

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA

**Análise de dados de estudos independentes: um  
estudo sobre metanálise**

**Beatriz Michellim**

**Trabalho de Conclusão de Curso**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA

Análise de dados de estudos independentes: um estudo sobre  
metanálise

**Beatriz Michellim**

**Orientador: Prof. Pedro Ferreira Filho**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
como parte dos requisitos para obtenção do  
título de Bacharel em Estatística.

**São Carlos**

**Setembro de 2024**



FEDERAL UNIVERSITY OF SÃO CARLOS  
EXACT AND TECHNOLOGY SCIENCES CENTER  
DEPARTMENT OF STATISTICS

Analysis of data from independent studies: an investigation into  
meta-analysis

**Beatriz Michellim**

**Advisor: Pedro Ferreira Filho**

Bachelors dissertation submitted to the Department of Statistics, Federal University of São Carlos - DEs-UFSCar, in partial fulfillment of the requirements for the degree of Bachelor in Statistics.

**São Carlos**  
**September 2024**



Beatriz Michellim

Análise de dados de estudos independentes: um estudo sobre  
metanálise

Este exemplar corresponde à redação final do trabalho de conclusão de curso devidamente corrigido e defendido por Beatriz Michellim e aprovado pela banca examinadora.

Aprovado em 20 de agosto de 2024.

Banca Examinadora:

- Pedro Ferreira Filho (Orientador)
- Angela Achcar
- Vera Lucia Damasceno Tomazella



# Resumo

Este trabalho apresenta a técnica estatística de metanálise e suas aplicações como uma ferramenta de síntese de evidências científicas a fim de compreender o seu potencial na integração e análise de resultados de estudos independentes. Através de uma revisão bibliográfica abrangente, foram identificados os principais conceitos, métodos e vantagens da metanálise. Os resultados obtidos demonstram a importância e a relevância da metanálise como uma ferramenta poderosa para a obtenção de conclusões mais precisas e confiáveis em diversas áreas do conhecimento. Esta pesquisa contribui para a compreensão da técnica de metanálise e sua aplicabilidade na síntese de evidências científicas.

**Palavras-chave:** *metanálise, análise de dados, estudos independentes, síntese de evidências, tomada de decisão..*



# Abstract

This paper presents the statistical technique of meta-analysis and its applications as a tool for synthesizing scientific evidence, with the goal of understanding its potential in the integration and analysis of results from independent studies. Through a comprehensive literature review, the main concepts, methods, and advantages of meta-analysis were identified. The results demonstrate the importance and relevance of meta-analysis as a powerful tool for obtaining more precise and reliable conclusions across various fields of knowledge. This research contributes to the understanding of the meta-analysis technique and its applicability in the synthesis of scientific evidence.

**Keywords:** *meta-analysis, data analysis, independent studies, evidence synthesis, decision making.* .



# Lista de Figuras

2.1	Um exemplo de <i>Forest Plot</i> . . . . .	38
2.2	Gráfico de funil . . . . .	40
2.3	Gráfico de funil para associação entre qualquer uso de CO e desenvolvimento de câncer do colo do útero, considerando-se os estudos de coorte (dados ajustados). . . . .	45
2.4	Gráfico de funil para associação entre qualquer uso de CO e desenvolvimento de câncer do colo do útero, considerando-se os estudos caso-controle (dados ajustados). . . . .	45
2.5	Tabela 6.2 do trabalho apresentado . . . . .	46
3.1	Tamanho amostral dos estudos . . . . .	51
3.2	Boxplots das variáveis $n_{1i}$ e $n_{2i}$ . . . . .	52
3.3	Boxplots das variáveis $a_i$ e $c_i$ . . . . .	53
3.4	Funnel plot - metanálise . . . . .	55
3.5	Forest plot da metanálise . . . . .	56
3.6	Forest plot da metanálise de subgrupos . . . . .	59



# Lista de Tabelas

3.1	Estruturação dos dados . . . . .	49
3.2	Resultado para Modelos . . . . .	54
3.3	Resultados por subgrupos - modelo de efeito fixo . . . . .	60
3.4	Teste para Diferenças entre Subgrupos - modelo de efeito fixo . . . . .	60
3.5	Resultados por subgrupos - modelo de efeito aleatório . . . . .	61
3.6	Teste para Diferenças entre Subgrupos - modelo de efeito aleatório . . . . .	61



# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>17</b>
1.1	Objetivos	19
1.2	Organização do Trabalho	20
<b>2</b>	<b>Revisão da Literatura</b>	<b>21</b>
2.1	Conceitos básicos de Metanálise	21
2.2	Vantagens da Metanálise	25
2.3	Desvantagens da Metanálise	26
2.4	Etapas da Metanálise	28
2.5	Procedimento de busca e critérios de seleção de estudos	29
2.6	Extração de dados	31
2.7	Principais análises estatísticas usadas na metanálise	32
2.7.1	Análise Descritiva	32
2.7.2	Análise de Heterogeneidade	33
2.7.3	Análise de Sensibilidade	36
2.7.4	Representações Gráficas	37
2.8	Uma aplicação da Metanálise	40
2.8.1	Contextualização do estudo selecionado	41
2.8.2	Pergunta de pesquisa e definição dos objetivos da metanálise	42
2.8.3	Seleção de estudos	42
2.8.4	Método de extração de dados	43
2.8.5	Análise estatística	44
2.8.6	Resultados	45
2.8.7	Conclusão	48

<b>3</b>	<b>Aplicação de uma metanálise com dados reais</b>	<b>49</b>
3.1	Sobre o conjunto de dados . . . . .	49
3.2	Formulação de pergunta de pesquisa e definição dos objetivos da metanálise	50
3.3	Seleção de estudos e extração de dados . . . . .	50
3.4	Análise inicial . . . . .	51
3.5	Metanálise . . . . .	54
3.6	Metanálise por Subgrupos . . . . .	58
3.7	Conclusão da metanálise . . . . .	62
<b>4</b>	<b>Conclusão</b>	<b>63</b>
	<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>64</b>
<b>A</b>	<b>Códigos em R - Metanálise</b>	<b>67</b>

# Capítulo 1

## Introdução

A metanálise é uma técnica estatística que permite uma análise conjunta de resultados de diversos estudos individuais sobre um mesmo tema através de uma análise qualitativa que compara os resultados obtidos nestes estudos. O objetivo neste caso é buscar uma conclusão mais precisa sobre o tema em estudo e poder observar padrões e variações pontuais entre os resultados de cada estudo (Cogo, 2020).

Essa técnica é de grande importância para sintetizar evidências e auxiliar na tomada de decisão uma vez que abrange a busca e a seleção de estudos relevantes sobre temas em comum, extraindo dados de cada um dos estudos e avaliando a qualidade dos mesmos através de uma análise dos dados combinados. Seu desenvolvimento ao longo do tempo foi marcado por avanços metodológicos significativos, tornando-se uma abordagem fundamental em diversas áreas do conhecimento.

Contudo, a popularização e ampla aplicação da metanálise em diferentes áreas do conhecimento ganharam força nas últimas décadas do século XX. Na área da medicina, a metanálise foi impulsionada por trabalhos como Glass (1976) que introduziu o termo “metanálise” em seu artigo “Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research”, ajudando a consolidar o conceito. A partir daí, a metanálise tornou-se uma ferramenta essencial para a síntese de evidências em ensaios clínicos e estudos epidemiológicos (Mazin e Martinez, 2009).

No campo das ciências sociais e psicologia, a metanálise ganhou popularidade na década de 1980, à medida que pesquisadores buscavam maneiras mais eficientes de sintetizar os resultados de estudos com amostras relativamente pequenas. A aplicação da metanálise nessas áreas permitiu um avanço significativo no entendimento de fenômenos complexos e fornecendo *insights* robustos para a tomada de decisões baseada em evidências.

Desde então, a metanálise tem sido aplicada em diferentes áreas do conhecimento. A sua evolução metodológica continua a progredir, incorporando técnicas avançadas para lidar com heterogeneidade entre estudos, avaliação de viés e sensibilidade das análises.

Dentro do universo da estatística, há outras técnicas de análise de dados agrupados provenientes de estudos independentes, como a revisão sistemática e a análise de subgrupos; porém, a metanálise se sobressai. Enquanto a revisão sistemática busca identificar, avaliar e sintetizar todas as evidências disponíveis sobre uma questão específica de pesquisa, a análise de subgrupos envolve a subdivisão dos dados em categorias para investigar variações nos efeitos de uma intervenção entre diferentes subpopulações.

A metanálise, por sua vez, combina os resultados de estudos individuais, ponderando sua contribuição com base no tamanho da amostra, para fornecer uma estimativa geral do efeito da intervenção. Sua principal vantagem sobre as outras técnicas é a capacidade de quantificar e consolidar a magnitude do efeito em uma única medida, aumentando assim a precisão das estimativas e oferecendo uma visão mais abrangente do tema de interesse. Além disso, é possível afirmar que metanálise possui um foco maior na síntese dos resultados desses estudos em uma única análise quantitativa.

Já a diferença entre a análise de subgrupos e a metanálise está no fato de que a metanálise se concentra em sintetizar a evidência de todos os estudos incluídos enquanto a análise de subgrupos segmenta os estudos em grupos específicos com características semelhantes, permitindo identificar variações nos efeitos entre esses subgrupos. Esse processo de segmentação dos estudos pode ser entendido como a introdução de uma variável de efeito de grupo e ajuda a detectar diferenças nos resultados das intervenções em populações distintas. Vale ressaltar que uma análise de subgrupos pode ser desenvolvida dentro de uma metanálise, permitindo que sejam avaliados efeitos de intervenções em grupos específicos (Rodrigues, 2010).

Utilizada, como acima destacado, frequentemente em áreas como saúde, psicologia, economia e mesmo na educação, a metanálise vem se tornando fundamental também para chegar-se em decisões quando se trata de políticas públicas. Por exemplo, ao analisar a eficácia de programas de intervenção em saúde pública, como campanhas de vacinação ou políticas de prevenção de doenças crônicas, a metanálise permite consolidar evidências de estudos diversos, fornecendo uma estimativa precisa do impacto dessas intervenções na saúde da população. Isso se deve às diversas vantagens, como por exemplo o fornecimento de uma visão mais integral sobre o tema estudado, a facilidade de identificação de pequenos

efeitos que poderiam ser imperceptíveis em estudos individuais e até mesmo o aumento do poder estatístico de um estudo. Outra vantagem que pode ser pontuada se trata da possibilidade de generalização dos resultados obtidos em estudos individuais para uma população mais ampla, uma vez que cada estudo independente foi realizado com base em uma amostra, mas apresentam resultados semelhantes (Figueira, 2019).

O uso da metanálise apresenta propriedades e características interessantes, mas alguns problemas e algumas lacunas podem ser pontuadas uma vez que a metanálise não está isenta de desafios e limitações, como um possível viés na seleção de estudos e obtenção de resultados de baixa confiança.

Outro ponto desfavorável é a falta de padronização nos métodos de seleção de estudos, extração de dados, avaliação da qualidade dos estudos e condução de uma análise estatística. Embora a metanálise seja inerentemente sistemática em sua abordagem de combinar e analisar dados de estudos individuais, a falta de padronização nos métodos de orientação pode ainda representar um desafio.

Enquanto a revisão sistemática oferece diretrizes claras e protocolos estabelecidos para a condução do processo, a metanálise pode variar em termos de métodos estatísticos, critérios de inclusão de estudos, análise de heterogeneidade e interpretação dos resultados. Esta falta de padronização pode levar a inconsistências na forma como os estudos são sintetizados e apresentados, o que por sua vez pode dificultar a comparação e a interpretação dos resultados obtidos.

Neste contexto é possível reafirmar que hoje a metanálise é reconhecida como uma das principais ferramentas para a síntese de evidências científicas e tem desempenhado um papel fundamental na formulação de políticas públicas, orientação de práticas clínicas, tomada de decisões gerenciais e avanços científicos em diversas áreas do conhecimento. A sua abordagem sistemática e rigorosa contribui para que ela seja amplamente aceita como uma forma confiável e objetiva de combinar e analisar dados, fornecendo informações fundamentadas e robustas para embasar o conhecimento científico e contribuir para o progresso das pesquisas nas mais diferentes áreas.

## 1.1 Objetivos

O objetivo deste Trabalho de Conclusão de Curso é apresentar uma revisão da técnica estatística de Metanálise e suas aplicações, visando compreender seu potencial como fer-

ramenta de síntese de evidências científicas. Pretende-se explorar as principais vantagens da metanálise, tais como a capacidade de combinar e integrar os resultados de estudos independentes, aumentando o poder estatístico e a generalização dos resultados.

Um estudo desse tipo proporciona uma compreensão mais profunda dos fundamentos e princípios da técnica de metanálise, aprimorando o entendimento da metodologia e tornando sua aplicação mais eficiente. Como consequência, o uso de metanálise para a integração de resultados de estudos individuais poderá ser mais recorrente para a realização de uma análise global sobre um tema.

## 1.2 Organização do Trabalho

O presente trabalho está organizado da seguinte forma: no Capítulo 2, é apresentada uma revisão da literatura a partir de trabalhos já publicados, abordando os conceitos básicos de metanálise, suas vantagens, desvantagens e as etapas envolvidas. Além disso, o Capítulo 2 também incluirá o procedimento metodológico, descrevendo o processo de busca e os critérios de seleção de estudos, bem como a forma de extração de dados e as principais análises estatísticas utilizadas na metanálise. Para fins didáticos, o Capítulo 2 também apresenta uma metanálise disponível na literatura, contextualizando o estudo desde a formulação da pergunta de pesquisa até a discussão dos resultados. Por fim, no Capítulo 3, será realizada uma metanálise utilizando um banco de dados do pacote `metadat` do R. As conclusões do trabalho estão apresentadas no Capítulo 4.

# Capítulo 2

## Revisão da Literatura

Neste capítulo será apresentada uma revisão bibliográfica sobre metanálise, um método estatístico que permite a síntese de resultados de diversos estudos sobre um mesmo tema. Amplamente utilizada em áreas como medicina, psicologia e educação, auxilia na obtenção de uma avaliação mais precisa e abrangente dos efeitos de uma intervenção. Além disso, a metanálise permite a identificação de possíveis fontes de heterogeneidade entre os estudos incluídos, contribuindo para o avanço do conhecimento científico.

### 2.1 Conceitos básicos de Metanálise

Para compreender e aplicar corretamente a metanálise, é essencial ter domínio dos conceitos básicos envolvidos nesse processo. Nesse sentido serão apresentados a seguir fundamentos básicos da metanálise, os principais conceitos que são essenciais para realizar uma análise adequada e uma interpretação apropriada dos resultados. O conhecimento desses conceitos proporciona uma base sólida para a realização de uma metanálise confiável e contribui para o avanço do conhecimento científico.

- **Estudos independentes ou Estudos Primários:** são estudos e pesquisas individuais que investigam um estabelecido tema de pesquisa de forma separada e autônoma. Cada estudo pode ter suas próprias características de desenho, amostra, metodologia e resultados e através deles que se obtém os dados que serão sintetizados na metanálise;
- **Medidas de efeito:** é a medida de interesse em cada estudo individual. Pode ser uma diferença de médias, uma razão de chances, um coeficiente de correlação, entre

outros. É o efeito do qual deseja-se estimar e combinar por meio da metanálise e duas das medidas de efeito mais comuns usadas são o efeito fixo e o efeito aleatório:

- Efeito fixo: assume que todos os estudos incluídos na metanálise têm o mesmo tamanho do efeito verdadeiro. Esta medida assume que há apenas uma verdadeira estimativa do efeito para todos os estudos incluídos na metanálise. O efeito fixo é usado quando os estudos incluídos são considerados amostras de uma única população. Essa medida é apropriada quando os estudos incluídos são homogêneos, ou seja, quando há pouca variabilidade entre os resultados dos estudos individuais;
- Efeito aleatório: leva em consideração a variabilidade entre os estudos incluídos na metanálise. Essa medida assume que cada estudo incluído tem sua própria estimativa do tamanho do efeito verdadeiro, que pode variar entre os estudos. O efeito aleatório é usado quando os estudos incluídos são considerados amostras de diferentes populações. Essa medida é apropriada quando há heterogeneidade entre os resultados dos estudos individuais.

