



REVISÃO / REVIEW / REVISIÓN

## *Conceptual and Practical Aspects of Meta-Analysis*

Aspectos Conceituais e Práticos sobre Metanálise  
Aspectos de los meta-análisis conceptuales y prácticos

Patrícia Klarmann Ziegelmann<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Objective:** To present basic and practical concepts of meta-analysis to allow the reader an overview of the importance of this type of study to decision making. **Methodology:** The concepts of meta-analysis are presented through an example where the main stages for the construction and interpretation of results from this type of study are viewed. Statistical and practical aspects of modeling and results presentation are discussed. Meta-analysis of subgroups and metaregression are models used to explain the heterogeneity between the estimates of the individual studies. A brief introduction to these models is also presented. The focus is given to meta-analysis of randomized clinical trials. **Conclusion:** The conceptual understanding of the key features and basic knowledge of the main steps to perform and interpret the results of a meta-analysis are fundamental to health professionals as this type of study is the most complete form of scientific evidence. **Descriptors:** systematic review, meta-analysis, clinical trial

### RESUMO

**Objetivo:** Apresentar conceitos básicos e práticos de metanálise de modo a permitir ao leitor uma visão geral da importância deste tipo de estudo para o auxílio na tomada de decisão. **Metodologia:** Os conceitos de metanálise são apresentados através de um exemplo didático onde as principais etapas para a construção e interpretação dos resultados oriundos deste tipo de estudo são visitadas. Aspectos estatísticos e práticos de modelagem e apresentação de resultados são discutidos. Metanálise de subgrupos e metaregressão são modelos utilizados para explicar a heterogeneidade entre as estimativas dos estudos individuais. Uma breve introdução a estes modelos também é apresentada. O enfoque é dado para metanálise de ensaios clínicos randomizados. **Conclusão:** O entendimento conceitual das principais características e o conhecimento básico das principais etapas para a realização e interpretação dos resultados de uma metanálise são fundamentais para profissionais da área de saúde visto que este tipo de estudo é a forma mais completa de evidência científica.

**Descritores:** revisão sistemática, metanálise, ensaio clínico.

### RESUMÉN

**Objetivo:** Presentar los conceptos básicos y prácticos de un metanálisis para permitir al lector una visión general de la importancia de este tipo de estudios para ayudar en la toma de decisiones. **Metodología:** Los conceptos de meta-análisis se presentan a través de un ejemplo, donde se ven las principales etapas para la construcción e interpretación de los resultados de este tipo de estudio. Se discuten los aspectos estadísticos y prácticos de modelado y presentación de resultados. Metanálisis de subgrupos y metaregresión se utilizan para explicar la heterogeneidad entre las estimaciones de los estudios individuales. También se presenta una breve introducción a estos modelos. El enfoque se da a los metanálisis de ensayos clínicos aleatorios. **Conclusión:** La comprensión conceptual de las características clave y el conocimiento básico de los principales pasos para realizar e interpretar los resultados de un meta-análisis son fundamentales para profesionales de la salud ya que este tipo de estudio es la forma más completa de la evidencia científica.

**Descritores:** revisión, metanálisis, ensayo clínico.

<sup>1</sup> Doutora em Estatística pela University of Kent (Inglaterra). Professora Associada do Departamento de Estatística e do Programa de Pós Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS. Pesquisadora do Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS/INCT/CNPq).

## CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Revisão sistemática (RS) é considerada a forma mais completa de evidência científica sendo fundamental no auxílio da tomada de decisão em saúde. Uma revisão sistemática tem por objetivo identificar, avaliar, selecionar e resumir toda a evidência científica existente sobre determinada questão de pesquisa<sup>(1)</sup>. A etapa de sumarização da evidência pode ser conduzida qualitativamente ou quantitativamente. Esta última é realizada utilizando métodos estatísticos denominados metanálise. Assim, metanálise (MA) é a análise quantitativa de uma revisão sistemática. Tem por objetivo combinar os resultados oriundos dos diferentes estudos de mesma questão de pesquisa selecionados na revisão sistemática. Desta forma, o entendimento conceitual das principais características e o conhecimento básico das principais etapas para a realização e interpretação dos resultados de uma MA são fundamentais para profissionais da área da saúde.

