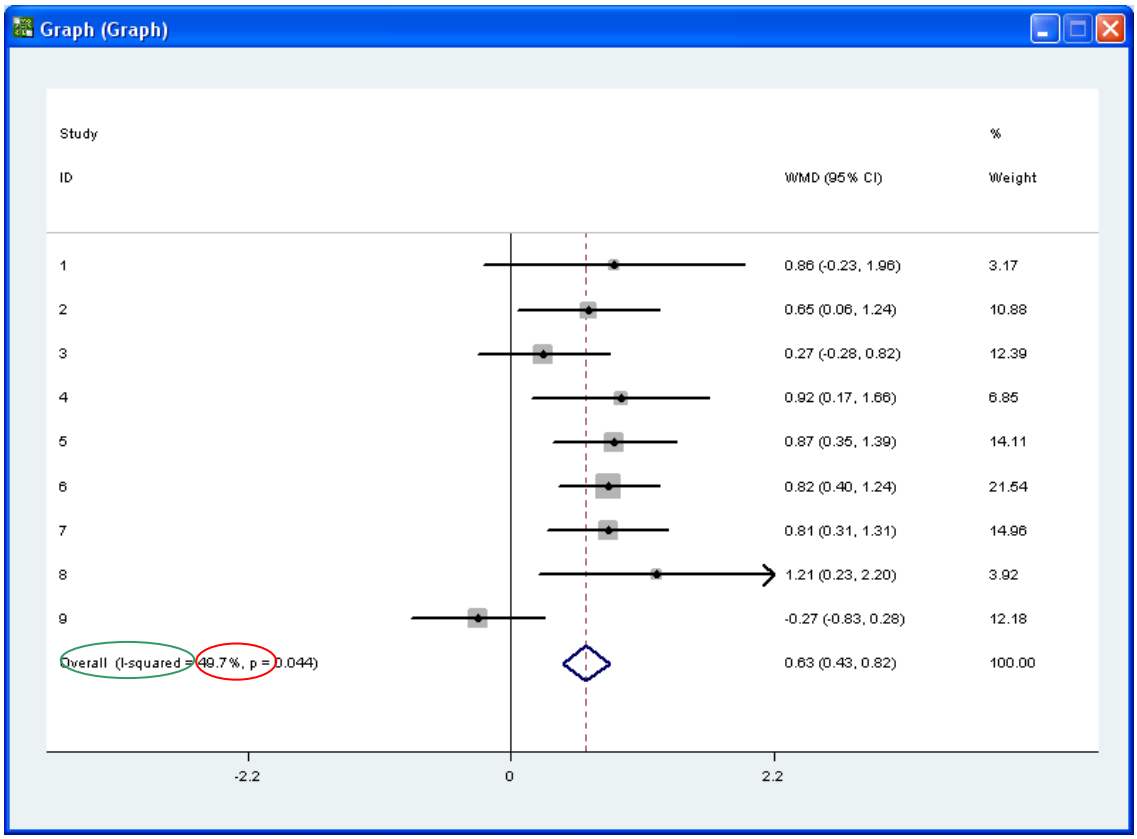


Figura 2 – *Forest plot* (modelo de efeito fixo) produzido pelo STATA para os dados do exemplo.

Analisando o resultado apresentado pelo STATA na Figura 2 note que, além do *forest plot* também é apresentado o valor da estatística I^2 (I^2 = 49,7% - circulado em verde) e o valor p do teste Q de Cochran (valor p = 0,044 - circulado em vermelho). O valor p encontrado (menor que 0,05) indica evidências estatísticas de heterogeneidade e o valor calculado de I^2 sugere uma heterogeneidade moderada, segundo Higgins. Com base neste resultado a opção escolhida é o modelo de efeitos aleatórios. Note, porém, que analisando o *forest plot* pode-se verificar que o estudo 9 apresenta resultado diferente dos demais. Neste momento o pesquisador poderia desconfiar de que há alguma falha no estudo 9 (digitação de dados com erro, por exemplo) ou que ele tem características distintas dos demais e que isso passou despercebido pela revisão sistemática. A ideia é investigar porque o estudo 9 apresenta resultado diferente dos demais. No caso de erros eles devem ser corrigidos (a digitação errada, por exemplo, é corrigida). No caso de considerar divergência de alguma característica importante do estudo, o estudo pode ser desconsiderado da análise (por exemplo, é o único estudo que não é duplo cego). Vale salientar que não encontrando evidências de que o estudo tem características distintas dos demais, ele não pode ser retirado da metanálise só porque apresentou resultados diferentes. Apenas para verificar o que aconteceria se fosse retirado o estudo 9 da metanálise, foi gerado o *forest plot* sem ele, conforme é apresentado na Figura 3.