A escolha entre o uso do efeito fixo ou aleatório depende da heterogeneidade dos resultados dos estudos individuais incluídos na metanálise. Se houver pouca variabilidade nos resultados dos estudos individuais, a medida de efeito fixo pode ser mais apropriada. Se houver uma grande variabilidade nos resultados dos estudos individuais, a medida de efeito aleatório pode ser mais apropriada.

- **Heterogeneidade:** é a variação nos resultados dos estudos primários incluídos na metanálise que pode ser devida a diferenças metodológicas, características da amostra ou outros diferentes fatores entre os estudos. A identificação e quantificação da heterogeneidade são importantes para uma interpretação adequada dos resultados, além de que a heterogeneidade pode ser avaliada estatisticamente e influenciará na escolha do modelo estatístico apropriado para combinar os resultados ([Mazin e Martinez, 2009](#));
- **Viés:** assim como em outras análises de pesquisa, existem vários tipos de vieses que podem influenciar os resultados combinados dos estudos incluídos. Esses vieses podem afetar a precisão, validade e generalizabilidade das conclusões da metanálise. *Viés* refere-se a qualquer desvio dos resultados de um estudo em relação à verdadeira

associação ou efeito na população de interesse e como mencionado em [Higgins et al. \(2008\)](#), alguns dos possíveis tipos de viés na metanálise incluem:

- Viés de seleção: Refere-se à seleção inadequada ou não representativa dos estudos incluídos na metanálise. Pode ocorrer quando certos estudos com resultados extremos não são incluídos ou quando há uma sobre-representação de estudos com resultados positivos, conhecido como viés de publicação. Para reduzir o viés de seleção na metanálise é fundamental adotar uma abordagem sistemática e transparente na seleção dos estudos a serem incluídos. Isso pode ser feito estabelecendo critérios claros de inclusão e exclusão, que devem ser definidos a priori e documentados em um protocolo de pesquisa;
- Viés de relato: Este viés ocorre quando os resultados de interesse nos estudos incluídos não são relatados integralmente ou são relatados de forma seletiva, distorcendo a verdadeira magnitude do efeito;
- Viés de confundimento: Refere-se à falta de controle ou ajuste para variáveis de confusão relevantes nos estudos individuais. As variáveis de confusão são as variáveis que não são consideradas diretamente no estudo, mas que afetam a relação entre as duas variáveis principais (dependente e independente). Por exemplo um estudo entre a relação de vendas de sorvetes e os ataques de tubarões. Se não for considerado a temperatura como variável de confusão, erroneamente pode-se concluir que o aumento das vendas de sorvetes está causando mais ataques de tubarões. No entanto, a temperatura é a verdadeira variável de confusão: quando está mais quente, as pessoas compram mais sorvetes e também frequentam mais as praias, aumentando a probabilidade de ataques de tubarões. Logo, variáveis de confusão são fatores que podem influenciar tanto a exposição quanto o resultado e, se não forem adequadamente consideradas, podem levar a conclusões equivocadas na metanálise;
- Viés de medição: erros sistemáticos que ocorrem quando as medições de uma variável são distorcidas em relação ao valor verdadeiro, frequentemente devido a falhas nos instrumentos de medição, procedimentos inadequados ou influências externas. Esse viés pode resultar em estimativas imprecisas e comprometer a validade dos resultados de um estudo;
- Viés de publicação: refere-se à tendência de estudos com resultados positi-

vos serem mais propensos a serem publicados do que estudos com resultados negativos ou neutros. Isso ocorre porque as revistas científicas têm uma preferência por publicar resultados significativos, interessantes ou inovadores, enquanto resultados negativos ou neutros podem ser considerados menos atraídos. Esse viés pode distorcer a síntese de evidências na metanálise, uma vez que os estudos não publicados ou com resultados menos favoráveis podem não ser incluídos, levando a uma estimativa exagerada dos efeitos do tratamento ou intervenção em análise.

Portanto, viés refere-se a qualquer desvio sistemático dos resultados de um estudo em relação à verdadeira associação ou efeito na população de interesse. Um desvio sistemático ocorre quando há uma tendência consistente e previsível para os resultados do estudo se afastarem da verdadeira medida do efeito ou associação na população estudada e pode ter origem devido a diferentes razões, tais como falhas no desenho do estudo, erros na coleta ou análise de dados, viés de seleção de participantes, problemas de amostragem, entre outras.

É fundamental que pesquisadores estejam cientes desses possíveis vieses ao conduzir uma metanálise. A avaliação cuidadosa da qualidade metodológica dos estudos incluídos e a utilização de técnicas estatísticas adequadas para lidar com a heterogeneidade e o viés são medidas importantes para garantir resultados mais precisos e confiáveis na metanálise.

- **Funil de publicação:** O funil de publicação é uma representação gráfica que ilustra o viés de publicação na metanálise. O gráfico em formato de funil mostra a relação entre o tamanho do estudo e a estimativa do efeito encontrado nos estudos incluídos na análise. Se houver viés de publicação, espera-se que os estudos menores com resultados não significativos ou negativos fiquem ausentes, resultando em um funil assimétrico. Essa assimetria pode indicar uma superestimação dos efeitos do tratamento ou intervenção analisada na metanálise e será explicado de forma mais detalhada em [2.2](#).

## 2.2 Vantagens da Metanálise

A metanálise, como abordagem de pesquisa, oferece diversas vantagens significativas. Primeiramente, através da síntese de evidências provenientes de múltiplos estudos independentes, é possível obter uma visão mais abrangente e confiável sobre um determinado tema.

Essa síntese permite identificar padrões consistentes e tendências que podem não ser evidentes em estudos individuais, como por exemplo em uma metanálise que investiga a eficácia de um medicamento para reduzir a pressão arterial, ao combinar os resultados de vários ensaios clínicos, os pesquisadores podem obter uma estimativa mais precisa do efeito do medicamento, além de identificar possíveis diferenças de resposta em diferentes subgrupos de pacientes.

Além dessa, outra vantagem do uso da metanálise é que ela utiliza um método científico que pode ser reproduzido na prática clínica, garantindo rigor acadêmico e embasamento nas conclusões e também evita a duplicação desnecessária de esforços, pois uma vez concluída, não precisa ser repetida.

É importante pontuar também a facilidade de atualização periódica da metanálise com facilidade e o fato de que, por meio da busca de novos ensaios clínicos publicados, novas evidências podem ser incorporadas à análise, desde que sejam de boa qualidade, como por exemplo, uma metanálise sobre terapias para câncer de mama pode ser atualizada periodicamente para incluir novos estudos que surgiram após a conclusão da análise inicial. Isso garante que a metanálise permaneça atual e relevante, fornecendo informações atualizadas aos profissionais de saúde (Parente *et al.*, 2008).

A metanálise desempenha um papel crucial na redução de controvérsias na literatura científica. Ao contrário de uma simples contagem de estudos favoráveis a uma intervenção, ela sintetiza os resultados de todos os estudos relevantes, oferecendo uma visão mais completa e confiável. Isso permite antecipar os resultados de grandes ensaios clínicos em andamento, sendo particularmente valioso quando há restrições técnicas ou financeiras para realizar os estudos. Como por exemplo em pesquisas sobre a eficácia de um novo medicamento, a metanálise dos estudos existentes proporciona uma estimativa mais precisa de seus efeitos antes da conclusão dos ensaios clínicos em larga escala.

É possível ressaltar também que ao aumentar o tamanho da amostra e diminuir o intervalo de confiança, a metanálise aumenta a acurácia dos resultados. Isso proporciona

uma visão mais precisa e confiável sobre os efeitos das intervenções analisadas. Por exemplo, em uma metanálise que inclui um grande número de estudos sobre a eficácia de uma terapia para depressão, a estimativa do efeito do tratamento será mais precisa e confiável, permitindo conclusões mais sólidas.

A metanálise também direciona futuros estudos para áreas com poucas informações, identificando lacunas no conhecimento e incentivando a realização de pesquisas adicionais nessas áreas. Aplicada à área da saúde, a metanálise pode detectar tratamentos inadequados em estágios mais iniciais de seu uso, salvando um grande número de pacientes de efeitos adversos desnecessários, além de economizar recursos em pesquisa clínica e assistência médica, pois permite utilizar dados já disponíveis para obter conclusões mais robustas e consistentes.

Além disso, a metanálise aumenta o poder estatístico das conclusões ao combinar dados de diferentes estudos, resultando em estimativas mais precisas dos efeitos de tratamentos ou intervenções. Essa maior precisão é fundamental para embasar decisões clínicas e políticas ([Mazin e Martinez, 2009](#)).

A metanálise tem ainda a capacidade de explorar a heterogeneidade entre os estudos incluídos. Ao analisar as diferenças entre os resultados dos estudos, é possível identificar fatores que podem influenciar os efeitos observados, proporcionando *insights* valiosos para futuras pesquisas.

Por fim, a metanálise exige trabalho em equipe, cooperação e negociação de opiniões, o que pode ser desafiador, mas é uma habilidade fundamental a ser desenvolvida pelos profissionais da área da saúde.

## 2.3 Desvantagens da Metanálise

Embora a metanálise seja uma abordagem valiosa na síntese de evidências, é importante estar ciente das limitações dessa técnica e ao compreender esses aspectos será possível utilizar a metanálise de forma mais consciente e crítica, evitando interpretações equivocadas dos resultados.

Uma das principais desvantagens da metanálise é a heterogeneidade entre os estudos incluídos. Estudos diferentes podem variar em termos de desenhos, populações de amostra, intervenções aplicadas, medidas de resultado e outros fatores e essa heterogeneidade pode levar a resultados inconsistentes e difíceis de interpretar. Para exemplificar pode-

se pensar em uma metanálise que avalia a eficácia de uma terapia para o tratamento da depressão. A heterogeneidade entre os estudos pode ser influenciada por diferenças nas características dos pacientes, como idade, gravidade da depressão ou comorbidades (Rodrigues, 2010).

A metanálise pode também apresentar problemas decorrentes ao viés de publicação. Estudos com resultados positivos ou significativos têm maior probabilidade de serem publicados, enquanto aqueles com resultados não significativos podem ficar sem publicação. Isso pode levar a uma superestimação dos efeitos de intervenções em metanálises.

Além disso, a metanálise pode ser limitada pela qualidade dos estudos incluídos. Se a maioria dos estudos disponíveis sobre um determinado tema tiver baixa qualidade metodológica, o resultado final pode fornecer resultados imprecisos e pouco confiáveis. Para identificar se um estudo é de baixa qualidade é essencial avaliar critérios como a adequação do controle de variáveis, a precisão das medições, a amostragem e a robustez das análises estatísticas. Estudos que apresentam falhas significativas nesses aspectos são geralmente considerados de baixa qualidade (Mazin e Martinez, 2009).

A generalização dos resultados é outra desvantagem, já que a metanálise pode oferecer estimativas médias de efeito de uma intervenção, porém esses resultados podem não ser diretamente aplicáveis a todas as populações ou contextos clínicos. Por exemplo, ao avaliar a eficácia de diferentes estratégias de ensino de leitura em alunos, a metanálise pode indicar que a estratégia B tem um efeito médio positivo no desenvolvimento das habilidades de leitura. Contudo, a generalização desses resultados pode ser limitada devido à variação da eficácia da estratégia B em diferentes contextos escolares e com alunos de diversos níveis de proficiência em leitura. Portanto, é essencial considerar as características específicas dos estudantes e do ambiente escolar ao selecionar a estratégia de ensino mais adequada (Rodrigues, 2010).

É importante também mencionar que a metanálise requer uma compreensão sólida dos métodos estatísticos envolvidos. A interpretação inadequada dos resultados ou a utilização de métodos estatísticos inadequados pode levar a conclusões equivocadas.

Por fim, a metanálise pode ser um processo demorado e trabalhoso, exigindo uma equipe qualificada e disponibilidade de dados. A análise sistemática da literatura, a seleção criteriosa dos estudos, a extração de dados e a análise estatística requerem tempo e recursos significativos (Mazin e Martinez, 2009).

Apesar dessas dificuldades, a metanálise continua sendo uma ferramenta valiosa para

a síntese de evidências e auxílio na tomada de decisões baseadas em evidências. É importante, no entanto, reconhecer suas limitações e considerar cuidadosamente a adequação e aplicabilidade dessa abordagem em cada contexto de pesquisa.

## 2.4 Etapas da Metanálise

Como mencionado em [Rodrigues \(2010\)](#), a seleção dos estudos que compõem uma metanálise é realizada por meio de uma revisão sistemática que engloba um conjunto de diretrizes que permitem a identificação de pesquisas pertinentes a uma questão específica e, subsequentemente, a escolha daquelas que serão incorporadas à metanálise. Essencial para a eficácia da revisão sistemática é a presença de um volume substancial de estudos relevantes à questão.

Sendo assim, com base em [Parente \*et al.\* \(2008\)](#) as etapas necessárias para a realização de uma metanálise utilizando a revisão sistemática são:

1. **Formulação da Pergunta de Pesquisa:** A primeira etapa da metanálise envolve a formulação clara e precisa da pergunta de pesquisa uma vez que todos os próximos passos serão realizados com base na pergunta que foi definida. Ela deve ser específica o suficiente para orientar a seleção dos estudos relevantes e direcionar a síntese dos resultados. Uma pergunta bem formulada ajuda a definir os critérios de inclusão e exclusão dos estudos.
2. **Busca e seleção dos estudos:** Nesta fase, os estudos pertinentes à pergunta de pesquisa são identificados e selecionados. É importante definir critérios de inclusão e exclusão bem definidos para garantir a qualidade e a relevância dos estudos selecionados. Essa etapa envolve uma busca rigorosa em bases de dados e a aplicação de critérios pré-definidos para a seleção.
3. **Coleta de Dados:** Os dados relevantes de cada estudo selecionado são extraídos de forma sistemática. Isso pode incluir informações como tamanho da amostra, medidas de resultado, métodos utilizados e características dos participantes. A coleta de dados exige rigor para garantir a precisão e consistência.
4. **Análise Estatística:** A análise estatística é o destaque da metanálise. Ela envolve o cálculo de medidas de efeito, como o tamanho do efeito ou a diferença média

entre grupos e a quantificação da variabilidade entre os estudos. Técnicas como a construção de gráficos de floresta e a aplicação de modelos estatísticos são comuns nesta etapa. Além disso, com recursos disponíveis nos softwares como R, Python, SAS, entre outros, é possível observar uma ampla variedade de pacotes especializados para a condução de meta-análises, abrangendo diferentes aspectos e necessidades da síntese estatística de estudos.

5. **Interpretação dos Resultados:** A interpretação dos resultados envolve a discussão das implicações práticas e teóricas das descobertas da metanálise. Também é importante considerar as limitações do estudo e possíveis vieses.

## 2.5 Procedimento de busca e critérios de seleção de estudos

A condução de uma metanálise é dependente de critérios de seleção de estudos criteriosamente estabelecidos e a delimitação de uma estratégia clara e bem definida para a identificação de estudos relevantes é de extrema importância. Especial atenção deve ser dada à abrangência da busca, considerando a inclusão de estudos não publicados uma vez que a omissão desses estudos pode introduzir viés e distorções nos resultados.

A atenção exclusiva a fontes de dados eletrônicas exige rigorosa verificação da veracidade das pesquisas e pode resultar na subestimação da extensão do conhecimento disponível, tornando essencial a adoção de uma abordagem abrangente e reproduzível que também contemple a diversidade de idiomas e períodos de publicação.