A metodologia da MA é diferenciada dependendo da RS conduzida. Os métodos mais tradicionais são adequados para revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs) envolvendo um par de tecnologias. Cabe ressaltar que estes métodos também são adequados para RS de estudos observacionais, porém, neste caso, alguns cuidados extras devem ser considerados. Outras possibilidades incluem MA para RS integrativas (que consideram diferentes desenhos de estudo na mesma revisão), MA para estudos de testes diagnósticos e MA para rede de evidências (*network*). Esta última é adequada quando mais de duas tecnologias estão sendo comparadas.

Este trabalho apresenta aspectos conceituais e práticos dos modelos estatísticos comumente utilizados em MA de ECRs (modelo de efeito fixo, modelo de efeitos aleatórios, MA de subgrupos e metaregressão). Estes modelos asseguram que o tamanho da amostra e a precisão da estimativa da medida de efeito de cada estudo sejam incorporados adequadamente nos resultados finais<sup>(2)</sup>. Para o leitor que desejar aprofundar o conhecimento neste assunto recomenda-se, em ordem alfabética, Borenstein<sup>(2)</sup>, o *handbook* da colaboração Cochrane<sup>(3)</sup> e Sutton<sup>(1)</sup>.

**Etapas para a realização de uma metanálise:** a MA deve ser realizada com dados oriundos dos

estudos selecionados na revisão sistemática. De posse destes estudos os passos listados abaixo compõem as etapas básicas para a condução de uma metanálise. Para auxiliar a compreensão de cada etapa será utilizado um exemplo didático com dados fictícios.

**Exemplo:** uma revisão sistemática foi conduzida para avaliar a efetividade do tratamento A na população de idosos cardíacos. O desfecho principal a ser avaliado é a morte por todas as causas. Como resultado da revisão sistemática, foram selecionados 6 ensaios clínicos randomizados de dois braços (tratamento A e controle).

**Etapa 1 - Escolha da medida de efeito a ser meta-analisada:** medida de efeito é a medida quantitativa utilizada para responder a questão de pesquisa. Sua escolha depende, evidentemente, da questão de pesquisa dos estudos e, em particular, do tipo de variável envolvida e da quantidade de grupos comparados. As medidas de efeito mais utilizadas para MA de ensaios clínicos de dois braços são: risco relativo (RR) ou razão de chances (OR) para desfechos binários, diferença de médias ou diferença padronizada de médias para desfechos quantitativos e diferença média de deltas (diferença entre antes e depois) para desfechos quantitativos mensurados antes e depois do tratamento. No exemplo, o desfecho é a morte por todas as causas, que é uma variável binária do tipo ocorreu ou não. Este desfecho está sendo comparado em dois grupos independentes (indivíduos tratados com A e indivíduos controle). Nesta situação uma medida de efeito natural para comparar o efeito do tratamento A no desfecho morte é o risco relativo. Cada um dos 6 ECRs apresenta uma estimativa para o risco relativo de morte. O objetivo da metanálise será combinar estas estimativas através de uma medida resumo, ou seja, estimar um risco relativo único (que combine o resultado de todos os estudos) e seu respectivo intervalo de confiança.

**Etapa 2 - Montagem do banco de dados:** A montagem do banco de dados dependerá da medida de efeito a ser meta-analisada. No exemplo, são necessários a estimativa do risco relativo de cada estudo juntamente com o erro padrão desta estimativa (se estes valores não estiverem disponíveis no artigo original o intervalo de confiança para o risco relativo é suficiente). Quando os dados brutos (tamanho da amostra e número de mortes em cada um dos dois grupos) estiverem

disponíveis em todos os artigos originais, estes são preferíveis para a montagem do banco de dados. No caso do banco de dados ser composto dos dados brutos o pacote estatístico a ser utilizado para

metanálise fará a conta da estimativa do risco relativo e seu erro padrão. A Tabela 1 apresenta o banco de dados do exemplo.