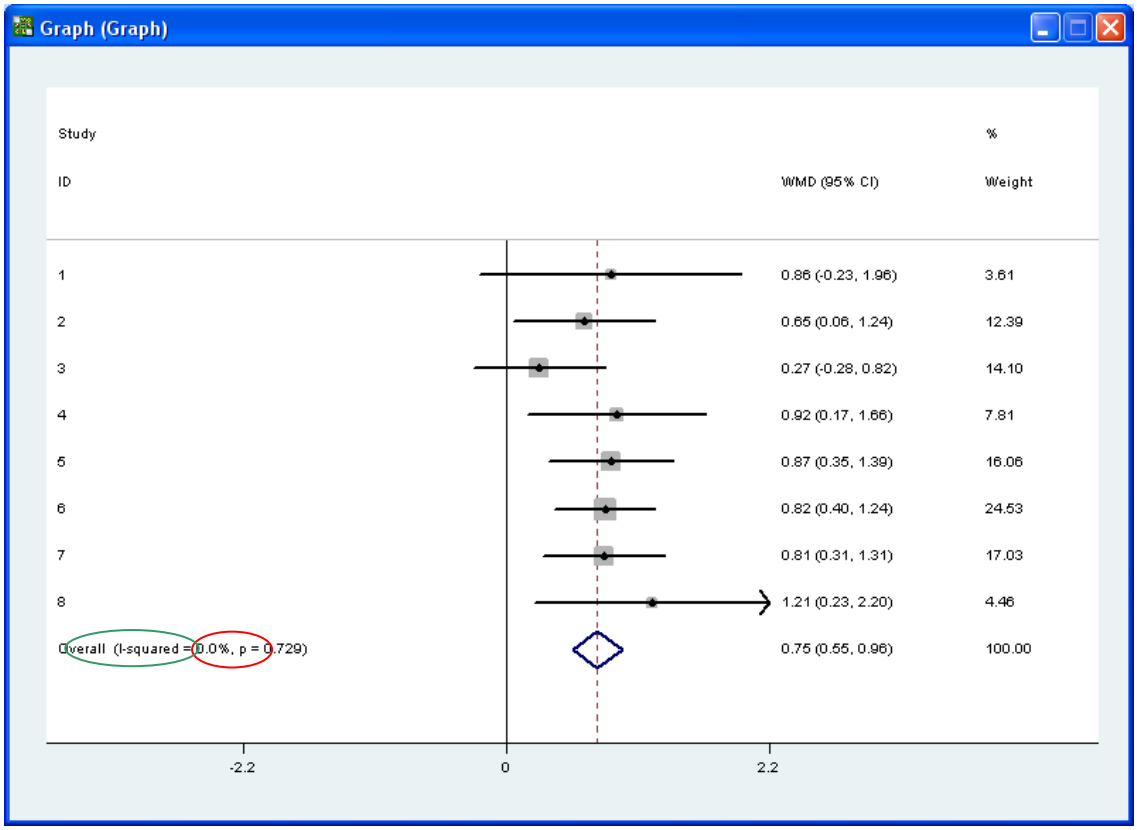


Figura 3 – *Forest plot* (modelo de efeito fixo) produzido pelo STATA para os dados do exemplo sem o estudo 9.