Portanto, a definição e aplicação precisam de critérios de seleção que contribuam significativamente para a integridade e validade da metanálise, assegurando a inclusão de estudos relevantes e minimizando a influência de viés de publicação (Bedaque e Bezerra, 2018).

Alguns critérios de inclusão e de exclusão possivelmente estabelecidos para uma metanálise específica são:

- Planejamento do estudo: Inclusão de estudos que adotem métodos de pesquisa rigorosos e confiáveis, como ensaios clínicos aleatorizados (ECRs) ou estudos de coorte controlados (Roever, 2017);

- População: inclusão de estudos na metanálise deve considerar a população de interesse, que pode ser definida por uma condição médica específica, grupo demográfico ou faixa etária. Por exemplo, ao investigar a eficácia de um medicamento para tratar hipertensão em idosos, os estudos selecionados devem incluir exclusivamente participantes idosos com hipertensão arterial, garantindo assim a relevância dos resultados para a população de interesse ([Martinez, 2007](#));
- Intervenção ou exposição: Inclusão de estudos que investiguem a eficácia ou o impacto de uma intervenção, tratamento ou exposição específica;
- Desfechos de interesse: Seleção de estudos que relatem conclusões relevantes e mensuráveis que estejam alinhados com os objetivos da metanálise;
- Período de Estudo: É importante definir o interesse por estudos publicados dentro de um intervalo de tempo relevante para a atualidade e o contexto da pesquisa. Por exemplo, ao investigar uma condição médica específica, limitar os estudos aos últimos 10 anos pode ser necessário para garantir que reflitam as práticas clínicas mais recentes e o uso de terapias modernas ([Silveira et al., 2004](#));
- Idioma: Inclusão de estudos em diferentes idiomas, para evitar viés linguístico, desde que a tradução ou interpretação esteja disponível para a análise;
- Acesso à informação: Preferência por estudos que disponibilizem o acesso ao texto completo e/ou aos dados necessários para a análise, já que nem todas as bases de dados são de livre acesso ([Bedaque e Bezerra, 2018](#));
- Metodologia e qualidade: Consideração da qualidade metodológica dos estudos, levando em conta a adoção de procedimentos adequados de coleta e análise de dados;
- Relevância e contribuição: Seleção de estudos que façam uma contribuição substancial para a questão de pesquisa, evitando duplicações ou sobreposições significativas;
- Contexto geográfico: Inclusão de estudos realizados em diferentes regiões geográficas, quando aplicável, para refletir uma perspectiva mais ampla;
- Relato de dados: Ao selecionar estudos para a metanálise, é preferível escolher aqueles que ofereçam informações suficientes e pertinentes para uma análise estatística adequada. Por exemplo, ao revisar estudos sobre o impacto de diferentes métodos

de ensino no desempenho dos alunos em matemática, é importante incluir pesquisas que forneçam dados detalhados, como pontuações médias de testes antes e depois da intervenção, taxas de sucesso na resolução de problemas e medidas de satisfação dos alunos. Isso permite uma análise estatística robusta, possibilitando conclusões mais sólidas sobre a eficácia dos métodos de ensino avaliados (Lima *et al.*, 2017);

- Publicação e status: Analisar e incluir estudos publicados e não publicados, evitando potenciais viés de publicação e garantindo uma representação mais completa do corpo de evidências disponíveis sobre o tema (Bedaque e Bezerra, 2018). Neste caso, o acesso aos dados para a metanálise pode se dar com o contato direto às pessoas que participaram da pesquisa ou através de buscas por registros de ensaios clínicos.

## 2.6 Extração de dados

A coleta de dados envolve a identificação de informações relevantes nos estudos selecionados para a realização da metanálise. As possíveis abordagens para coletar e extrair dados incluem revisão sistemática da literatura, busca em bancos de dados e por estudos não publicados ou até mesmo o contato direto com autores (Higgins *et al.*, 2008).

A abordagem de coleta independente de dados é uma prática fundamental na metanálise que garante a objetividade, a confiabilidade e a transparência na coleta de informações dos estudos selecionados, visando minimizar o viés e aumentar a validade dos resultados (Mazin e Martinez, 2009).

O primeiro passo para a extração de dados se dá pela seleção dos revisores, que normalmente são dois ou mais, designados para extrair os dados dos estudos incluídos.

O segundo passo é definir quais variáveis serão observadas. Essas variáveis podem incluir características da população, como idade e sexo, intervenções, medidas de resultado, dados estatísticos e outros detalhes importantes. É essencial que essas variáveis sejam previamente definidas e registradas em um protocolo de metanálise.

Uma vez que as variáveis foram estabelecidas, o terceiro passo poderá ser executado. Este passo consiste em estabelecer a forma de coleta de dados, começando pela leitura cuidadosa dos artigos incluídos na metanálise e a identificação das informações relevantes. Os dados podem ser coletados manualmente, como através da criação de um formulário ou tabelas padronizadas para registrar as informações, ou com o auxílio de ferramentas específicas e softwares especializados, dependendo da quantidade de estudos e da disponi-

bilidade de recursos (Higgins *et al.*, 2008). Essas ferramentas podem facilitar a organização dos dados e a identificação de informações críticas.

Durante a coleta de dados, é importante garantir a qualidade das informações coletadas. Os pesquisadores devem ser objetivos na interpretação dos dados e seguir os critérios pré-estabelecidos. Além disso, é essencial que haja uma verificação cruzada dos dados extraídos por diferentes membros da equipe para minimizar erros.

Após a coleta de dados, os pesquisadores podem realizar análises estatísticas para quantificar os resultados dos estudos individuais e obter uma estimativa geral do efeito. Essa síntese dos resultados é o que torna a metanálise uma ferramenta poderosa para a tomada de decisões baseada em evidências.

## 2.7 Principais análises estatísticas usadas na metanálise

A análise estatística é um dos aspectos centrais da metanálise pois permite a quantificação dos resultados dos estudos individuais e a obtenção de uma estimativa geral do efeito de uma intervenção, tratamento ou exposição.

Diferentes procedimentos de análise estatística permitem a avaliação da magnitude do efeito de uma intervenção ou tratamento, bem como a sua significância estatística, proporcionando uma visão mais abrangente e confiável do efeito em questão.

### 2.7.1 Análise Descritiva

A análise descritiva na metanálise é uma etapa inicial crucial para compreender as principais características dos estudos incluídos. Ela abrange informações ano de publicação, população estudada, intervenções, amostras e desfechos avaliados, fornecendo uma visão geral das evidências disponíveis. Essa análise ajuda a identificar padrões entre os estudos, como o tipo de estudo e a qualidade metodológica.

Além disso, a análise descritiva é útil para detectar potenciais *outliers* — estudos cujos resultados ou características diferem significativamente dos demais. *Outliers* podem ser indicativos de heterogeneidade excessiva, erros metodológicos, ou diferenças contextuais importantes. Identificar e investigar esses estudos permite ao pesquisador tomar decisões informadas sobre sua inclusão ou exclusão, evitando que resultados distorçam a conclusão geral da metanálise.

## 2.7.2 Análise de Heterogeneidade

Heterogeneidade refere-se à variação nos resultados dos estudos que não pode ser atribuída apenas ao acaso. Segundo [Mazin e Martinez \(2009\)](#), é importante avaliar se há heterogeneidade significativa entre os estudos, ou seja, analisar se os resultados variam mais do que o esperado entre eles e a importância de verificar se dá por conta da escolha da análise estatística mais adequada a ser utilizada de acordo com a homogeneidade dos estudos.

O teste geralmente usado para avaliar a heterogeneidade dos estudos é o teste  $Q$ , proposto por Cochran em 1954. Já para quantificar a heterogeneidade quando ela existe, usa-se a estatística  $I^2$ , proposta por Higgins e Thompson em [Higgins \*et al.\* \(2008\)](#).

### Teste Q de Cochran

O Teste Q de Cochran é uma ferramenta estatística essencial usada na metanálise para avaliar a presença de heterogeneidade entre os estudos incluídos. Com ele é possível determinar se essa variação é estatisticamente significativa, ou seja, se é improvável que tenha ocorrido apenas por acaso. Essa distinção é importante pois uma heterogeneidade significativa pode influenciar a interpretação dos resultados combinados, levando a conclusões diferentes das que seriam obtidas se a heterogeneidade fosse ignorada.

É válido ressaltar que essas e as próximas informações sobre o teste Q de Cochran são com base em [Higgins \*et al.\* \(2008\)](#) e [Rodrigues \(2010\)](#).

- Fórmula do Teste Q de Cochran

A fórmula do Teste Q de Cochran é calculada da seguinte maneira ([Mazin e Martinez, 2009](#)):

$$Q = \sum_{j=1}^J W_j (Y_j - \hat{\theta}_M)^2, \quad (2.1)$$

onde  $W_j$  representa o peso atribuído a cada estudo,  $Y_j$  é o resultado do estudo, ou seja, o valor da medida de efeito do estudo  $j$  e  $\hat{\theta}_M$  é a estimativa para a medida metanalítica, ou seja, média ponderada de todos os estudos.

- Interpretação do Teste Q

O Teste Q de Cochran é baseado na hipótese nula de que não há heterogeneidade entre os estudos, ou seja:

$$\begin{cases} H_0 : \text{Os estudos que compõem a metanálise são homogêneos} \\ H_1 : \text{Os estudos que compõem a metanálise são heterogêneos.} \end{cases}$$

Após calcular o valor  $Q$ , ele é comparado com a distribuição qui-quadrado com  $k-1$  graus de liberdade e com base em um nível de significância pré-determinado, se o valor calculado de  $Q$  for significativo, rejeita-se a hipótese nula e conclui-se que há indícios estatísticos de heterogeneidade entre os estudos. Isso indica que os resultados dos estudos não são consistentes e que a variação observada não pode ser explicada apenas pelo acaso.

Após calcular o valor  $Q$ , ele é comparado com a distribuição qui-quadrado com  $k-1$  graus de liberdade. Com base em um nível de significância pré-determinado (geralmente 0,05), verifica-se se o valor obtido de  $Q$  é significativo, ou seja, se excede o valor crítico da distribuição qui-quadrado correspondente. Esses valores críticos são tabelados e podem ser encontrados em tabelas estatísticas de qui-quadrado.

Se  $Q$  for maior que o valor crítico tabelado, rejeita-se a hipótese nula de homogeneidade e conclui-se que há indícios de heterogeneidade entre os estudos. Nesse caso, é necessário investigar as possíveis fontes de heterogeneidade, como diferenças nas características dos participantes, nas intervenções aplicadas nos estudos, nos métodos de medição ou outros fatores. Uma análise de subgrupos ou uma meta-regressão podem ser utilizadas para explorar essas fontes de heterogeneidade e identificar possíveis explicações para as diferenças observadas.

Por outro lado, se o valor de  $Q$  não for significativo, não se rejeita a hipótese nula e conclui-se que não há evidências suficientes para afirmar a presença de heterogeneidade entre os estudos. Nesse caso, é mais apropriado utilizar uma abordagem de efeito fixo na combinação dos resultados dos estudos, assumindo que todos os estudos estimam o mesmo efeito verdadeiro.

- Implicações e Considerações

A detecção de heterogeneidade usando o Teste Q de Cochran tem implicações importantes para a análise de metanálise. Se a heterogeneidade for considerável, pode ser necessário usar um modelo de efeitos aleatórios para combinar os resultados dos estudos, pois esse modelo leva em conta a variação real entre os estudos. Além disso, é possível re-

alizer análises de subgrupo para explorar possíveis fontes de heterogeneidade e investigar se certas características dos estudos influenciam os resultados. Em resumo, o Teste Q de Cochran é uma ferramenta fundamental na metanálise, permitindo a avaliação da heterogeneidade nos resultados dos estudos incluídos. Sua aplicação ajuda a tomar decisões sobre como combinar e interpretar os resultados dos estudos individuais.

### **Estatística $I^2$**

A estatística  $I^2$ , ou *I-squared*, é uma medida de heterogeneidade utilizada em meta-análises e foi proposta por Higgins e Thompson. Ela indica a proporção da variância total entre os estudos que é devida à heterogeneidade, ou seja, à diferença nos resultados entre os estudos incluídos na análise. Novamente com base em [Rodrigues \(2010\)](#), segue as demais informações sobre a estatística  $I^2$ .

- Fórmula da Estatística  $I^2$

A fórmula para o cálculo do  $I^2$  é:

$$I^2 = \frac{Q - df}{Q} \times 100\%, \quad (2.2)$$

onde  $Q$  é o valor do Teste de Cochran e  $df$  é o número de graus de liberdade associado ao Teste Q.

- Interpretação do  $I^2$

O valor de  $I^2$  varia de 0% a 100% e a interpretação comum se dá da seguinte forma:

$$\left\{ \begin{array}{l} I^2 = 0\% : \text{Indica ausência de heterogeneidade;} \\ 0 < I^2 \leq 25\% : \text{Indica baixa heterogeneidade;} \\ 25 < I^2 \leq 50\% : \text{Indica moderada heterogeneidade;} \\ 50 < I^2 \leq 75\% : \text{Indica alta heterogeneidade;} \\ I^2 > 75\% : \text{Indica heterogeneidade muito alta.} \end{array} \right.$$

- Implicações e Considerações

O  $I^2$  fornece informações valiosas sobre a heterogeneidade entre os estudos. Quando combinado com outros resultados, como o Teste Q de Cochran, ele ajuda os pesquisadores a tomar decisões sobre a aplicação de modelos de efeitos fixos ou aleatórios.  $I^2$  também auxilia na interpretação dos resultados da metanálise, permitindo que os leitores compreendam a consistência ou variação nos estudos incluídos.

### 2.7.3 Análise de Sensibilidade

Com base em Souza *et al.* (2023), a análise de sensibilidade é uma abordagem fundamental na metanálise que visa avaliar a robustez e a confiabilidade dos resultados, além de envolver a realização de diferentes análises sob diferentes condições, explorando o impacto de decisões metodológicas, exclusão de estudos, critérios de inclusão e outros fatores na síntese global dos dados.

A análise de sensibilidade permite que os pesquisadores testem a estabilidade dos resultados, investiguem a influência de determinadas decisões e identifiquem estudos atípicos que possam distorcer a síntese. Existem vários tipos de análise de sensibilidade que podem ser realizadas na metanálise, mas as de uso mais recorrente são por exclusão de estudos e a de metodologias alternativas.

#### Exclusão de estudos

A análise de sensibilidade por exclusão de estudos permite avaliar o impacto de um estudo específico nos resultados da metanálise já que ao excluir um estudo, é possível verificar se os resultados globais são afetados significativamente, indicando se o estudo em questão pode estar influenciando os resultados.

A exclusão pode ser feita através de algum critério, como por exemplo a ocorrência de dados incompletos ou divergências nas análises dos dados e em alguns casos esse processo de exclusão pode ser considerada um processo subjetivo, ou seja, dependente da interpretação individual dos pesquisadores (Souza *et al.*, 2023). Para medir a objetividade desse processo é essencial estabelecer critérios de exclusão claros e bem definidos, que sejam aplicados de forma consistente e transparente ao longo da pesquisa.

Uma técnica comum para a exclusão de estudos é a utilização de protocolos que estabelecem critérios de inclusão e exclusão de forma explícita e objetiva. Dessa forma,

embora a exclusão de estudos seja muitas vezes necessária e justificável, é importante que esse processo seja realizado de forma transparente, consistente e baseada em critérios pré-definidos, a fim de minimizar qualquer viés potencial.

### Metodologias alternativas

A abordagem de metodologias alternativas na análise de sensibilidade envolve a aplicação de diferentes métodos estatísticos ou modelos de efeitos na síntese dos estudos incluídos, com o objetivo de verificar se as conclusões permanecem consistentes em diferentes cenários de modelagem. Essas metodologias proporcionam esclarecimentos adicionais sobre a confiabilidade e a generalização dos resultados, ajudando a mitigar possíveis fontes de viés ou incerteza.