Tabela 1 - Dados do Exemplo

Estudo	Ano da publicação	Morte Tratados	Total (n) Tratados	Morte Controle	Total (n) Controle
Nome estudo 1	1972	50	850	61	870
Nome estudo 2	1979	25	110	29	120
Nome estudo 3	1982	20	81	15	79
Nome estudo 4	1987	63	248	52	235
Nome estudo 5	1989	26	157	49	158
Nome estudo 6	1993	71	370	93	350

**Etapa 3 - Escolha do Pacote Estatístico para a Realização de Metanálises:** algumas técnicas de MA podem ser desenvolvidas utilizando planilhas de dados tais como o Excel. Outras precisam de uma programação mais elaborada e, nestes casos, existem alguns pacotes estatísticos apropriados dentre os quais cito o Stata, o R, o RevMan e o CMA. O Stata é um pacote estatístico comercial completo e integrado. Uma descrição completa do programa pode ser obtida no site “www.stata.com” (acessado em 28 de novembro de 2013). As análises no STATA são feitas através de linhas de comando. Alguns destes comandos devem ser instalados como é o caso dos comandos *metan*, *metareg*, *metacum* e *metainf* que são alguns dos comandos disponíveis para metanálise. Uma descrição do comando *metan* detalhada com exemplos é encontrada em Rodrigues<sup>(4)</sup>. O R é um pacote estatístico completo, programável e livre. Pode ser obtido diretamente do site “www.r-project.org” (acessado em 28 de novembro de 2013). O R possui alguns pacotes básicos que já vêm instalados juntamente com o programa e outros que são colaborações que o software recebe (visto ser um pacote programável). Estes devem ser instalados separadamente, como é o caso dos pacotes *metafor*, *meta*, *metacor* e *metaMA* que são alguns dos pacotes disponíveis para MA. Maiores detalhes sobre a utilização do pacote *metafor* para a condução de uma MA é encontrada em Rodrigues<sup>(4)</sup>. O Review Manager (RevMan) é um programa desenvolvido pela colaboração Cochrane exclusivamente para a condução de uma RS e uma MA. É um programa livre e maiores informações podem ser obtidas no site “http://ims.cochrane.org/revman/” (acessado em 28 de novembro de 2013). O Comprehensive Meta-Analysis (CMA) é um programa comercial

desenvolvido exclusivamente para a condução de MA. É bastante completo incluindo meta-regressão e MA de subgrupos. Maiores informações podem ser obtidas no site “meta-analysis.com/” (acessado em 28 de novembro de 2013). Os resultados apresentados neste trabalho foram gerados pelo Stata, mas os outros pacotes citados também realizam estas análises.

**Etapa 4 - Avaliação do viés de publicação:** viés de publicação pode acontecer devido ao fato que a publicação de ECRs é mais provável se o resultado apresentar efeito significativo do novo tratamento. Por exemplo, a não existência de estudos não significativos pode ocorrer porque eles não foram publicados e não porque eles não foram realizados. Uma maneira de avaliar viés de publicação é utilizando o gráfico de funil (*funnel plot*). O gráfico de funil cruza os valores das medidas de efeito de cada estudo com o tamanho da amostra do estudo. Um gráfico no formato de um funil invertido é esperado no caso de não haver viés de publicação<sup>(2)</sup>.

**Etapa 5 - Exploração da heterogeneidade:** é natural, que diferentes estudos produzam diferentes estimativas para a mesma medida de efeito. A diferença entre estas estimativas é chamada de heterogeneidade. Quanto maior a diferença maior a heterogeneidade. É necessário explorar esta heterogeneidade para auxiliar na escolha do modelo de MA que será utilizado. No exemplo, é preciso verificar o quanto as estimativas do risco relativo diferem entre si. A maneira mais usual de se explorar a heterogeneidade em MA é utilizando o teste Q de Cochran seguido pela estatística I<sup>2</sup> de Higgins e Thompson. O teste Q de Cochran apresenta como hipótese nula a afirmação de que os estudos que compõem a MA são homogêneos, ou seja, não