Pode-se perceber com este novo gráfico, com a estatística I^2 e com o valor p que, sem o estudo 9, não há evidência de heterogeneidade entre os estudos. O próximo passo é a escolha do modelo. Primeiro precisa ser tomada a decisão de incluir ou não o estudo 9. No caso de não incluir (porque foi constatado que o estudo 9 apresenta características distintas dos demais) o modelo de efeito fixo pode ser escolhido. No caso de incluir o estudo 9 pode-se optar pelo modelo de efeito fixo (considerando que o peso do estudo 9 é baixo e isto não modificará muito os resultados) ou o modelo de efeitos aleatórios (que irá considerar esta variabilidade causada pela diferença de resultado no estudo 9). Neste exemplo, a opção foi em não retirar o estudo 9 por falta de conhecimento de que ele difere dos demais e utilizar o modelo de efeitos aleatórios pelo fato da heterogeneidade ter sido moderada.

Etapa 4: conduzir a metanálise com o modelo escolhido. No caso do modelo de efeitos aleatórios, utiliza-se o comando `metan` da seguinte maneira:

```
metan  n_a M_A DP_A n_b M_B DP_B, nostandard random
```

Um novo *forest plot* é gerado conforme mostra a Figura 4. A diferença dele para o mostrado na Figura 2, é que este considera o modelo de efeitos aleatórios, o que faz com que os pesos dos estudos sejam calculados de maneira diferente. Para a interpretação dos resultados da metanálise utiliza-se também os resultados apresentados na janela *Results* que são mostrados na Figura 5.