Um exemplo do uso de metodologias alternativas é a comparação de resultados obtidos com o modelo de efeitos fixos e o modelo de efeitos aleatórios. O modelo de efeitos fixos pressupõe que os estudos são idênticos e que qualquer variação entre eles é devido ao erro amostral, enquanto o modelo de efeitos aleatórios considera a variabilidade real entre os estudos, incluindo a heterogeneidade.

## 2.7.4 Representações Gráficas

### *Forest plot*

O *Forest Plot* é uma representação gráfica utilizada na metanálise que fornece uma visão geral dos resultados individuais de cada estudo, bem como do resultado combinado. Combinando informações quantitativas e intervalos de confiança, o *Forest Plot* permite que a avaliação da consistência e da magnitude dos efeitos entre os estudos incluídos na metanálise, além de ser útil para visualizar a heterogeneidade entre os estudos incluídos na meta-análise e para identificar os estudos que contribuem mais para o resultado geral (Nogueira, 2021).

Como pode ser visto na Figura 2.1, aonde há um exemplo básico do *Forest Plot*, cada linha do gráfico representa um estudo individual incluído na metanálise. A posição da linha indica o tamanho do efeito encontrado no estudo, enquanto a sua extensão representa o intervalo de confiança, ou seja, um intervalo de confiança mais curto indica maior precisão do estudo.

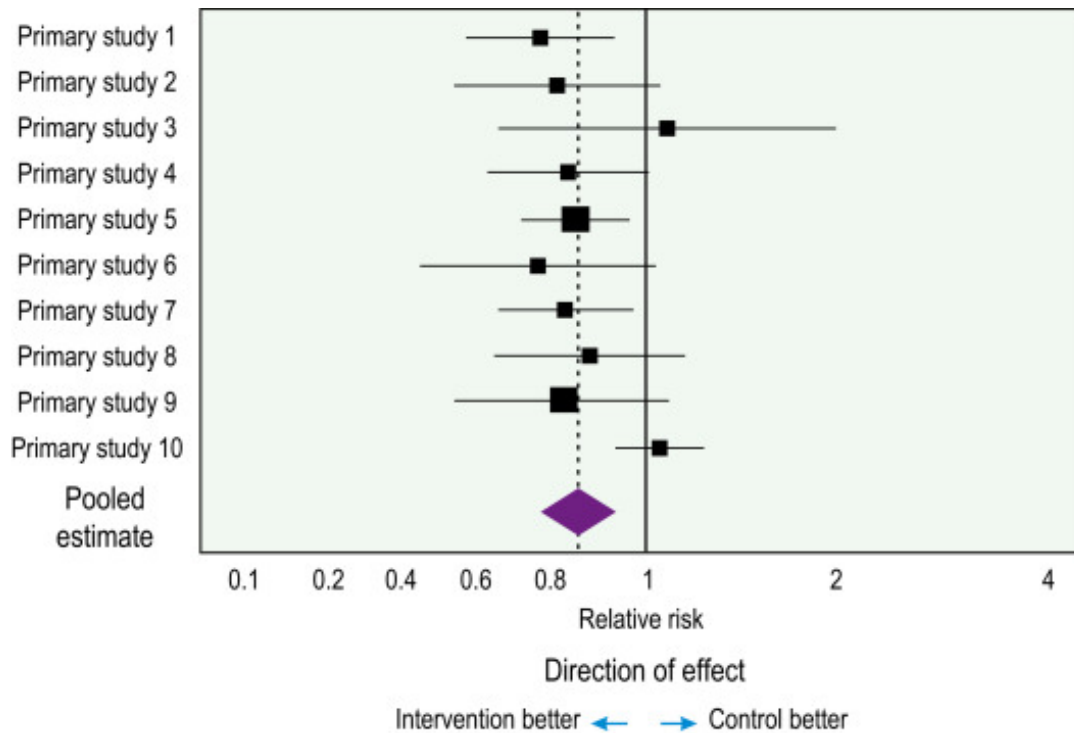


Figura 2.1: Um exemplo de *Forest Plot*  
 Fonte: [Mendel Suchmacher \(2012\)](#).

Uma informação importante que pode ser extraída da posição da linha horizontal em um forest plot é a tendência em relação à intervenção estudada. Se toda a linha do estudo estiver à esquerda da linha de efeito nulo, que é a linha vertical central do gráfico, isso sugere uma tendência significativa a favor da intervenção ( $p < 0,05$ ). Esse posicionamento indica que os resultados dos estudos individuais favorecem estatisticamente a intervenção em comparação ao grupo de controle.

Por outro lado, se a linha vertical estiver completamente à direita do eixo Y, isso indica uma tendência significativa a favor da comparação ( $p < 0,05$ ), refletindo estatisticamente uma maior eficácia ou benefício na intervenção comparada.

Há também os casos em que a linha vertical do intervalo de confiança cruza a linha de efeito nulo e isso indica que não há diferença significativa entre as duas intervenções em estudo ( $p > 0,05$ ). Esse cruzamento sugere que os resultados não são suficientemente conclusivos para afirmar que uma intervenção é superior à outra em termos de eficácia. Essa situação também é conhecida como “ponto de indiferença” ([Ariel de Lima et al., 2022](#)).

Os quadrados ao longo das linhas horizontais representam o peso relativo de cada estudo na análise geral, com quadrados maiores indicando maior peso. O losango na parte inferior do gráfico, conhecido como diamante, representa a estimativa combinada

(ou global) dos efeitos dos estudos, com sua largura indicando o intervalo de confiança dessa estimativa.

## Gráfico de Funil

Os gráficos de funil, também conhecidos como gráficos de funil de disseminação ou *Funnel Plots* em inglês, são ferramentas visuais usadas na metanálise para avaliar a presença de viés de publicação e a assimetria nos resultados dos estudos incluídos. Eles desempenham um papel importante na análise de metanálises, pois ajudam a identificar se existe uma possível sub-representação de estudos com resultados negativos ou não significativos, o que pode afetar a validade e a generalização das conclusões (Parente *et al.*, 2008).

Os gráficos de funil são importantes para a metanálise pois:

- Detectam viés de publicação: viés de publicação ocorre quando estudos com resultados não significativos têm menos probabilidade de serem publicados ou encontrados em comparação com estudos com resultados significativos. Isso pode levar a uma estimativa de efeito superestimada na metanálise. Os gráficos de funil permitem que os pesquisadores identifiquem visualmente a assimetria que pode ser indicativa de viés de publicação;
- Avaliam assimetria: além do viés de publicação, outros fatores, como heterogeneidade ou diferenças de qualidade do estudo, podem causar assimetria nos resultados. Os gráficos de funil ajudam a distinguir entre assimetria natural e assimetria devido a fatores suspeitos, como viés de publicação;
- Ajudam na compreensão da variabilidade: os gráficos de funil permitem que pesquisadores observem como a variabilidade entre os estudos influencia a disseminação dos pontos individuais. Pode ajudar a determinar se a variação é devido à diversidade real entre os estudos ou se há influências externas.

Na representação gráfica apresentada na Figura 2.2, cada ponto representa um estudo, enquanto o eixo X representa o tamanho do efeito e o eixo Y corresponde ao inverso do erro padrão (Silva *et al.*, 2024).

A interpretação dos gráficos de funil desempenha um papel crucial na avaliação da presença de viés de publicação e assimetria nos resultados da metanálise. Um gráfico de funil

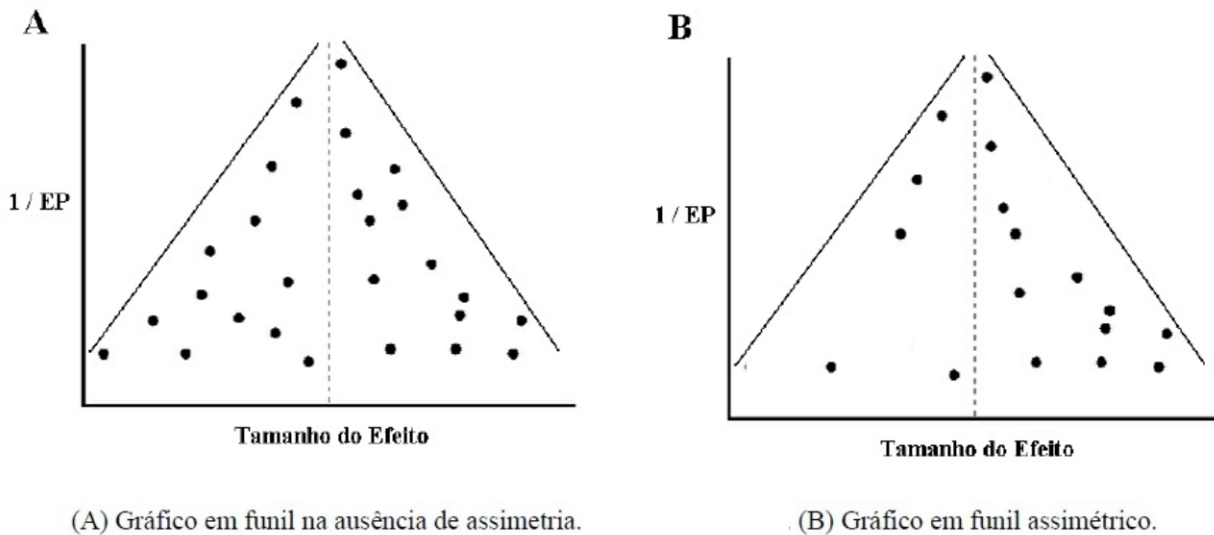


Figura 2.2: Gráfico de funil  
 Fonte: [Silva et al. \(2024\)](#).

na ausência de assimetria ((A) da Figura 2.2), com pontos uniformemente distribuídos em ambos os lados da linha de efeito, sugere ausência de viés significativo. No entanto, a presença de um gráfico assimétrico ((B) da Figura 2.2), com maior concentração de pontos em uma direção, pode indicar a influência de viés de publicação ou outros fatores que afetam a disseminação dos resultados.

Ao interpretar esses padrões, é importante considerar o contexto da pesquisa, a heterogeneidade entre os estudos e outras possíveis fontes de assimetria, permitindo melhores decisões sobre a validade e robustez dos resultados da metanálise.

## 2.8 Uma aplicação da Metanálise

Para ilustrar a aplicação da metanálise em um problema prático, será apresentada o trabalho realizado por Raquel Nunes Martins Monteiro, em Covilhã no ano de 2010, como parte de sua dissertação de Mestrado apresentada ao curso da Universidade da Beira Interior. O título completo deste estudo é “*Contraceção Oral como Fator de Risco no Desenvolvimento de Câncer do Colo do Útero: Uma Meta-análise*” ([Monteiro, 2010](#)).

Nesta seção será contextualizada a pesquisa de Raquel Nunes Martins Monteiro, delineando os aspectos-chave do estudo e estabelecendo o cenário para uma análise mais aprofundada da metanálise que investiga a associação entre o uso de contraceptivos orais e o risco de cancro do colo do útero. Esta pesquisa representa um importante marco na compreensão dos fatores de risco associados ao câncer cervical e serve como base para a

discussão subsequente.

Para fins explicativos, seguem alguns termos recorrentes e de grande importância para a compreensão da análise:

- Estudos de coorte: são um tipo de estudo observacional utilizado na pesquisa em epidemiologia e outras áreas da saúde. Esses estudos são projetados para acompanhar grupos de indivíduos ao longo do tempo, observando sua exposição a determinados fatores e analisando os desfechos de interesse, como o desenvolvimento de doenças ou eventos de saúde;
- Estudos de caso e controle: são um tipo de estudo observacional amplamente utilizados na pesquisa em epidemiologia e em outras áreas da saúde. Esses estudos são projetados para investigar a relação entre exposições específicas (como o uso de contraceptivos orais) e doenças;
- “Odds Ratios” (OR) ajustados são medidas estatísticas utilizadas em estudos epidemiológicos, como estudos de caso-controle e estudos de coorte. Eles avaliam a associação entre uma exposição específica e um desfecho, ajustando para potenciais fatores de confusão. OR ajustados permitem uma análise mais precisa, isolando o efeito da exposição de interesse ao controlar a influência de variáveis adicionais que poderiam distorcer os resultados. Assim é obtido uma estimativa mais fiel da verdadeira relação entre a exposição e o desfecho.

### 2.8.1 Contextualização do estudo selecionado

O câncer cervical é uma das principais causas de morte por câncer em mulheres, especialmente em países subdesenvolvidos. Suas taxas de incidência e mortalidade destacam a urgência de compreender os fatores que podem influenciar o seu desenvolvimento e o vírus HPV é identificado como o principal fator de risco para o seu desenvolvimento. O estudo em questão baseia-se na forte evidência científica que associa a infecção pelo HPV, em particular os subtipos oncogênicos, ao aumento do risco dessa doença.

O câncer do colo do útero é responsável por um número significativo de diagnósticos e mortes em todo o mundo, afetando principalmente mulheres jovens. O impacto diferenciado entre países desenvolvidos e subdesenvolvidos reforça a necessidade de investigações rigorosas.

## 2.8.2 Pergunta de pesquisa e definição dos objetivos da metanálise

Como visto na seção 2.4, a primeira etapa da metanálise é a formulação da pergunta de pesquisa. Pergunta esta que deve ser específica, facilitando a definição dos objetivos da metanálise e também a seleção de estudos. Nesta metanálise aqui apresentada a pergunta da metanálise é: **“O uso de contraceptivos orais altera o risco de desenvolver câncer do colo do útero?”**

Ao ter a pergunta de pesquisa definida é possível definir o objetivo principal desta metanálise, que é a realização de uma revisão sistemática com metanálise utilizando artigos que se propuseram a responder a pergunta definida, averiguando também se essa relação varia com base na duração da terapia contraceptiva, estratificando os resultados por anos de uso.

## 2.8.3 Seleção de estudos

A estratégia de seleção utilizada foi o ato de pesquisar artigos nas bases de dados *PubMed*, *MedLine* e *Lilacs*, sobre o câncer do colo do útero e a contracepção oral. Para isto, as seguintes palavras chaves foram utilizadas: *cervical cancer*, *oral contraceptive*, *risk factor*, *co-factor* e *human papillomavirus*.

Como dito na seção 2.5, critérios de inclusão e de exclusão são necessários e muito importantes para identificar estudos realmente relevantes para a realização de uma metanálise. Nesta metanálise realizada, os critérios foram:

- Critérios de inclusão:
  - Estudos que investigaram o diagnóstico de câncer invasivo do colo do útero e carcinoma in situ (CIN III);
  - Estudos que forneceram informações sobre a duração do uso de contraceptivos orais;
  - Casos compostos por mulheres diagnosticadas com carcinoma cervical;
  - Controles constituídos por mulheres sem patologia cervical e sem histórico de doenças ou complicações ginecológicas, incluindo doenças sexualmente transmissíveis, problemas circulatórios, hepáticos, coronários ou tumorais;

- Variável de exposição considerada: uso de contraceptivo oral (CO), independentemente do tipo e dosagem.
- Critérios de exclusão:
  - Estudos primários que não abordaram a relação entre o uso de contraceptivos orais e o câncer de colo do útero;
  - Estudos que não disponibilizaram dados numéricos adequados para a síntese estatística;
  - Estudos que não se enquadravam nos objetivos e no escopo da presente metanálise.

#### 2.8.4 Método de extração de dados

A extração de dados para esta metanálise foi conduzida de maneira independente pela autora e pela orientadora da tese, seguindo um procedimento meticuloso após a obtenção dos estudos completos. A coleta e organização das informações foram realizadas por meio de um formulário estruturado, criado especificamente para a transcrição dos dados relevantes.

É importante destacar que, em alguns casos, certos dados necessários para as análises não estavam disponíveis nos artigos originais. Para contornar essa limitação, adotou-se uma abordagem de cálculos com base nas informações disponíveis nos estudos. Essa estratégia permitiu a obtenção de dados essenciais para a condução das metanálises, mesmo quando não estavam diretamente relatados nos artigos.