apresentam heretoregência maior que àquela esperada devido ao acaso. Um p-valor significativo para este teste indica rejeição da hipótese nula, ou seja, indica heterogeneidade significativa. Uma deficiência deste teste é possuir um baixo poder quando o número de estudos que compõem a MA é pequeno. Nestes casos a utilização de valores menores que 0,10 para a significância é uma alternativa para contornar o baixo poder. Por outro lado, quando o número de estudos é muito grande, ele pode detectar uma falsa heterogeneidade<sup>(4)</sup>. A estatística  $I^2$  foi proposta por Higgins e Thompson como uma forma mais direta de verificar a existência de heterogeneidade. Seu resultado é apresentado em forma de proporção, indicando o percentual da heterogeneidade observada que não é devida ao acaso. A significância desta estatística é a mesma do teste Q de Cochran, ou seja, se o teste Q apresentou significância estatística então a estatística  $I^2$  também é significativa. Valor de  $I^2$  próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os estudos, valores próximos de 25% indicam baixa heterogeneidade, próximos de 50% indicam heterogeneidade moderada e próximos de 75% indicam alta heterogeneidade entre os estudos<sup>(4)</sup>. Pacotes estatísticos para MA fornecem o valor de  $I^2$  (com p valor) como resultados do ajuste do modelo de efeitos aleatórios. Heterogeneidade deve ser incorporada através do modelo de efeitos aleatórios ou então explicada através de MA de subgrupos ou metaregressão.

**Etapa 6 - Escolha do modelo estatístico:** para esta escolha é necessário conhecer as características dos modelos existentes e que serão apresentadas a seguir.

**Modelo de Efeito Fixo:** considera que todos os estudos incluídos são oriundos de uma mesma população de estudos. Este modelo é adequado quando acreditamos que a medida de efeito deveria ser a mesma em todos os estudos visto que todos eles apresentam características idênticas. Como resultado este modelo apresenta uma medida de efeito única (medida resumo) com seu respectivo intervalo de confiança. A medida resumo é a média ponderada entre as medidas de efeito dos estudos. O fator de ponderação incorpora a incerteza de cada estudo quanto a sua estimativa. Por exemplo, estudos com tamanho amostral maior devem apresentar menor incerteza na sua estimativa então o peso deste estudo na medida resumo será maior.

Uma maneira de estimar a medida resumo é utilizando o método estatístico de máxima verossimilhança. Por este método a ponderação de cada estudo é dada pelo inverso da variância estimada do estudo (por este motivo, é mais conhecido por método do inverso da variância). Uma alternativa de estimação é o método de Mantel-Haenszel que produz o mesmo valor para a medida resumo, porém com menor incerteza (intervalo de confiança mais preciso - menor amplitude). Um limitante é que este método só é disponível quando a medida de efeito é o RR, o OR ou a redução absoluta de risco, os dados disponíveis são os dados brutos e nenhum estudo apresenta desfecho zero (todos os indivíduos com o mesmo desfecho em um dos braços do estudo, por exemplo, todos morreram ou todos não morreram no grupo tratado). No caso de desfecho zero uma alternativa é o método de Peto. Outra é somar 0,5 no número de desfechos e no número de não desfechos (esta é a opção natural dos pacotes estatísticos). Note que estudos com desfecho zero nos dois braços são desconsiderados da análise.

**Modelo de Efeitos Aleatórios:** este modelo também fornece como resultado uma estimativa de efeito única (medida resumo) com seu respectivo intervalo de confiança. Porém, incorpora no modelo um parâmetro de variabilidade entre estudos (que também deve ser estimado), ou seja, considera que a medida de efeito pode não ser a mesma para todos os estudos. Devido a esta característica este modelo é indicado quando o pesquisador combina vários estudos que tem o mesmo objetivo, mas que não foram conduzidos da mesma maneira. A ideia aqui é considerar que os estudos formam uma amostra de estudos e, neste caso, é possível extrapolar para outras populações. Por ser mais flexível a precisão dos resultados tende a ser menor (maior amplitude do intervalo de confiança). Neste modelo a ponderação de cada estudo no cálculo da medida resumo já não é mais tão influenciada pelo tamanho das amostras dos estudos. Para a estimação da medida resumo e seu IC valem as mesmas considerações do modelo de efeito fixo. Para estimar a variância entre os estudos o método mais usual e recomendado é o método proposto por DerSimonian e Laird.

