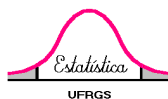




UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE MATEMÁTICA
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA



Métodos Bayesianos em Metanálise

Autor: Aline Castello Branco Mancuso
Orientador: Professora Dra. Patrícia Klarmann Ziegelmann

Porto Alegre, Dezembro de 2010.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Matemática
Departamento de Estatística

Métodos Bayesianos em Metanálise

Autor: Aline Castello Branco Mancuso

Monografia apresentada para obtenção
do grau de Bacharel em Estatística.

Banca Examinadora:
Professora Dra. Patrícia Klarmann Ziegelmann
Professora Vanessa Bielefeldt Leotti Torman

Porto Alegre, Dezembro de 2010.

Dedico esta monografia a Deus, em primeiro lugar, por me permitir acordar a cada novo dia e por tudo que tenho.

Aminha mãe Beatriz e meu padrasto Matheus, que em nenhum momento mediram esforços para a realização dos meus sonhos, que me guiaram pelos caminhos corretos e me ensinaram a fazer as melhores escolhas. A eles devo a pessoa que me tornei.

E ao meu marido Luís Henrique, meu grande amor, pela compreensão e pelo apoio em todos os momentos desta importante etapa em minha vida.

Amo Vocês!

“[...] talvez não tenhamos conseguido fazer o melhor, mas lutamos para que o melhor fosse feito [...] Não somos o que deveríamos ser, mas somos o que queremos ser. Mas graças a Deus, não somos o que éramos.”

Martin Luther King

Agradecimentos

Agradeço a Deus, ser supremo, que através de sua força infinita tanto me ajudou nos momentos de angústia e desânimo, mostrando-me, sempre, a luz no final do túnel. Minha fonte de forças para nunca desistir.

À minha mãe, Beatriz, pelo amor incondicional, e pelo esforço constante no objetivo de minha formação, sempre participando e me estimulando a ir mais além.

Ao meu padrasto, Matheus, por toda ajuda e força nos momentos conturbados.

Ao meu marido e companheiro, Luís Henrique, por ter me entendido nas ausências e me dedicado toda a força e ajuda necessárias na realização desse sonho.

Aos meus familiares e aos meus sogros, pelo apoio e paciência.

À professora Patrícia Ziegelmann, pela orientação na realização deste trabalho e pela amizade e dedicação em todos os momentos.

À professora Luciana N. Nunes, por todo apoio, estímulo, confiança e pelo exemplo de profissional.

Aos médicos Rodrigo Antonini Ribeiro e Steffan Frosi do Hospital de Clínicas de POA por cederem os dados da revisão sistemática para a realização do exemplo.

Em fim aos amigos e colegas pelo carinho e contribuições na conquista dessa realização.

Resumo

A presente monografia tem por principal objetivo fazer uma revisão de literatura sobre métodos bayesianos em metanálise com ênfase em metanálise de subgrupos. Entende-se por metanálise técnicas estatísticas adequadas para combinar quantitativamente informações de estudos independentes, mas que possuem o mesmo objetivo de pesquisa. Espera-se que esta monografia sirva como guia básico para quem se interessar em aprender um pouco sobre a metodologia bayesiana em metanálise de subgrupos. Para isto, apresenta-se uma breve introdução à metanálise sob enfoque clássico e uma discussão mais aprofundada sobre como desenvolver metanálise sob enfoque bayesiano. A metodologia apresentada é ilustrada através de exemplos envolvendo dados reais sobre a eficácia do uso de estatinas na prevenção de eventos cardiovasculares, sendo que as análises são descritas passo a passo com a utilização do software WinBUGS.

A abordagem bayesiana para inferência estatística possui a característica de considerar os parâmetros desconhecidos dos modelos como quantidades aleatórias e, desta forma, expressar a incerteza que se tem sobre estes parâmetros através de distribuições a priori de probabilidades. Através do uso do teorema de Bayes, a atualização da incerteza sobre os parâmetros pode ser feita de forma sequencial com a chegada de novas informações. Esta característica dinâmica da abordagem bayesiana acomoda mais confortavelmente as técnicas de metanálise onde a incerteza sobre o efeito de um tratamento, por exemplo, é atualizada sequencialmente com a execução de mais um estudo sobre o tema. Paralelamente, a abordagem bayesiana permite modelos mais flexíveis onde características individuais dos estudos podem ser facilmente incorporadas. Apesar destas vantagens, a abordagem bayesiana ainda é pouco utilizada na prática e pouco descrita nos textos mais metodológicos sobre metanálise. Esta escassez de literatura justifica esta monografia.