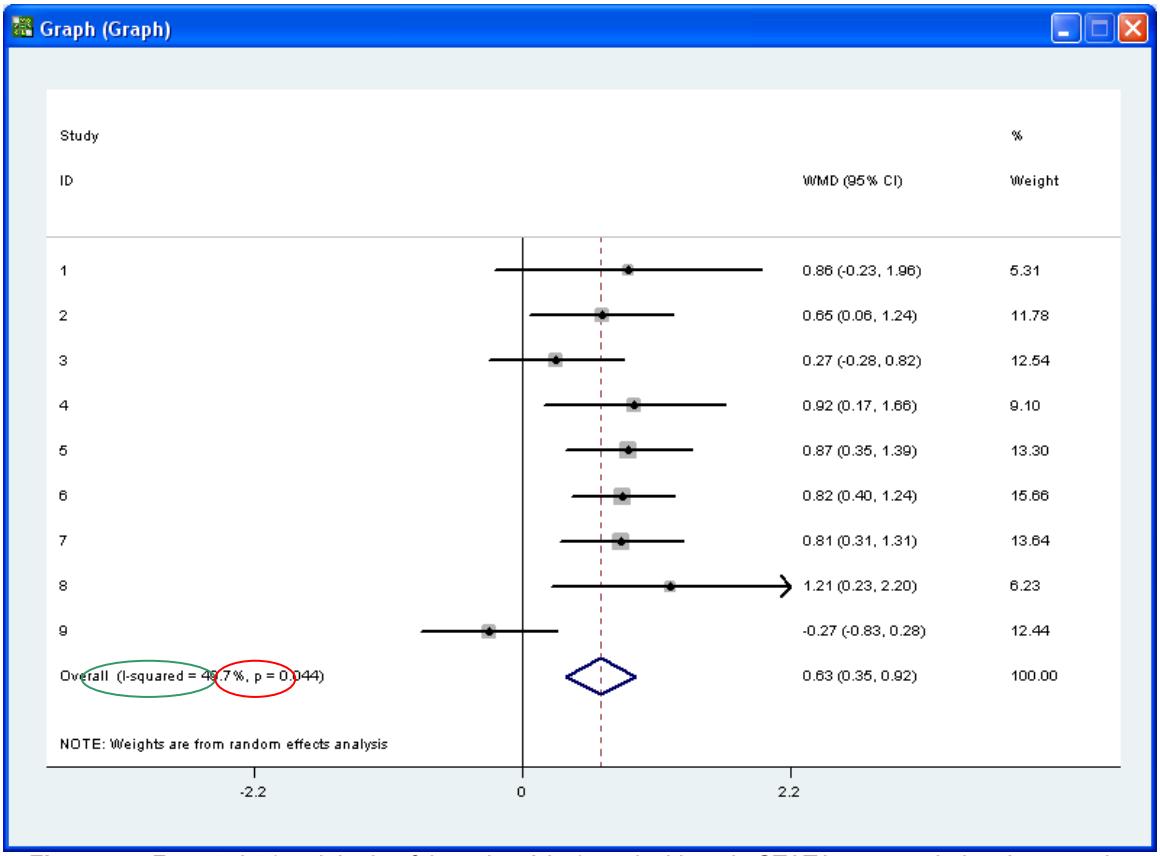


Figura 4 – *Forest plot* (modelo de efeitos aleatórios) produzido pelo STATA para os dados do exemplo.

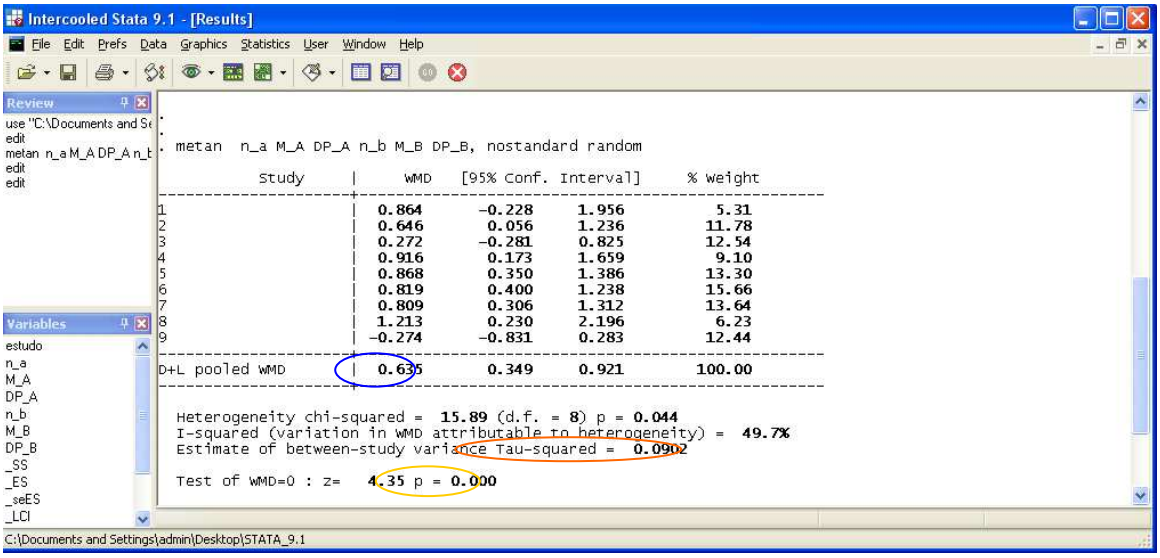


Figura 5 – Resultados da metanálise (modelo de efeitos aleatórios) produzido pelo STATA para os dados do exemplo.

Analisando a Figura 5 verifica-se que o STATA mostra, para cada estudo, a diferença absoluta entre médias (*WMD*), seu intervalo de confiança (o *default* é 95% de confiança) e o peso atribuído em percentual para cada estudo. A medida metanalítica (circulada em azul) e seu respectivo intervalo de confiança, o valor da estatística I^2 e o valor p associado também são apresentados. Estes resultados são os mesmos apresentados na janela de gráficos e já foram analisados anteriormente. Como resultado adicional observa-se a estimativa para τ^2, que representa a variabilidade entre os estudos (circulada em laranja). Esta estimativa é sempre calculada quando o modelo de efeitos aleatórios é utilizado. Seu valor não tem muita interpretação aplicada. Na última linha, aparece ainda o teste para a diferença absoluta entre médias, que tem como hipótese nula WMD=0 (as médias dos dois tratamentos são iguais). O valor p associado a este teste foi menor do que 0,001 (circulado em amarelo)

indicando haver evidências estatísticas de que o tempo médio de recuperação dos dois anestésicos não é o mesmo. Este resultado combinado com o valor da medida metanalítica (θ_M =0,635) que o tempo de recuperação dos pacientes submetidos ao anestésico A é maior (em média 0,635 unidades de minuto maior) que o tempo de recuperação dos pacientes submetidos ao anestésico B.