**Modelos para subgrupos:** são adequados para avaliar se fatores qualitativos explicam parte da heterogeneidade das estimativas. Note que fator

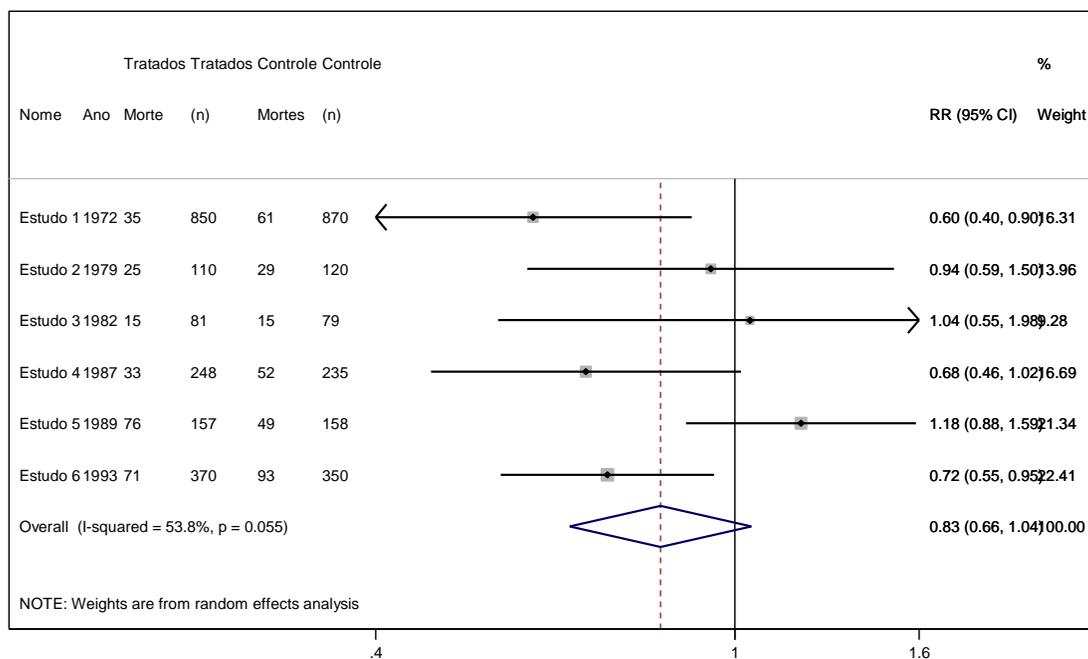
qualitativo gera subgrupos de estudos, por exemplo, dois subgrupos (alta qualidade metodológica ou não). Neste caso será estimada uma medida resumo do RR para cada subgrupo e estas medidas são comparadas. No caso de diferença significativa opta-se por apresentar resultados por subgrupo, ou seja, uma medida resumo com intervalo de confiança para cada subgrupo. É análogo ao modelo de Análise de Variância para dados de indivíduos. Porém, a característica de estar utilizando dados de estudos ao invés de dados de indivíduos é incorporada nos métodos de estimação. É uma das maneiras de explicar uma heterogeneidade verificada.

**Meta-regressão:** é adequada para avaliar se fatores quantitativos (covariáveis) explicam parte da heterogeneidade das estimativas. Ajusta-se um modelo de regressão linear onde a variável resposta é a medida de efeito e as covariáveis são características contínuas dos estudos tais como, dose do medicamento, idade média dos indivíduos etc... No caso de covariáveis com efeito significativo opta-se por apresentar esta estimativa de efeito. Por exemplo, espera-se que o RR aumente 0.3 unidades para cada unidade a mais na dose do medicamento. É análogo ao modelo de regressão linear porém incorpora que os dados observados são

estimativas de estudos e não dados de indivíduos que são supostos serem medidos sem erro. A utilização deste modelo requer um grande número de estudos. Também é uma maneira de explicar heterogeneidade.