A situação mais frequente que demandou esses cálculos envolveu a combinação de dados que estavam apresentados em subgrupos nos estudos originais. Esse processo envolveu a síntese e a reorganização das informações de maneira apropriada, garantindo que os dados fossem incorporados às análises de forma consistente e precisa.

Essa abordagem rigorosa de extração de dados visa assegurar a integridade e a confiabilidade das informações utilizadas nesta metanálise, permitindo uma análise abrangente e fundamentada da relação entre o uso de contraceptivos orais e o risco de câncer do colo do útero.

### 2.8.5 Análise estatística

Para avaliar os dois objetivos propostos nesta metanálise foram realizadas duas metanálises utilizando o pacote estatístico *Comprehensive Meta Analysis 2.0*, uma ferramenta especializada no campo de meta-análises, que permitiu a realização de análises estatísticas detalhadas ([Leslie K. Dennis MS, 2008](#)).

- Cálculo da Medida Resumo com Intervalo de Confiança (IC): Em cada grupo de estudos, de acordo com as hipóteses formuladas, foi calculada a medida resumo e o intervalo de confiança com um grau de confiança de 95% (IC). Essas medidas resumo são cruciais para consolidar e resumir os resultados dos estudos individuais, oferecendo uma visão global da associação entre o uso de contraceptivos orais e o risco de câncer do colo do útero;
- Gráfico *Florest Plot*: Para visualização dos resultados, foram gerados, como apresentado em [2.7.4](#). Esses gráficos são ferramentas valiosas para apresentar as estimativas de efeito de cada estudo individualmente, bem como a estimativa combinada da metanálise. Eles auxiliam na avaliação da consistência dos resultados e na identificação de qualquer viés potencial;
- Avaliação da Heterogeneidade: A heterogeneidade entre os estudos foi rigorosamente avaliada como parte da análise. Quando se identificou heterogeneidade estatisticamente significativa ( $p < 0,1$ ), a medida resumo foi obtida utilizando o modelo de efeitos aleatórios, levando em consideração a variação entre os estudos. O critério de ( $p < 0,1$ ) é frequentemente utilizado em meta-análises para detectar heterogeneidade porque é mais sensível, aumentando a chance de identificar diferenças entre os estudos. Esse modelo é apropriado quando existe divergência substancial entre os resultados;
- Modelo de Efeitos Fixos: Em situações em que não se encontrou evidência estatística de heterogeneidade entre os estudos ( $p > 0,1$ ), aplicou-se o modelo de efeitos fixos. Esse modelo assume que todos os estudos são representativos da mesma população e, portanto, têm uma variação semelhante.

## 2.8.6 Resultados

Os resultados da meta-análise conduzida para investigar o objetivo principal desta pesquisa, ou seja, avaliar o impacto do uso de contraceptivos orais no desenvolvimento do câncer do colo do útero.

Para a análise do uso de contraceptivo oral (CO) foram feitos gráficos de funil nos grupos dos estudos de coorte e caso-controle, como seguem nas Figuras 2.3 e 2.4.

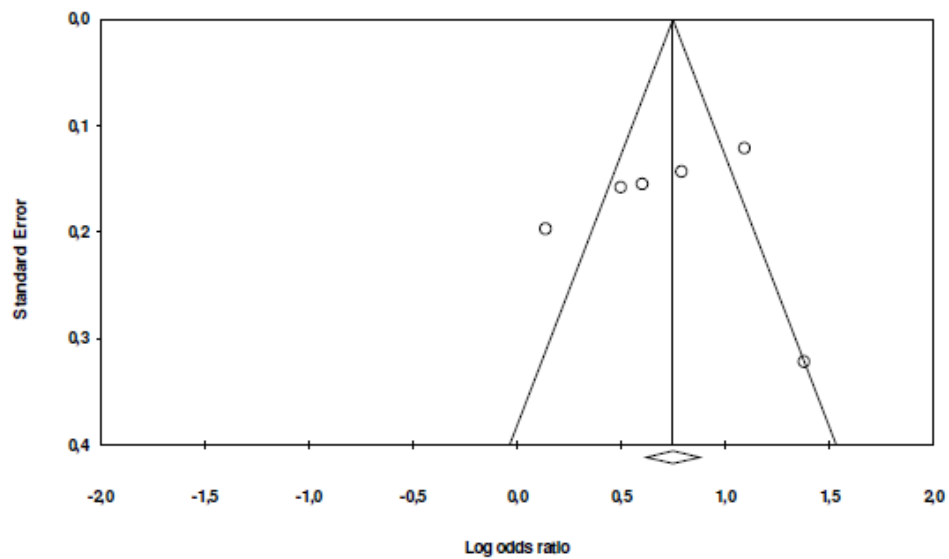


Figura 2.3: Gráfico de funil para associação entre qualquer uso de CO e desenvolvimento de câncer do colo do útero, considerando-se os estudos de coorte (dados ajustados).

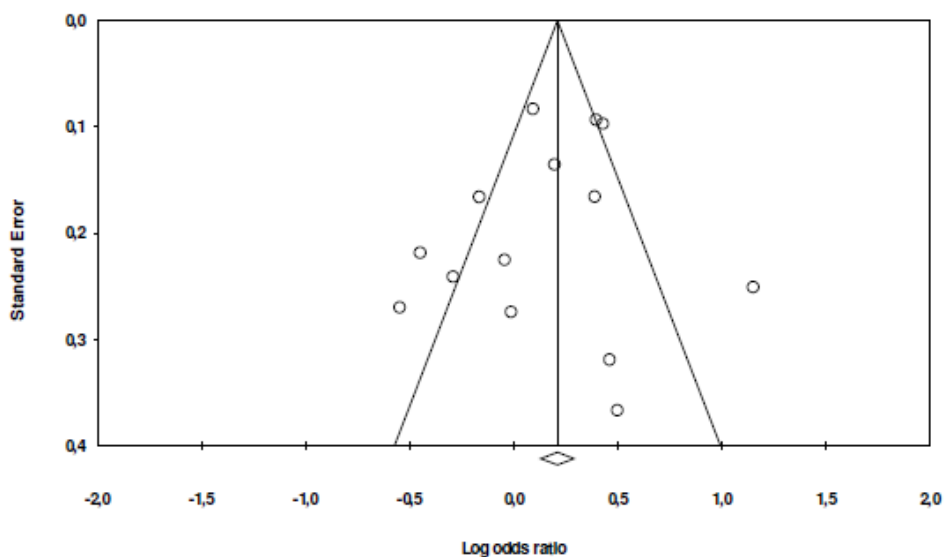
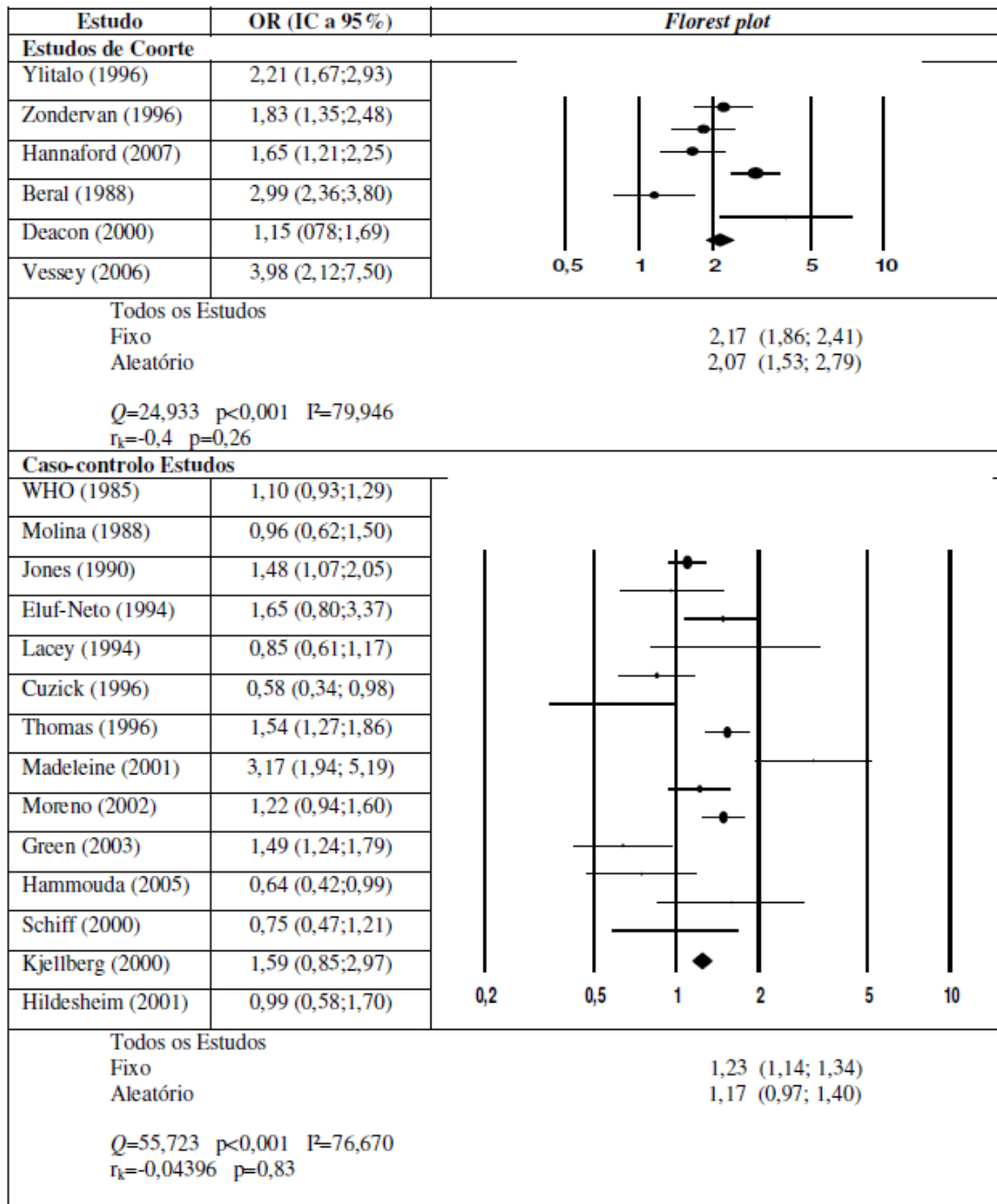


Figura 2.4: Gráfico de funil para associação entre qualquer uso de CO e desenvolvimento de câncer do colo do útero, considerando-se os estudos caso-controle (dados ajustados).

A interpretação dos gráficos de funil, explicada na seção 2.7.4, para este caso não foi conclusiva uma vez que o gráfico apresentado na Figura 2.3 apresenta poucos dados, mas indica assimetria e possível viés de publicação. Entretanto, o mesmo não acontece com o gráfico da Figura 2.4.

Na Tabela 6.2 apresentada na Figura 2.5, constam os OR ajustados e intervalos de confiança a 95% dos estudos incluídos e com ela será possível obter conclusões mais claras.

**Tabela 6.2: Odds ratio (OR) e IC a 95% para o cancro do colo do útero em utilizadores versus não utilizadores de contraceptivos orais.**



$\tau_k$ : Coeficiente de correlação de Kendall.

Figura 2.5: Tabela 6.2 do trabalho apresentado

Como pode ser observado na Figura 2.5 e com base no que foi apresentado em 2.7.2 sobre o Teste  $Q$  de Cochran e Estatística  $I^2$ , para os estudos de coorte é possível inferir que:

- O valor  $Q = 24,933$  indica que existe alguma variabilidade entre os estudos, mas é preciso avaliar a significância estatística;
- Valor  $p < 0,001$  indica que o resultado do Teste  $Q$  de Cochran é significativo. Isso significa que há forte evidência estatística de heterogeneidade significativa entre os estudos incluídos na metanálise;
- $I^2 = 79,946$ , valor alto, sugere que uma porção significativa da variabilidade nos resultados é atribuída à heterogeneidade.

Portanto, com base nesses valores em conjunto, é possível afirmar que há uma heterogeneidade estatisticamente significativa entre os estudos.

A situação se repete quando se trata dos estudos caso-controle:

- O valor  $Q = 55,723$  indica que existe alguma variabilidade entre os estudos, mas é necessário avaliar a significância estatística;
- Valor  $p < 0,001$  indica que o resultado do Teste  $Q$  de Cochran é altamente significativo. Isso significa que há forte evidência estatística de heterogeneidade significativa entre os estudos incluídos na metanálise;
- $I^2 = 76,670$ , valor alto, novamente sugere que uma porção significativa da variabilidade nos resultados é atribuída à heterogeneidade.

Vale ressaltar que os resultados foram obtidos a partir da análise de 20 estudos primários selecionados para esta metanálise. Destes, 14 eram estudos de caso controle e 6 eram estudos de coorte, totalizando uma população de 6.382 pacientes (casos) e 13.265 indivíduos no grupo de controle. Esses estudos abrangem um período de publicação que varia de 1985 a 2007, com dados originais recolhidos entre 1968 e 2004.

Quanto à população de estudo, os casos foram compostos por mulheres diagnosticadas com carcinoma invasivo no colo do útero e os de controle foram constituídos por mulheres sem essa patologia. Já a variável de exposição considerada foi o uso de contraceptivos orais, independente do tipo e da dosagem.

Em cada estudo incluído neste trabalho, a estimativa da medida de efeito (*odds ratio*) foi obtida pelo ajuste de um modelo de regressão logística. Essa abordagem permitiu o ajustamento das estimativas por potenciais variáveis de confundimento, tornando a análise mais robusta e controlando possíveis fatores de interferência nos resultados.

### 2.8.7 Conclusão

Os resultados desta metanálise aqui apresentada indicam que mulheres que fazem uso contínuo de contraceptivos orais podem apresentar um risco mais elevado de desenvolver câncer do colo do útero se comparado com aquelas que nunca utilizaram esse tipo de contracepção. Além disso, observou-se que o risco tende a aumentar com a duração do uso de contraceptivos orais, mas diminui à medida que passa mais tempo desde a última vez em que foram utilizados.

Alguns complementos poderiam fortalecer ainda mais a análise. Primeiramente, a realização de uma análise de sensibilidade seria essencial para testar a robustez dos resultados, identificando a influência de estudos específicos nos achados globais. Além disso, seria desejável incluir mais estudos de coorte, complementando os resultados observados nos estudos de caso-controle.

# Capítulo 3

## Aplicação de uma metanálise com dados reais

Nesta fase do trabalho, será conduzida uma metanálise utilizando o conjunto de dados da biblioteca *metadat* do R.

### 3.1 Sobre o conjunto de dados

O conjunto escolhido é o *dat.anand1999*, cuja descrição é “*Estudos sobre a Eficácia de Anticoagulantes Orais em Pacientes com Doença Arterial Coronariana*”. Este conjunto de dados está incluído na biblioteca *metadat*, que reúne conjuntos destinados ao ensino, ilustração/teste de métodos e validação de análises publicadas em metanálise.

O *dat.anand1999* compila os resultados de 34 ensaios clínicos que investigaram a eficácia de anticoagulantes orais em pacientes com doença arterial coronariana [Noble \(2022\)](#). A realização de uma metanálise neste conjunto visa identificar padrões e tendências não tão evidentes em estudos individuais. Além disso, proporciona uma estimativa mais precisa do efeito do tratamento, integrando os resultados de múltiplos estudos.

Tabela 3.1: Estruturação dos dados

Variável	Tipo	Descrição
Study (Estudo)	Texto	Autor(es) ou nome do ensaio
Year (Ano)	Numérico	Ano de publicação
Intensity (Intensidade)	Texto	Intensidade da anticoagulação (baixa, média ou alta)
ai	Numérico	Número de mortes no grupo de tratamento
nli	Numérico	Número de pacientes no grupo de tratamento
ci	Numérico	Número de mortes no grupo controle
n2i	Numérico	Número de pacientes no grupo controle

A Tabela 3.1 apresenta a estruturação do conjunto de dados com as variáveis de interesse para o estudo, proporcionando uma visão dos dados.