Metanálise no R

O R é um *software* estatístico programável, ele é livre e pode ser obtido diretamente do site *www.r-project.org.* O R possui alguns pacotes básicos que já vêm instalados juntamente com o programa e outros que são colaborações que o software recebe. Estes devem ser instalados separadamente, como é o caso do pacote que será utilizado neste trabalho chamado `metafor` que é um dos pacotes disponíveis atualmente para metanálises. Existem outros pacotes para metanálise no R como `meta`, `metacor` e `metaMA` (13).

Para instalar o pacote `metafor` no R deve-se digitar o seguinte comando:

```
install.packages("metafor", dependencies=T)
```

esse comando abrirá uma janela para escolha do *CRAN mirror* que é o local de onde será baixado o pacote. Para começar a usar o `metafor` é necessário carregá-lo no R, o que pode ser feito pelo comando

```
library(metafor)
```

A instalação do pacote é feito apenas uma vez, ou seja, nas próximas vezes que abrir o R, o pacote continuará disponível, mas o carregamento deve ser feito a cada nova utilização do R.

O pacote `metafor` do R

O pacote `metafor` possui funções para conduzir metanálises no R. Estão disponíveis o modelo de efeito fixo e o de efeitos aleatórios. Os métodos de Mantel-Haenszel e de Peto estão disponíveis para modelos de efeito fixo.

Alguns gráficos como *forest, funnel* e *radial plots* também podem ser feitos com o pacote `metafor`. Também é possível fazer modelos de meta-regressão com este pacote.

O exemplo anterior será apresentado novamente apenas para mostrar como conduzir uma metanálise no R, por isso serão mostrados apenas os comandos e as saídas do R, pois as conclusões são as mesmas.

Exemplo: comparação de dois grupos com dados contínuos

Este exemplo se refere ao mesmo exemplo feito com o STATA, os dados utilizados serão os mesmos apresentados na Tabela 2. Uma maneira de introduzir os dados no R é utilizando os comandos listados a seguir.

```
nA=c(4,10,17,8,7,11,10,5,14)

mA=c(1.141,2.165,1.790,2.105,1.324,
2.369,1.074,2.583,1.844)

dpA=c(0.967,0.269,0.795,0.387,0.470,
0.401,0.670,0.409,0.848)

nB=c(5,10,17,9,10,10,12,4,19)

mB=c(0.277,1.519,1.518,1.189,0.456,
1.550,0.265,1.370,2.118)

dpB=c(0.620,0.913,0.849,1.061,0.619,
0.558,0.502,0.934,0.749)
```

onde, `nA` e `nB` são o número total de pacientes submetidos ao uso do anestésico A e ao anestésico B, respectivamente, `mA` e `mB` são as médias do tempo de recuperação (em escala logarítmica) e `dpA` e `dpB` são os desvios padrão dos tempos de recuperação.

Para conduzir uma metanálise com modelo de efeitos aleatórios conforme feito no STATA anteriormente, ou seja, utilizando o método de DerSimonian e Laird e a diferença absoluta entre médias como medida de efeito, o comando no R é o seguinte:

```
rma(n1i=nA,n2i=nB,m1i=mA,m2i=mB,
sd1i=dpA,sd2i=dpB,measure="MD", method= "DL")
```

O resultado é apresentado na Figura 6.