Abstract

This monograph has as its principal objective to review the literature on bayesian methods in metanalysis with emphasis on metanalysis of subgroups. It is understood by metanalysis statistical techniques that combine quantitatively information from independent studies, with the same goal of research. It is hoped that this monograph will serve as a basic guide for anyone interested in learning about the bayesian approach in meta-analysis of subgroups. For this, this paper presents a brief introduction to the classical metanalysis and a deeper discussion on how to develop a meta-analysis under bayesian framework. The methodology is illustrated through examples involving real data about the efficacy of statins in preventing cardiovascular events, and the analysis are described step by step using the WinBUGS software.

Bayesian approach to statistical inference has the feature of considering the unknown parameters of the models as random quantities and thus expresses the uncertainty about these parameters through a priori probability distribution. Through the use of Bayes' theorem the updating of uncertainty about the parameters can be done in sequence with the arrival of new information. This dynamic characteristic of the bayesian approach accommodates more comfortably the techniques of metanalysis where uncertainty about, for example, the effect of a treatment is sequentially updated with the execution of a further study on this topic. In parallel, the bayesian approach allows more flexible models where individual characteristics of the studies can be easily incorporated. Despite these advantages the bayesian approach is not widely used in practice and rarely described in methodological texts on metanalysis. This lack of literature justifies this monograph.

Sumário

1. Introdução	11
2. Metanálise.....	13
2.1. Metodologia Estatística.....	14
2.1.1. Viés de Publicação	15
2.1.2. Teste de Homogeneidade	16
2.1.3. Modelos Metanalíticos	17
2.2. Propósitos e Problemas Metanalíticos	18
3. Metanálise Bayesiana	20
3.1. Estatística Bayesiana.....	20
3.1.1. Distribuição a Priori	21
3.1.2. Distribuição a Posteriori.....	22
3.1.3. Estimação Pontual.....	23
3.1.4. Estimação por Intervalo	25
3.1.5. Modelos Hierárquicos	26
3.2. Modelo de Efeito Fixo	27
3.3. Modelo de Efeitos Aleatórios	29
3.4. Modelo Binomial	33
3.4.1. Modelo Binomial de Efeito Fixo.....	33
3.4.2. Modelo Binomial de Efeitos Aleatórios.....	35
4. Metanálise de Subgrupos.....	36
4.1. Modelo de Efeito Fixo em Metanálise de Subgrupos	37
4.2. Modelo de Efeito Aleatório em Metanálise de Subgrupos	38
5. Metanálise Bayesiana em Estudo Clínico	40
5.1. Descrição do Exemplo	40
5.1.1. Dados para Metanálise	41
5.2. O Programa WinBUGS.....	42
5.3. Exemplo 1: Modelo de Efeito Fixo em Metanálise de Subgrupos	44
5.4. Exemplo 2: Modelo de Efeitos Combinados	51
5.5. Exemplo Binomial	59

6. Considerações Finais	62
Referências Bibliográficas.....	64
ANEXO 1: Modelo Clássico (Exemplo 1).....	66
ANEXO 2: Modelo Clássico (Exemplo 2).....	70
ANEXO 3: Programação no WinBUGS para Efeito Fixo	73
ANEXO 4: Programação no WinBUGS para Efeitos Aleatórios.....	74
ANEXO 5: Programação no WinBUGS para Efeito Fixo em Metanálise de Subgrupos	75
ANEXO 6: Programação no WinBUGS para Efeitos Aleatórios em Metanálise de Subgrupos	76
ANEXO 7: Programação no WinBUGS para Efeitos Combinados em Metanálise de Subgrupos	77
ANEXO 8: Programação no WinBUGS para Modelo Binomial de Efeito Fixo	78
ANEXO 9: Programação no WinBUGS para Modelo Binomial de Efeitos Aleatórios	79
ANEXO 10: Programação no R para “Forest Plot”	80
ANEXO 11: Outros Softwares Estatísticos	82