**Escolha do Modelo:** o modelo de efeitos aleatórios é mais flexível e, portanto, mais indicado que o modelo de efeito fixo. Porém, quando o número de estudos é pequeno, a estimativa da variância entre os estudos não terá uma boa precisão. Para resolver este problema existem várias opções, algumas delas são: relatar os efeitos de cada estudo individualmente (não fazer MA), utilizar o modelo de efeito fixo (lembrando da limitação de não fazer inferências para outras populações) ou usar abordagem bayesiana no modelo de efeitos aleatórios (a estimativa da variância entre os estudos é baseada em dados não só dos estudos utilizados, mas em dados externos). A Figura 1 apresenta os resultados para o modelo de efeitos aleatórios do exemplo. Este modelo foi escolhido pois: foi observada heterogeneidade moderada ( $I^2=53,8\%$ ) e significativa ( $p\text{-valor}=0.055$ ), considera-se que estes estudos são uma amostra de estudos de populações distintas, o número de estudos não é suficiente para incluir subgrupos ou metaregressão.

Figura 1 - Resultados do Modelo de Efeitos Aleatórios



**Etapa 7 - Apresentação dos Resultados:** a maneira usual de apresentar os resultados de uma MA é através do gráfico de floresta (*forest plot*) apresentado na Figura 1. Cada linha do gráfico representa um estudo (dados do estudo e estimativas do RR). Por exemplo, o estudo 1 foi publicado em

1972, apresentou 35 mortes em 850 pacientes utilizando o tratamento A e 61 mortes em 870 pacientes controle. Com base nestes dados a estimativa do RR é de 0.60 (IC95%:0,40;0,90) e o peso deste estudo na estimativa resumo é de 16,31%. Note que um quadrado representa a estimativa de

cada estudo sendo o tamanho deste quadrado proporcional ao peso do estudo no cálculo da estimativa resumo. A medida resumo estimada nesta metanálise foi de 0.83 (IC95%:0.66;1,04). O RR estimado não é significativo (p-valor<0,05 visto que o IC95% contém o valor 1).

5. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine* (2002); 21(11): 1539-58.

**Sources of funding:** No  
**Conflict of interest:** No  
**Date of first submission:** 2013/09/06  
**Accepted:** 2013/10/10  
**Publishing:** 2014/01/02

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho apresenta conceitos básicos sobre MA com objetivo de auxiliar profissionais da área de saúde no entendimento e interpretação de MA publicadas. Este texto pressupõe que o leitor tenha conhecimento de como conduzir adequadamente uma RS de modo a gerar os dados necessários para a MA. É importante salientar que todos os estudos selecionados para a MA devem ter sido validados através de avaliação crítica. Os passos necessários para a condução de uma MA foram resumidos em 7 etapas: escolha da medida de efeito, montagem do banco de dados, escolha do pacote estatístico, avaliação de viés de publicação, heterogeneidade, escolha do modelo e apresentação dos resultados. As etapas foram ilustradas através de um exemplo didático. Uma oitava etapa, incluindo a discussão da aplicabilidade dos resultados encontrados na MA, deve ser incluída em MA publicadas. Vale ressaltar que um resultado significativo de uma MA de ECRs de dois braços não necessariamente indica que uma tecnologia é superior a outra. Isto porque um resultado significativo pode ser oriundo de estudos com qualidade questionável. Sendo assim, a interpretação de uma MA deve incluir análise crítica dos estudos incluídos e análise crítica da metodologia utilizada para a estimativa da medida resumo. Quando MA de subgrupo ou metaregressão for apresentada seus achados devem ser interpretados como análise exploratória de fatores que afetam na estimativa da medida resumo.

**Corresponding Address**  
Patrícia Klarmann Ziegelmann  
Endereço: Instituto de Matemática  
Av. Bento Gonçalves, 9500. CEP:91.509-900. Porto Alegre (RS)  
Email: [patricia.ziegelmann@ufrgs.br](mailto:patricia.ziegelmann@ufrgs.br)  
Fone: (51) 3308-6171

## REFERENCIAS

1. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis*. Local: John Wiley & Sons; 2009.
2. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. Local: John Wiley & Sons; 2000.
3. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. [acesso em 04/12/2013]. Disponível em <http://www.cochrane-handbook.org>
4. Rodrigues CL, Ziegelmann PK. Metanálise: Um Guia Prático. *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre* 2010; 30(4): 436-47.