## 3.2 Formulação de pergunta de pesquisa e definição dos objetivos da metanálise

O primeiro passo para realizar uma metanálise, como já visto na seção 2.4, é formular uma pergunta de pesquisa. Para este conjunto de dados, a pergunta definida é: **“Anticoagulantes orais são eficientes para pacientes com doença arterial coronariana, considerando diferentes níveis de intensidade de anticoagulação?”**

Definida a pergunta, o objetivo será realizar uma análise abrangente desses estudos para extrair conclusões sobre a efetividade dos anticoagulantes orais em pacientes com doença arterial coronariana.

## 3.3 Seleção de estudos e extração de dados

As próximas etapas para a realização de uma metanálise se resumem na seleção de estudos que possam responder a pergunta definida e na realização da extração dos dados. Porém, no contexto do presente trabalho, é relevante pontuar novamente que será utilizado um banco de dados aonde previamente os estudos já foram selecionados e os dados também coletados. Dessa forma, ambas as etapas não serão necessárias neste trabalho.

O primeiro motivo para usar um banco de dados pronto é que ganha-se eficiência no processo de revisão sistemática. A etapa de seleção dos estudos muitas vezes pode ser morosa e exige uma criteriosa avaliação dos artigos. Sendo assim, o fato dela já ter sido realizada proporciona uma economia de tempo considerável, permitindo concentrar esforços na análise e interpretação dos dados.

Além disso, ao contar com dados previamente coletados, elimina-se a necessidade de realizar a coleta manual de informações em cada estudo individual. Essa simplificação no processo permite uma transição mais direta para as fases analíticas da metanálise, facilitando a aplicação dos conhecimentos adquiridos durante a revisão bibliográfica. Ou seja, essa abordagem eficiente não apenas aproveita os conhecimentos adquiridos na revisão bibliográfica, mas também maximiza a utilidade dos resultados obtidos na metanálise.

### 3.4 Análise inicial

A análise descritiva é uma etapa fundamental na compreensão dos dados que serão utilizados em uma metanálise, podendo impactar diretamente as conclusões da metanálise. Assim, é evidente que a análise descritiva desempenha um papel crucial principalmente na contextualização dos estudos incluídos na metanálise. Essa etapa preparatória fornece informações essenciais que orientam a interpretação dos resultados combinados, garantindo uma análise robusta e fundamentada.

Ao examinar a distribuição dos tamanhos amostrais dos estudos com o gráfico apresentado na a Figura 3.1, será possível obter percepções importantes sobre a heterogeneidade da amostra e sua representatividade em relação ao fenômeno estudado. Essa análise inicial permite uma melhor compreensão da variabilidade na quantidade de participantes em cada estudo, oferecendo uma visão abrangente da composição da amostra.

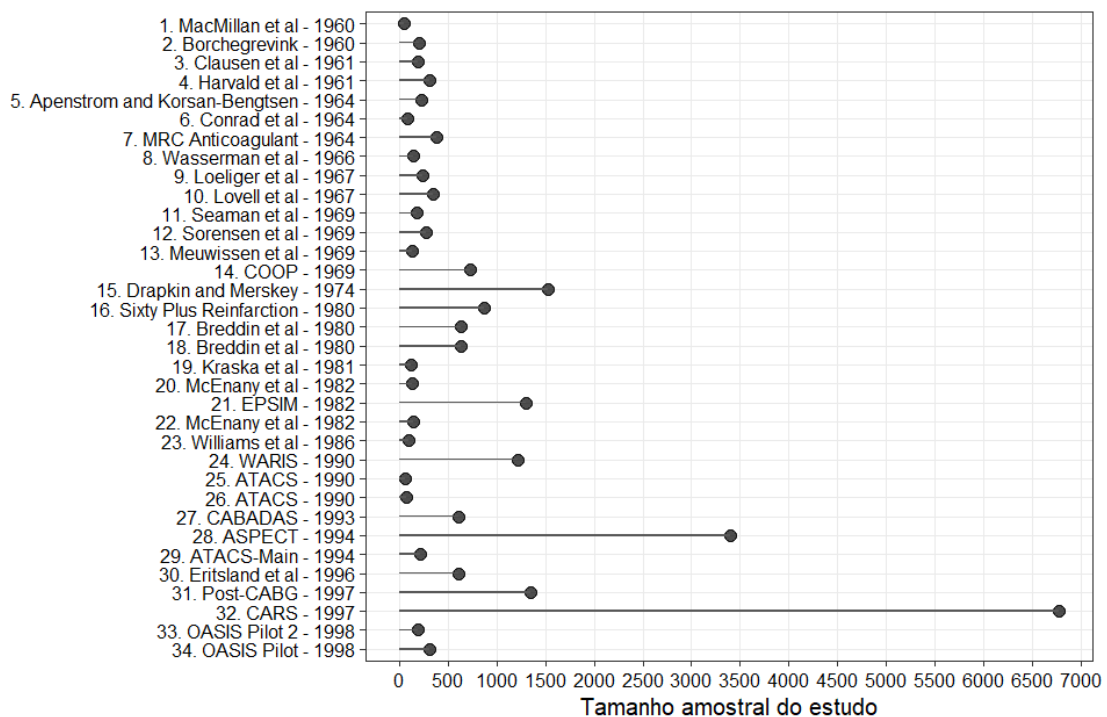


Figura 3.1: Tamanho amostral dos estudos

O gráfico da Figura 3.1 apresenta o tamanho amostral de estudos sobre a eficácia global dos anticoagulantes orais em pacientes com doença arterial coronariana, estudos estes realizados entre os anos de 1960 e 1998. Cada ponto no gráfico representa um estudo específico, enquanto o eixo x indica o tamanho da amostra.

A análise da distribuição dos tamanhos amostrais revela uma concentração predominante à esquerda do gráfico, indicando que muitos estudos possuem amostras relativa-

mente pequenas. No entanto, ao longo do tempo, observa-se um aumento significativo no tamanho das amostras. Entre 1960 e 1969, os estudos frequentemente apresentam amostras menores que 500. Porém, a partir desse período, é notável que a maioria dos estudos supera esse limite, com poucos não alcançando o tamanho amostral de 500, como é o caso do estudo 32, CARS, de 1997, que apresenta um tamanho amostral superior a 6500 e o estudo 28, ASPECT, de 1994 com tamanho amostral próximo de 3500.

Com os gráficos *boxplot* apresentados nas Figuras 3.2 e 3.3 é possível analisar o número de pacientes no grupo de tratamento ( $N1i$ ) e controle ( $N2i$ ), assim como o número de mortes nos grupos de tratamento ( $Ai$ ) e controle ( $CI$ ).

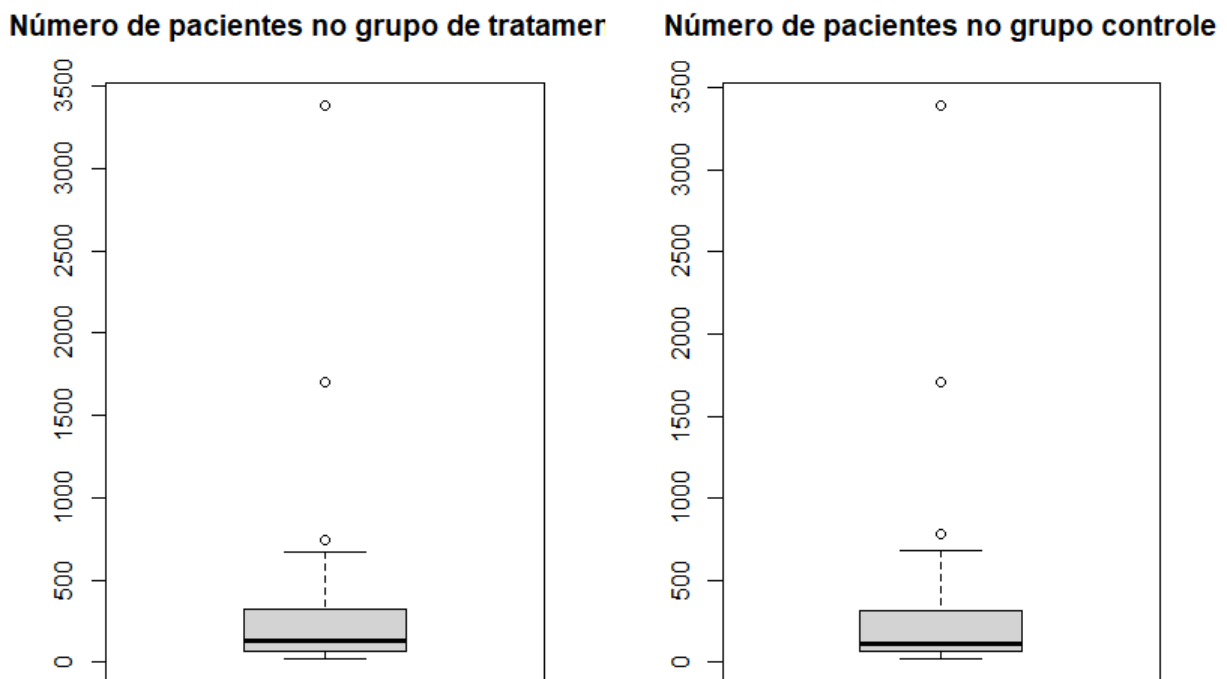


Figura 3.2: Boxplots das variáveis  $n1i$  e  $n2i$

Em relação ao número de pacientes, no grupo de tratamento é possível observar uma variação significativa com um mínimo de 24 e um máximo de 3382 pacientes. A mediana está em 136,5 pacientes, enquanto a média é substancialmente mais alta, chegando a 351,29 pacientes. Isso sugere uma distribuição fortemente enviesada para a direita, influenciada pela presença de um número relativamente pequeno de estudos com um grande número de pacientes.

No grupo de controle, o padrão é semelhante, com um mínimo de 23 e um máximo de

3393 pacientes. A mediana é um pouco mais baixa, em 116,5 pacientes, enquanto a média é de 349,2 pacientes. Novamente, há uma distribuição enviesada para a direita, indicando que alguns estudos têm um grande número de pacientes.

Esses resultados indicam uma variação considerável no tamanho da amostra entre os estudos incluídos na análise. A discrepância entre a mediana e a média sugere a presença de um pequeno número de estudos com amostras muito grandes, o que pode influenciar as conclusões da metanálise. Portanto, é importante considerar a heterogeneidade na amostra ao interpretar os resultados.

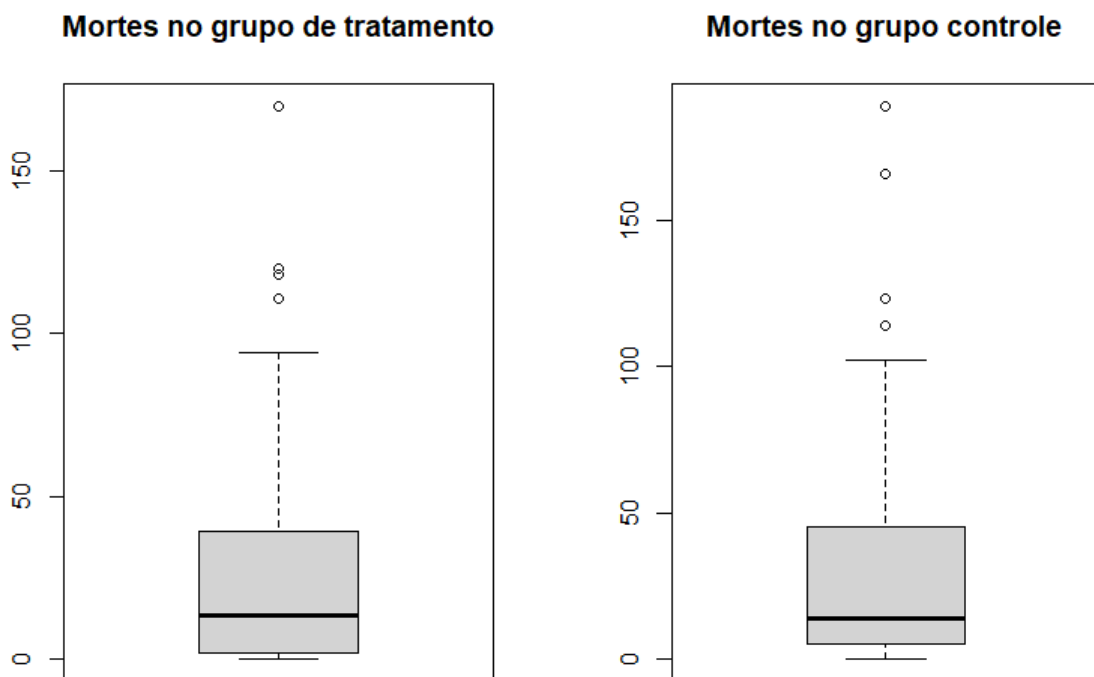


Figura 3.3: Boxplots das variáveis  $a_i$  e  $c_i$

No grupo de tratamento, a mediana é de 13,5 mortes, com uma média de 32,79, sugerindo uma distribuição enviesada para a direita com a presença de valores extremamente altos, como evidenciado pelo máximo de 170 mortes. No grupo de controle, a mediana é semelhante, com 14 mortes, mas a média é ligeiramente maior, atingindo 37,82. Novamente, há uma distribuição enviesada para a direita, com um máximo de 189 mortes. Esses resultados sugerem que o grupo de controle tende a apresentar um número maior de mortes em comparação com o grupo de tratamento.

### 3.5 Metanálise

Esta primeira metanálise foi realizada com todos os 34 resultados de ensaios clínicos presentes no conjunto de dados escolhido.

Tabela 3.2: Resultado para Modelos

Modelo	OR	IC (95%)	z	p-valor
Efeito Fixo	0,8271	[0,7576; 0,9030]	-4,24	0,0001
Efeito Aleatório	0,8105	[0,7161; 0,9175]	-3,32	0,0009

A Tabela 3.2 apresenta os resultados obtidos para o modelo de efeito fixo e efeito aleatório na primeira metanálise realizada. No modelo de efeito fixo, assume-se que todos os estudos incluídos na metanálise compartilham um efeito comum verdadeiro, enquanto no modelo de efeitos aleatórios, leva-se em consideração tanto a variabilidade dentro dos estudos quanto a variabilidade entre os estudos.

O Odds Ratio (OR) de 0.8271 do modelo de efeito fixo sugere uma redução significativa no risco de eventos adversos relacionados à Doença Arterial Coronariana (DAC) em pacientes tratados com anticoagulantes orais, em comparação com aqueles que não recebem esse tratamento. De forma semelhante, o OR de 0.8105 do modelo de efeito aleatório também indica uma redução significativa no risco de eventos adversos em pacientes tratados com anticoagulantes orais.

Esses resultados destacam a eficácia dos anticoagulantes orais, tanto sob o pressuposto de um efeito comum verdadeiro quanto considerando a variabilidade entre os estudos e essa conclusão reforça a importância do uso desses medicamentos na prática clínica para pacientes com doença arterial coronariana.

No entanto, ao escolher entre os dois modelos é fundamental considerar a natureza da heterogeneidade dos estudos incluídos na metanálise. Para este estudo, foi obtido  $I^2 = 34.0\%$  e como visto em 2.7.2, a estatística  $I^2$  quantifica a proporção da variabilidade total devido à heterogeneidade entre os estudos. Além disso, o teste de heterogeneidade (Q-test), visto em 2.7.2 apresenta um p-valor de 0.0312, indicando heterogeneidade estatisticamente significativa entre os estudos.

Sendo assim, considerando a presença de heterogeneidade o modelo de efeitos aleatórios é o mais apropriado, uma vez que leva em conta a variabilidade entre os estudos, resultando em estimativas de efeito mais conservadoras e intervalos de confiança mais amplos.