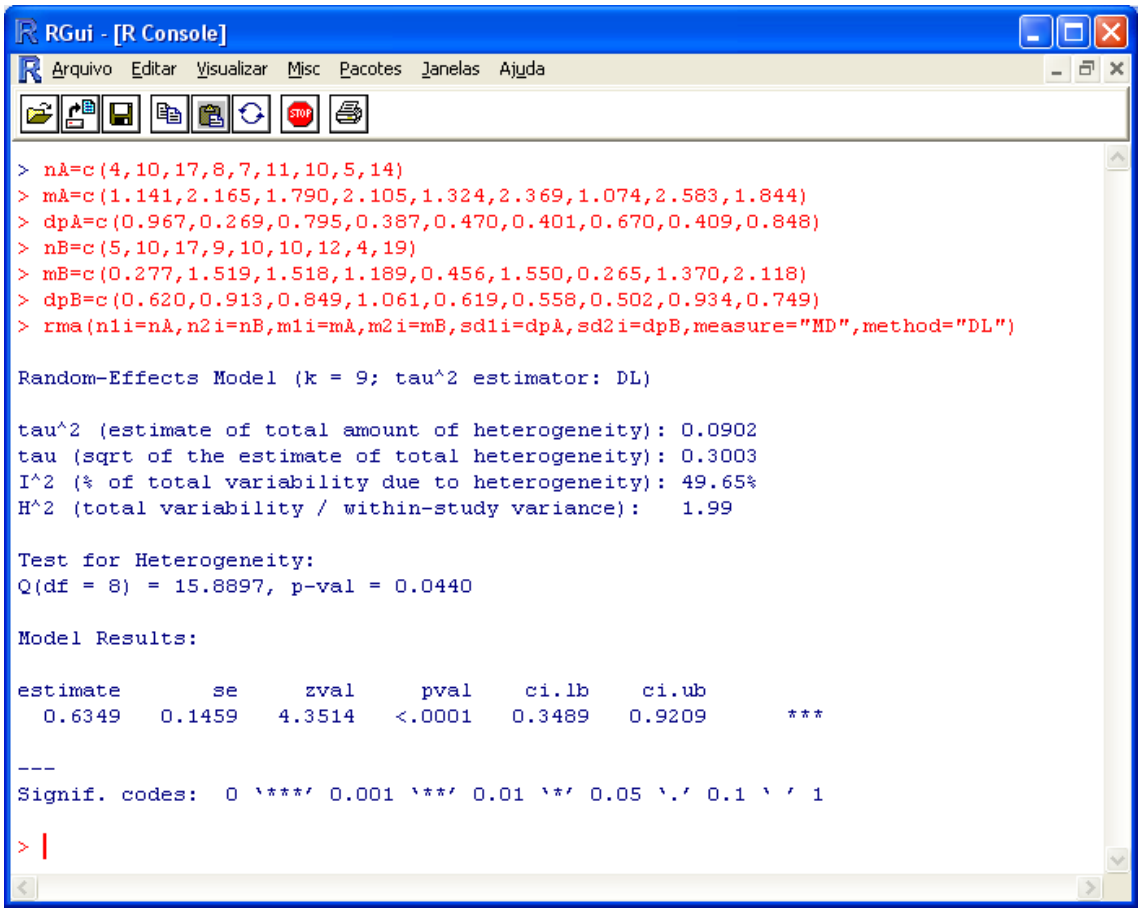


Figura 6 – Resultados da metanálise produzido pelo R para os dados do exemplo.

O *forest plot* é feito com o comando descrito abaixo e o resultado apresentado na Figura 7.

```
forest(rma(n1i=nA,n2i=nB,m1i=mA,m2i=mB,sd1i=dpA,sd2i=dpB,measure="MD",
method="DL"))
```