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Comparação entre inferência clássica e inferência bayesiana	21
Tabela 2 – Notação para o j-ésimo estudo.....	24
Tabela 3 – Desfecho morte DAC para o estudo SPARCL.....	41
Tabela 4 – Uso de estatinas na prevenção de morte DAC.....	44
Tabela 5 – Teste de Homogeneidade para o Exemplo 1	45
Tabela 6 – Sumário a Posteriori para o Exemplo 1.	49
Tabela 7 – Sumário a Posteriori para o modelo de efeito fixo no Exemplo 1.....	51
Tabela 8 – Uso de estatinas na prevenção de TGOP	52
Tabela 9 – Teste de Homogeneidade para o modelo de efeitos aleatórios no Exemplo 2 ..	53
Tabela 10 – Teste de Homogeneidade para o Exemplo 2	53
Tabela 11 – Sumário a Posteriori para o Exemplo 2.	57
Tabela 12 – Sumário a Posteriori para o modelo de efeitos aleatórios no Exemplo 2.	59
Tabela 13 – Sumário a Posteriori para o Exemplo Binomial.	61
Tabela A1.1 – Uso de estatinas na prevenção de morte DAC para o Exemplo 1 clássico..	66
Tabela A2.1 – Uso de estatinas na prevenção de TGOP para o Exemplo 2 clássico	70

Índice de Figuras

Figura 1 – Número de publicações sobre o tema metanálise na base de dados internacional CAB.....	14
Figura 2 – “Funnel Plot”.....	15
Figura 3 – Fluxograma de efeito do tratamento heterogêneo.....	17
Figura 4 – Comando “Specification” do WinBUGS.....	42
Figura 5 – Comando “Sample” do WinBUGS.....	43
Figura 6 – Comando “Update” do WinBUGS.....	43
Figura 7 – Gráficos de Autocorrelações para o Exemplo 1.....	47
Figura 8 – Gráficos das séries temporais da cadeia inteira para o Exemplo 1.....	48
Figura 9 – Gráficos das séries temporais para o Exemplo 1.....	48
Figura 10 – Densidades a Posteriori Marginais para o Exemplo 1.....	50
Figura 11 – “Forest Plot” para o Exemplo 1.....	50
Figura 12 – Gráficos de Autocorrelações para o Exemplo 2.....	55
Figura 13 – Gráficos das séries temporais da cadeia inteira para o Exemplo 2.....	56
Figura 14 – Gráficos das séries temporais para o Exemplo 2.....	56
Figura 15 – Densidades a Posteriori Marginais para o Exemplo 2.....	58
Figura 16 – “Forest Plot” para o Exemplo 2.....	58
Figura 17 – Gráficos de Autocorrelações para o Exemplo Binomial.....	60
Figura 18 – Gráficos das séries temporais para o Exemplo Binomial.....	60
Figura 19 – Densidades a Posteriori Marginais para o Exemplo Binomial.....	61
Figura A1.1 – “Forest Plot” para o grupo 1 do Exemplo 1 clássico.....	67
Figura A1.2 – Saída de Resultados para o grupo 1 do Exemplo 1 clássico.....	67
Figura A1.3 – “Forest Plot” para o grupo 2 do Exemplo 1 clássico.....	68
Figura A1.4 – Saída de Resultados para o grupo 2 do Exemplo 1 clássico.....	69
Figura A2.1 – “Forest Plot” para o grupo 1 do Exemplo 2 clássico.....	71
Figura A2.2 – Saída de Resultados para o grupo 1 do Exemplo 2 clássico.....	71
Figura A2.3 – “Forest Plot” para o grupo 2 do Exemplo 2 clássico.....	72
Figura A2.4 – Saída de Resultados para o grupo 2 do Exemplo 2 clássico.....	72

1. Introdução

O número de revistas e artigos científicos publicados atualmente é tão grande que muitas vezes a quantidade de informações geradas pode dificultar a tomada de decisão de alguns pesquisadores sobre determinado tema. Estima-se que existam acima de 890.000 revistas científicas publicadas em todo o mundo (GIANOTTI, 2004).