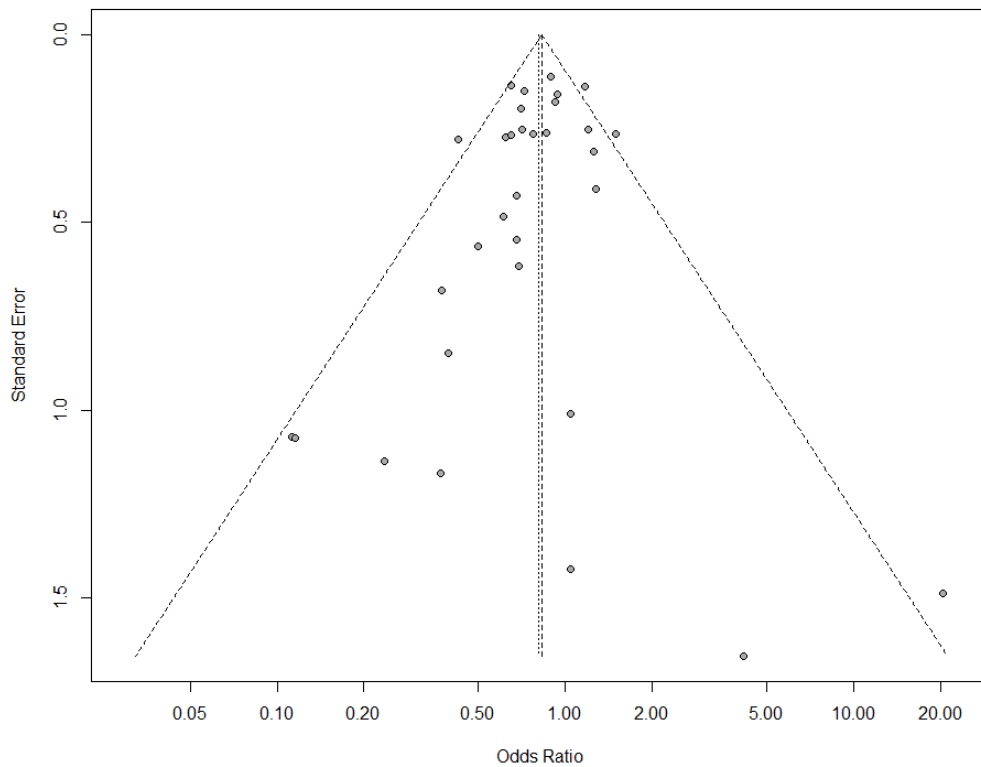


Figura 3.4: Funnel plot - metanálise

Com uma heterogeneidade moderada entre os estudos, a presença de assimetria no *funnel plot* apresentado na Figura 3.4 pode ser interpretada como uma combinação de heterogeneidade e possível viés de publicação. A heterogeneidade moderada sugere que os estudos incluídos na metanálise podem variar em termos de características dos participantes, intervenções ou resultados, contribuindo para a dispersão dos pontos no *funnel plot*.

Além disso, a assimetria no *funnel plot*, com estudos agrupados no topo e outros estudos dispersos na base, indica a presença de viés de publicação, onde estudos com resultados positivos são mais propensos a serem publicados do que estudos com resultados negativos.

Com o *forest plot* apresentado na Figura 3.5 será possível obter uma visualização clara e concisa dos efeitos estimados para cada estudo incluído, como visto em 2.7.4, já que ele resume os resultados dessa primeira metanálise realizada permitindo uma rápida compreensão das estimativas de efeito de cada estudo, bem como de sua variabilidade.

Embora em estudos convencionais possa ser incomum incluir informações além das estritamente necessárias para criar o gráfico, como o modelo de efeito fixo, neste caso,

ambos os modelos (efeito fixo e aleatório) estão presentes. Essa abordagem, embora possa parecer redundante, é adotada por razões didáticas, visando proporcionar uma compreensão mais abrangente dos resultados e permitir uma avaliação comparativa entre os dois modelos.

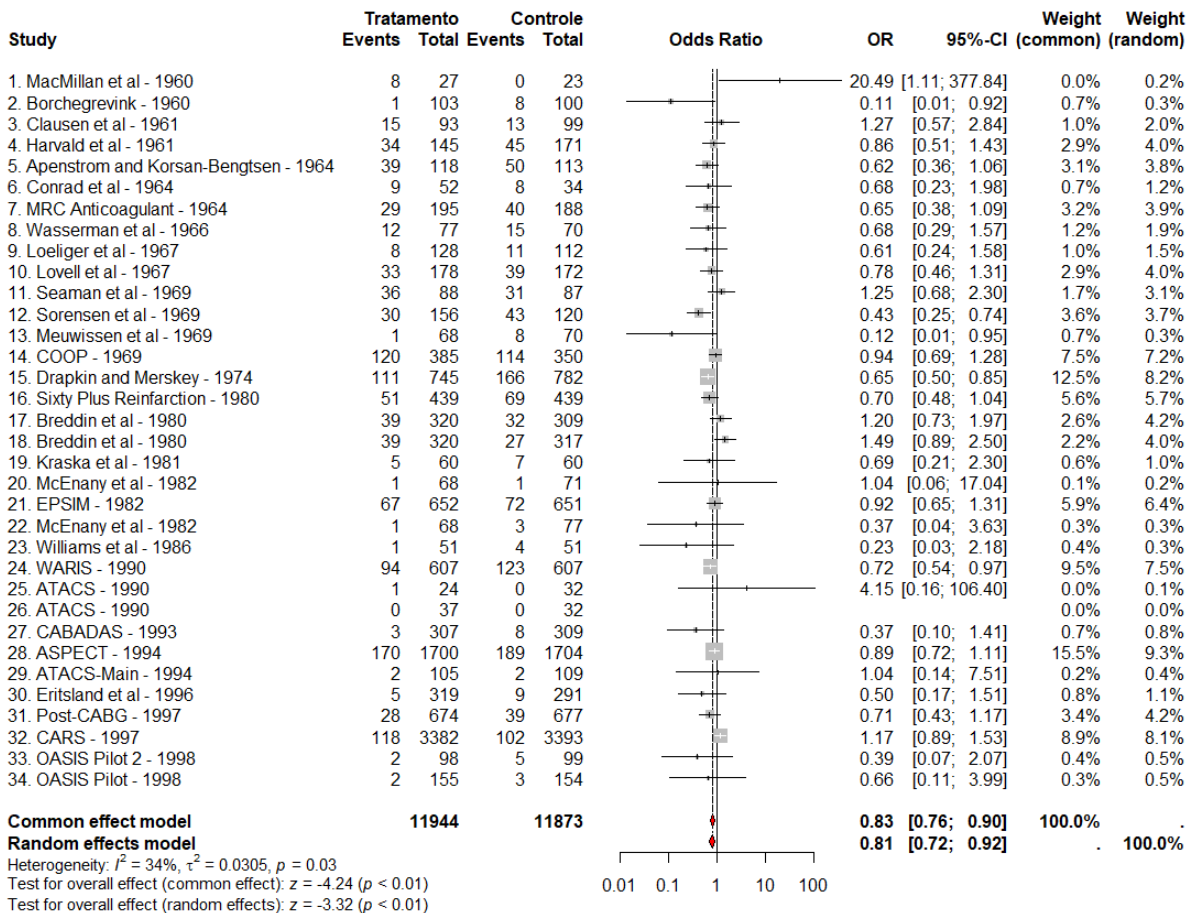


Figura 3.5: Forest plot da metanálise

Segue uma análise detalhada do gráfico apresentado em Figura 3.5:

- **Tratamento (events e total):** esta seção do *forest plot* exhibe o número de eventos e o tamanho total da amostra para o grupo de tratamento em cada estudo incluído na metanálise. Neste estudo os eventos representam o número de mortes no grupo de tratamento, enquanto o total indica o tamanho total da amostra desse grupo em cada estudo;
- **Controle (events e total):** similar à seção de tratamento, essa parte do *forest plot* mostra o número de eventos e o tamanho total da amostra para o grupo de controle em cada estudo;

- Linha de efeito: é a linha vertical em 1.0 e ela representa a estimativa pontual do efeito da intervenção em cada estudo, sendo então central para a interpretação dos resultados da metanálise já que indica o tamanho e a direção do efeito da intervenção;
- Intervalo de confiança de 95%: cada estudo possui seu intervalo de confiança representado pela linha horizontal que se estende a partir do ponto central. Com a posição do intervalo de confiança em relação à linha de efeito, três possíveis conclusões podem ser tiradas de cada um dos estudos:
  - Intervalo de confiança à direita da linha de efeito: se o intervalo de confiança estiver completamente à direita da linha de efeito, isso sugere que o efeito da intervenção é estatisticamente significativo. Ou seja, há uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento e controle, com o tratamento sendo associado a um resultado favorável ou desfavorável, dependendo da direção do efeito. Nesta situação estão os estudos 2, 12, 13, 15 e 24;
  - Intervalo de confiança à esquerda da linha de efeito: se o intervalo de confiança estiver completamente à esquerda da linha de efeito, isso também sugere que o efeito da intervenção é estatisticamente significativo. Neste caso, a diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento e controle indica uma associação clara do tratamento com um resultado favorável ou desfavorável. Neste cenário há apenas o estudo 1;
  - Intervalo de confiança cruzando a linha de efeito: se o intervalo de confiança cruzar a linha de efeito, isso indica que não há uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento e controle. Nesse caso, os resultados do estudo não fornecem evidências suficientes para concluir se a intervenção tem um efeito positivo ou negativo em relação ao desfecho de interesse. Para esta situação estão a maior parte dos estudos, no caso, todos os não citados nos cenários anteriores.
- *Weight (common)*: é o peso comum atribuído a cada estudo sob o modelo de efeito fixo e esse peso reflete a contribuição relativa de cada estudo para a estimativa do efeito global da intervenção. Geralmente, estudos com amostras maiores ou menor variabilidade são atribuídos com pesos mais altos, enquanto estudos com amostras menores ou maior variabilidade recebem pesos mais baixos;

- *Weight (random)*: é aonde são exibidos os pesos atribuídos a cada estudo sob o modelo de efeito aleatório. Ao contrário do modelo de efeito fixo, o modelo de efeito aleatório leva em consideração tanto a variabilidade dentro dos estudos quanto a variabilidade entre os estudos. Portanto, os pesos atribuídos a cada estudo refletem não apenas o tamanho da amostra, mas também a contribuição relativa para a estimativa do efeito global considerando a heterogeneidade entre os estudos;
- *Test for overall effect*: Teste para Efeito Global é o teste que indica se há uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento (anticoagulantes orais) e controle (sem anticoagulantes orais) em relação à eficácia para pacientes com doença arterial coronariana. Em ambos os modelos o valor negativo de  $z$  sugere que o grupo de tratamento tem um efeito favorável em comparação com o grupo de controle.
- Losango de diamante: é o último losango no *forest plot*, neste caso destacado em vermelho. Ele é uma representação gráfica que indica a estimativa do efeito global da intervenção em estudo, ou seja, o uso de anticoagulantes orais para pacientes com doença arterial coronariana. Esse losango é particularmente importante porque sintetiza as informações de todos os estudos incluídos na metanálise em uma única medida de efeito e sua interpretação é feita de acordo com sua posição em relação à linha de efeito, da mesma forma que é feito para os intervalos de confiança de cada estudo.

Com os resultados obtidos é possível concluir que os anticoagulantes orais mostraram-se eficazes na redução do risco de eventos adversos em pacientes com doença arterial coronariana, conforme evidenciado pelos resultados significativos tanto no modelo de efeito comum quanto no modelo de efeitos aleatórios. O próximo passo será realizar uma análise de subgrupos para explorar se a eficácia dos anticoagulantes orais varia de acordo com a intensidade de anticoagulação.

### 3.6 Metanálise por Subgrupos

Nesta seção será apresentado uma análise de subgrupos que foi realizada com o intuito de explorar se a eficácia dos anticoagulantes orais varia de acordo com a intensidade da anticoagulação. A análise de subgrupos é uma técnica poderosa na metanálise, permitindo

uma investigação mais aprofundada sobre a variação nos efeitos de um tratamento entre diferentes características dos estudos incluídos (Monteiro, 2010).

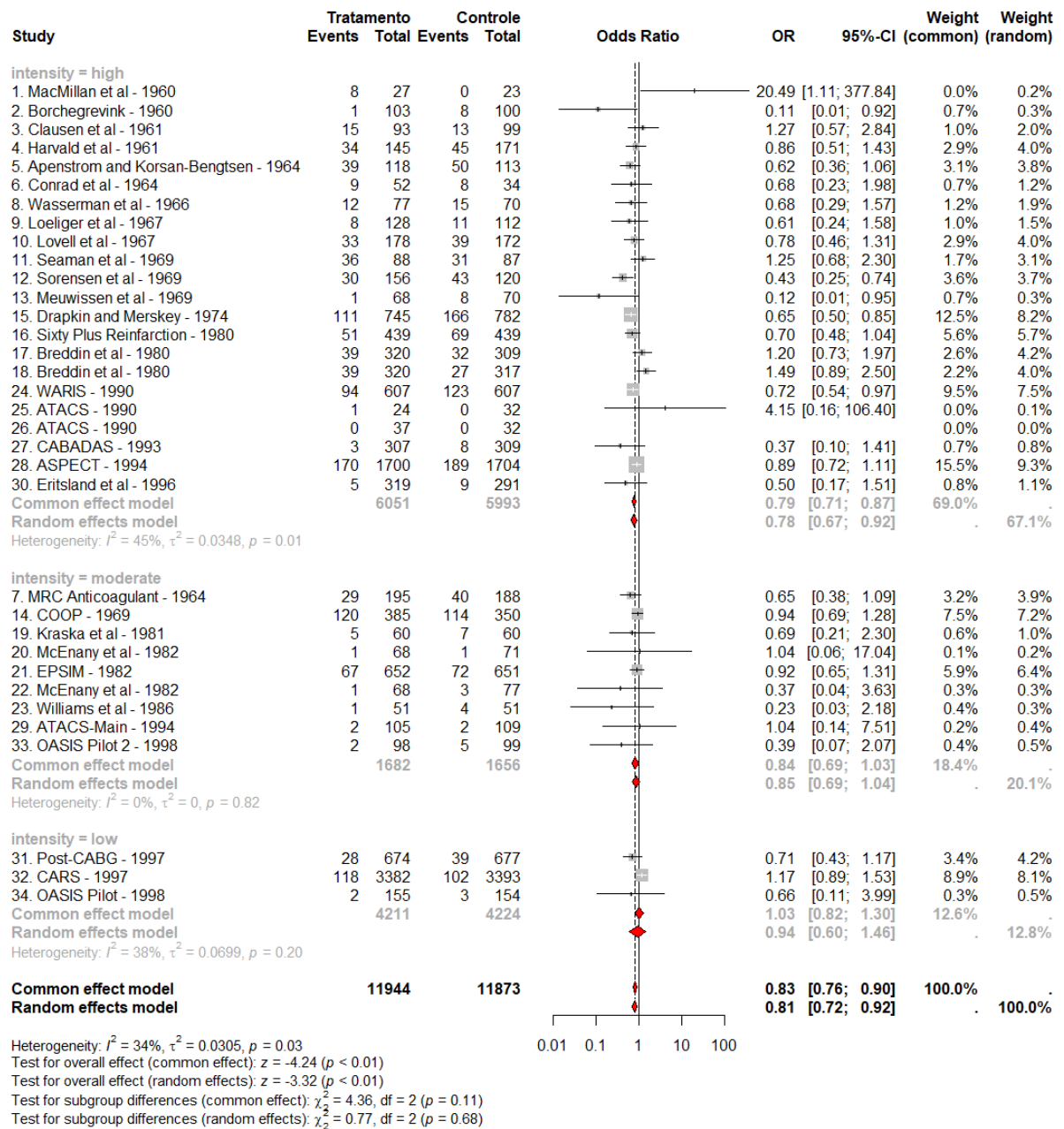


Figura 3.6: Forest plot da metanálise de subgrupos

Dessa forma, os estudos são estratificados com base nos níveis de intensidade de anticoagulação (alta, moderada e baixa) e os resultados de cada subgrupo serão analisados individualmente, com o objetivo de avaliar se há diferenças significativas na eficácia dos anticoagulantes orais entre esses diferentes níveis de intensidade e com o *forest plot* apresentado na Figura 3.6 é possível obter essas conclusões.