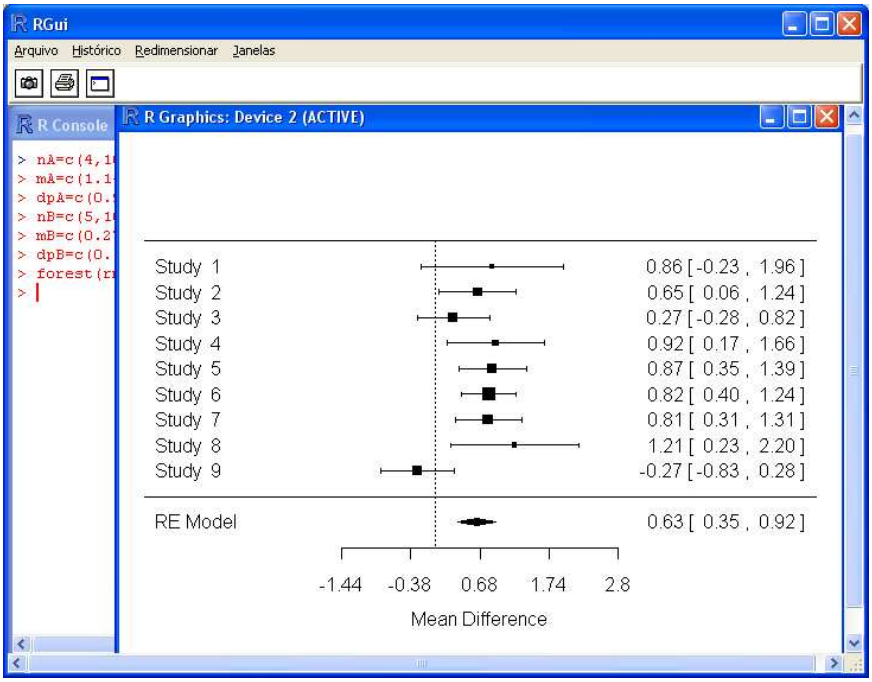


Figura 7 – *Forest plot* produzido pelo R para os dados do exemplo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este artigo descreve questões básicas de uma metanálise tais como: modelo de efeito fixo e de efeitos aleatórios, heterogeneidade entre os estudos e maneiras de apresentar os resultados de uma metanálise. Metanálise é uma técnica estatística adequada para combinar resultados provenientes de diferentes estudos e que vem sendo muito utilizada na área da saúde, especialmente em pesquisas de avaliação de tecnologias em saúde.

Através deste artigo o leitor tem acesso aos comandos existentes nos *softwares* STATA e R necessários para a condução de uma metanálise. A grande vantagem do R é o fato de ser um software livre.

Existem outras técnicas utilizadas em metanálises que não foram abordadas neste trabalho como, por exemplo, abordagem bayesiana, análise de subgrupo e meta-regressão. As duas últimas são duas importantes formas de explorar a heterogeneidade, informações sobre estas técnicas podem ser vistas em Sutton (7).

REFERÊNCIAS

1. Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica: elementos essenciais; tradução Roberta Marchiori Martins. Porto Alegre, Artmed, 2006.
2. Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. BMJ. 1904;3:1243-6.
3. Whitehead A. Meta-analysis of controlled clinical trials. John Wiley & Sons. 2002.
4. Yates F, Cochran WG. The analysis of groups of experiments. The Journal of Agricultural Science. 1938;28(4):556-80.
5. Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. Educational Researcher. V. 5, p. 3-8, 1976.
6. Rodrigues CL. Metanálise: um guia prático. Trabalho de conclusão do bacharelado em estatística UFRGS, 2010. Disponível em http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/24862/000749617.pdf?sequence=1
7. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. Methods for Meta-Analysis in Medical Research. John Wiley & Sons. 2000.
8. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Introduction to Meta-Analysis, John Wiley & Sons, 2009.
9. Egger M, Smith GD, Altman DG. Systematic reviews in health care: Meta-analysis in context. BMJ, 2001.
10. Martinez EZ, MAZIN SC. Modelos Estatísticos em Metanálises. 54ª RBRAS, 13º SEAGRO, São Carlos, 2009.
11. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Controlled Clinical Trials. 1986; 7:177-88.
12. Hedges LV, Olkin I. Statistical Methods for Meta-Analysis. Academic Press. 1985.
13. Viechbaues W. Meta-Analysis Package for R, 2009.

Recebido: 02/10/2010

Aceito: 20/10/2010