É importante destacar que, uma vez que os estudos são os mesmos, os resultados apre-

sentados na Tabela 3.2 e da metanálise são os mesmos para a análise por subgrupos. No entanto, agora, além desses resultados já apresentados, serão apresentados os resultados específicos de cada subgrupo. Os valores estão apresentados separadamente nas Tabelas 3.6, 3.3, 3.4, 3.5 e 3.6, proporcionando uma interpretação mais precisa e detalhada dos resultados para cada subgrupo.

Tabela 3.3: Resultados por subgrupos - modelo de efeito fixo

<b>Intensidade</b>	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>Q</b>	<b><math>I^2</math></b>
Alta	0,7858	[0,7060; 0,8747]	36,44	45,1%
Moderada	0,8414	[0,6864; 1,0313]	4,42	0,0%
Baixa	1,0324	[0,8173; 1,3041]	3,22	37,8%

Na Tabela 3.3 contém os resultados do modelo de efeito fixo e a heterogeneidade moderada medida por  $I^2 = 45.1\%$  sugere uma variabilidade moderada entre os estudos incluídos neste subgrupo de alta intensidade e os pacientes com doença arterial coronariana que receberam essa intensidade de anticoagulação apresentaram um resultado significativo, sendo o OR igual a 0,7858 e intervalo de confiança de [0,7060; 0,8747].

Porém, o mesmo não acontece com a intensidade moderada e baixa, com um OR de 0,8414 e 1,0324, respectivamente, e ambos os intervalos de confiança obtido contendo o 1, que representa a linha de efeito, tornando a análise inconclusiva para estes casos.

Quanto à heterogeneidade,  $I^2 = 0.0\%$  indica uma consistência nos resultados entre os estudos do grupo de intensidade moderada e  $I^2 = 37.8\%$  do grupo de intensidade baixa sugere uma variabilidade moderada.

Tabela 3.4: Teste para Diferenças entre Subgrupos - modelo de efeito fixo

<b>Q</b>	4,36
<b>d.f</b>	2
<b>p-valor</b>	0,1128

O p-valor de 0,1128 obtido no teste para diferenças entre subgrupos apresentado na Tabela 3.4 indica que não há diferenças estatisticamente significativas entre os subgrupos em relação ao efeito do tratamento. Isso sugere que a eficácia dos anticoagulantes orais, em geral, não varia significativamente de acordo com os diferentes níveis de intensidade de anticoagulação, quando considerado o modelo de efeito comum.

O resultado positivo para o tratamento no grupo de alta intensidade, juntamente com os resultados inconclusivos nos grupos de intensidade moderada e baixa, e o p-valor

não significativo no teste para diferenças entre subgrupos, podem ser explicados pela forma como o teste é conduzido e pelas características dos dados [Souza et al. \(2023\)](#). Ou seja, embora o grupo de alta intensidade tenha apresentado um resultado positivo para o tratamento e os grupos de intensidade moderada e baixa não mostraram resultados conclusivos, trata-se apenas de um indício que os efeitos do tratamento são mais evidentes em um determinado subgrupo do que nos outros. No entanto, as diferenças nos efeitos do tratamento entre os subgrupos não foram substanciais o suficiente e então o teste de interação pode não detectar diferenças estatisticamente significativas.

Os resultados apresentados na Tabela 3.5 indicam que as conclusões são consistentes, quando comparadas com o modelo de efeito fixo.

Tabela 3.5: Resultados por subgrupos - modelo de efeito aleatório

<b>Intensidade</b>	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>Tau</b>	<b>Tau<sup>2</sup></b>
Alta	0,7835	[0,6707; 0,9152]	0,1864	0,0348
Moderada	0,8468	[0,6900; 1,0392]	0	0
Baixa	0,9373	[0,6034; 1,4561]	0,2644	0,0699

Novamente, como no modelo de efeito fixo, pacientes receberam anticoagulação de alta intensidade apresentaram um resultado significativo, com um OR de 0.7835 e a variabilidade verdadeira entre os estudos medida por  $Tau^2 = 0,0348$  indica uma heterogeneidade moderada entre os estudos neste subgrupo.

O cenário também se repete nos grupos de intensidade moderada e baixa, se novamente for comparado com o modelo de efeito fixo visto que ambos os intervalos de confiança incluem a linha de efeito.

Em resumo, os resultados da análise de subgrupos utilizando o modelo de efeito aleatório corroboram as conclusões anteriores, destacando a eficácia dos anticoagulantes orais de alta intensidade. Enquanto isso, a eficácia da anticoagulação de intensidade moderada e baixa não foi consistentemente significativa.

Tabela 3.6: Teste para Diferenças entre Subgrupos - modelo de efeito aleatório

<b>Q</b>	0,77
<b>d.f</b>	2
<b>p-valor</b>	0,6808

Similarmente aos resultados da Tabela 3.4, o p-valor de 0.6808 apresentado na Tabela 3.6 mostra que não há diferenças estatisticamente significativas entre os subgrupos em relação ao efeito do tratamento quando considerado o modelo de efeito aleatório. Isso

sugere consistência nos efeitos observados entre os diferentes níveis de intensidade de anticoagulação, mesmo ao levar em conta a heterogeneidade entre os estudos.

Em resumo, tanto o modelo de efeito comum quanto o modelo de efeito aleatório indicam que a eficácia dos anticoagulantes orais não varia significativamente de acordo com os diferentes níveis de intensidade de anticoagulação, conforme evidenciado pelos testes de diferenças entre subgrupos.

### **3.7 Conclusão da metanálise**

Com base nos resultados da metanálise, Seção 3.5 e na análise de subgrupos Seção 3.6, podemos concluir que os anticoagulantes orais demonstraram eficácia variável para pacientes com doença arterial coronariana, considerando diferentes níveis de intensidade de anticoagulação.

Para os pacientes submetidos a uma terapia de alta intensidade, observamos uma redução significativa no risco de eventos adversos, indicando que os anticoagulantes orais podem ser eficazes nesse contexto. No entanto, para os pacientes submetidos a terapias de moderada ou baixa intensidade, os resultados foram inconclusivos, sugerindo que os anticoagulantes orais podem não ser tão eficazes nessas condições.

Portanto, é possível concluir que os anticoagulantes orais podem ser eficientes para pacientes com doença arterial coronariana, principalmente em regimes de alta intensidade.

# Capítulo 4

## Conclusão

Esta monografia teve como objetivo explorar e aplicar as técnicas de metanálise, proporcionando uma compreensão teórica e prática desta poderosa ferramenta estatística que sintetiza resultados de múltiplos estudos independentes, oferecendo uma visão mais robusta e abrangente sobre uma determinada questão de pesquisa.

O trabalho evidenciou a relevância da metanálise como método essencial para a síntese de evidências científicas. A aplicação prática reforçou a importância de uma abordagem rigorosa e sistemática na condução de metanálises, garantindo a validade e a confiabilidade dos resultados obtidos. Assim, espera-se que este estudo contribua para a formação de uma base sólida de conhecimento, incentivando a utilização de metanálises em futuras pesquisas estatísticas e científicas.



# Referências Bibliográficas

- Ariel de Lima, D., Helito, C. P., Lima, L. L. d., Clazzer, R., Gonçalves, R. K. e Camargo, O. P. d. (2022). How to perform a meta-analysis: a practical step-by-step guide using r software and rstudio. *Acta Ortopédica Brasileira*, **30**, e248775.
- Bedaque, H. d. P. e Bezerra, E. L. M., editors (2018). *Descomplicando MBE: Uma abordagem prática da Medicina Baseada em Evidências*. Editora Caule de Papiro, Natal. ISBN 978-85-92622-37-4.
- Cogo, F. (2020). *Introdução à revisão sistemática e meta-análise aplicadas à agricultura*. Editora UEMG, Belo Horizonte. ISBN 978-65-86832-06-8.
- Figueira, F. R. (2019). Metanálise de prevalência: um estudo de simulação. Trabalho de Conclusão de Curso.
- Glass, G. V. (1976). Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational researcher*, **5**(10), 3–8.
- Higgins, J. P., Green, S. *et al.* (2008). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Hoboken: Wiley.
- Leslie K. Dennis MS, Marta J. Vanbeek, L. E. B. F. B. J. S. D. V. D. J. A. C. (2008). Sunburns and risk of cutaneous melanoma: Does age matter? a comprehensive meta-analysis. *ScienceDirect*, **18**(8), 614–627.
- Lima, P. d. C. *et al.* (2017). *Uma metanálise dos artigos sobre o ensino e a aprendizagem de função na Educação Básica publicados, por pesquisadores brasileiros, nos últimos dez anos, na revista Educação Matemática Pesquisa*. Dissertação de mestrado, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.
- Martinez, E. Z. (2007). Metanálise de ensaios clínicos controlados aleatorizados: aspectos quantitativos. *Medicina Ribeirão Preto*, **40**(2), 223–235.

- Mazin, S. C. e Martinez, E. Z. (2009). Métodos estatísticos em metanálise i: introdução. *Revista Brasileira de Biometria*, **27**(2), 139–160.
- Mendel Suchmacher, M. G. (2012). Forest plot. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/forest-plot>. Acessado em: 16/08/2023.
- Monteiro, R. N. M. (2010). *Metodologias de meta-análise aplicadas nas Ciências da Saúde*. Dissertação de mestrado, Universidade da Beira Interior (Portugal).
- Noble, D. (2022). Package metadat. <https://cran.r-project.org/web/packages/metadat/metadat.pdf>. Acessado em: 23/01/2024.
- Nogueira, C. (2021). Como interpretar um gráfico forest plot. <https://eme.cochrane.org/como-interpretar-um-grafico-forest-plot-2/>. Acessado em: 16/08/2023.
- Parente, R. C. M., Coutinho, E. d. S. F., de Oliveira, M. A. P., Celeste, R. K., de Holanda Mendes, P., Lasmar, R. B. e de Freitas, V. (2008). Revisão sistemática e metanálise de intervenções terapêuticas: como melhor entendê-las? *Femina*, **36**(5).
- Rodrigues, C. L. (2010). Metanálise: um guia prático. Trabalho de Conclusão de Curso.
- Roever, L. (2017). Compreendendo os estudos de revisão sistemática. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, **15**(2), 127–130.
- Silva, I. S., Bomfim, E. S., Lagares, L. S., Almeida, L. A. B., Petto, J., Barros, J. H. C., Leite, J. M. e Santos, C. (2024). Vitamin d and aerobic capacity in patients with obesity: a systematic review: Vitamina d e a capacidade aeróbica em pacientes com obesidade: uma revisão sistemática. *Concilium*, **24**(3), 511–524.
- Silveira, P. S. P., Massad, E., de Menezes, R. X. e Ortega, N. R. S. (2004). *Métodos quantitativos em medicina*. Editora Manole Ltda, Barueri, SP. ISBN 85-204-1412-5.
- Souza, A., Keddi, B., Silva, C., Sousa, T. e Riera, R. (2023). Análise de sensibilidade em revisões sistemáticas. <https://eme.cochrane.org/analise-de-sensibilidade-em-revisoes-sistematicas/>. Acessado em: 16/08/2023.

# Apêndice A

## Códigos em R - Metanálise

```
#####----- Bibliotecas -----#####
```

```
library(metadat)
```

```
library(meta)
```

```
library(metafor)
```

```
library(ggplot2)
```

```
library(magrittr)
```

```
library(dplyr)
```

```
library(tidyselect)
```

```
library(tidyr)
```

```
#####----- Configurações Iniciais -----#####
```

```
rm(list = ls())
```

```
knitr::opts_chunk$set(
```

```
  units="in",
```

```
  fig.width = 12, fig.height = 12,
```

```
  res = 400, fig.retina = 1,
```

```
  fig.align = 'center', fig.pos = 'H',
```

```
  echo = T,
```

```
  cache = T,
```

```
  warning = F, message = F, packages = F,
```

```
  dev = c('png', 'pdf')
```

)

```
#####----- Escolhendo dados -----#####
```

```
help(package=metadat)
```

```
dados <- metadat::dat.anand1999
```

```
#####----- Dados -----#####
```

```
data_anticoagulation <-
```

```
  metadat::dat.anand1999 %>%
```

```
  arrange(year) %>%
```

```
  mutate(id = 1:34,
```

```
         n_study = n1i + n2i,
```

```
         study_year = paste(id, '.', study, ' - ', year, sep = ''))
```

```
#####----- Análise descritiva -----#####
```

```
data_anticoagulation %>%
```

```
  ggplot(aes(x = reorder(study_year, -id), y = n_study)) +
```

```
  geom_point(size = 3.5, alpha = .7) +
```

```
  geom_col(width = .1) +
```

```
  theme_bw(base_size = 15) +
```

```
  scale_y_continuous(n.breaks = 15, minor_breaks = NULL) +
```

```
  theme(axis.text = element_text(colour = 'black')) +
```

```
  coord_flip() +
```

```
  labs(y = 'Tamanho amostral do estudo', x = 'ID. Estudos - Ano')
```

```
summary(dat.anand1999)
```

```
par(mfrow = c(1, 2))
```

```

boxplot(dat.anand1999$ai)
title(main = "Mortes no grupo de tratamento")

boxplot(dat.anand1999$ci)
title(main = "Mortes no grupo controle")

boxplot(dat.anand1999$n1i)
title(main = "Número de pacientes no grupo de tratamento")

boxplot(dat.anand1999$n2i)
title(main = "Número de pacientes no grupo controle")

par(mfrow = c(1, 1))

##### Metanalises #####

#####----- Meta1 -----#####

meta1 <-
  metabin(
    event.e = ai, #n de eventos no grupo intervencao
    n.e = n1i, #n de unidades observacionais no grupo de intervencao
    event.c = ci, #n de eventos no grupo controle
    n.c = n2i, #n de unidades observacionais no grupo controle
    sm = 'OR', #mensuração dos artigos
    data = data_anticoagulation,
    studlab = study_year
  )

meta1

#I^2 = 34.0% > Moderada heterogeneidade entre os estudos > Efeito aleatorio

```

```
##-- heterogeneidade - meta1
meta1$Q.Cochrane

##-- forest plot - meta1
forest(meta1
        #, fixed = FALSE #retirando o modelo de efeito fixo
        , test.overall = TRUE
        , label.e = "Tratamento"
        , label.c = "Controle"
        ,col.diamond ="red")

##-- funnel plot - meta1
funnel(meta1)

##### SUBGRUPOS - com todos os estudos #####
##-- Meta_sub - intensidade de anticoagulação

meta_sub <-
  metabin(
    event.e = ai, #n de eventos no grupo intervencao
    n.e = n1i, #n de unidades observacionais no grupo de intervencao
    event.c = ci, #n de eventos no grupo controle
    n.c = n2i, #n de unidades observacionais no grupo controle
    sm = 'OR', #mensuração dos artigos
    subgroup = intensity, #realizar a análise estratificada (subgrupos)
    data = data_anticoagulation,
    studlab = study_year
  )
```

```
summary(meta_sub)
```

```
##-- heterogeneidade - meta_sub
```

```
meta_sub$I.I.Cochrane
```

```
forest(meta_sub
```

```
  #, random = FALSE #retirando o modelo de efeito aleatorio
```

```
  , test.overall = TRUE
```

```
  , label.e = "Tratamento"
```

```
  , label.c = "Controle"
```

```
  ,col.diamond ="red")
```

```
funnel(meta_sub)
```