Este crescente volume de publicações científicas e as conclusões, algumas vezes destoantes, obtidas em diferentes trabalhos que versam sobre um mesmo tema são as duas principais motivações de pesquisadores em compilar informações publicadas. Em vista disso, procedimentos estatísticos como a metanálise vêm sendo desenvolvidos para obtenção de uma resposta única e confiável para um conjunto de resultados publicados.

A metanálise pode ser definida como um procedimento estatístico que consiste em uma revisão quantitativa e resumida de resultados de estudos distintos, mas relacionados (GLASS, 2000). Seus objetivos são principalmente comparar e possivelmente combinar os resultados de diferentes trabalhos publicados, acarretando em alguma conclusão geral sobre o tema em questão. Neste contexto, o principal parâmetro de interesse é o tamanho médio do efeito global, também chamado de medida metanalítica, que sintetiza os resultados dos estudos envolvidos.

Os dados para metanálise são oriundos de uma revisão sistemática que consiste em uma busca na literatura de todos os trabalhos já realizados sobre a questão da pesquisa (FLETCHER, 2006). Para combinar os resultados dos estudos na metanálise, utilizam-se basicamente dois diferentes modelos: o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios. A escolha depende da heterogeneidade entre os estudos. Quando há heterogeneidade significativa, a literatura sugere que esta seja incorporada através de um modelo de efeitos aleatórios ou investigada e explicada através de meta-regressão ou da metanálise de subgrupos, por exemplo. A meta-regressão é utilizada para verificar se algum fator específico está influenciando os resultados, ou seja, é uma análise estatística que relaciona o tamanho do efeito aos possíveis fatores influentes. Já a metanálise de subgrupos é um método de segmentação (distinção de subgrupos de estudos) de tal modo que exista grande homogeneidade dentro de cada subgrupo e heterogeneidade entre eles. Na metanálise de subgrupos temos uma covariável categórica que divide os estudos em subgrupos, já em uma meta-regressão se define essa covariável como contínua, ou seja, pode-se dizer que a meta-regressão é uma extensão da metanálise de subgrupos.

Assim como outros problemas em estatística as inferências em metanálise podem ser feitas sob enfoque clássico e bayesiano. O enfoque clássico parece ser o mais comum na literatura, enquanto a bibliografia para inferências bayesianas ainda é escassa. Em geral, os livros teóricos sobre metanálise apenas citam a abordagem bayesiana. Para metanálise sob enfoque clássico sugere-se a leitura de NUNES (1997) e RODRIGUES (2010).

A inferência bayesiana é um método alternativo à inferência clássica que permite incorporar informações a priori sobre os parâmetros do modelo. Ao contrário dos métodos clássicos, os métodos bayesianos consideram os parâmetros dos modelos como quantidades aleatórias atribuindo distribuições de probabilidade para eles (distribuições a priori e a posteriori), ou seja, os métodos bayesianos incorporam informações (alheias aos dados do experimento) sobre os parâmetros através de prioris. Estas informações são combinadas com as informações obtidas nos experimentos (dados da análise) através do teorema de Bayes e as inferências são baseadas nas distribuições a posteriori.

Em metanálise, onde um dos principais objetivos é estimar uma medida metanalítica, o enfoque bayesiano tem como princípio combinar aos estudos as informações externas, isto é, definir uma distribuição a priori para a medida metanalítica e para a variabilidade entre os estudos e incorporá-las à análise. Devido à dificuldade de encontrar um número suficiente de estudos adequados à metanálise, os métodos bayesianos também são sugeridos como uma possível solução para obtenção de estimativas combinadas mais confiáveis. Além de facilitar as interpretações dos resultados, os modelos bayesianos, através de níveis hierárquicos, apresentam uma estrutura mais natural que proporciona uma metodologia flexível para acomodar a complexidade dos modelos.

Já na metanálise de subgrupos a inferência bayesiana proporciona uma maior flexibilidade nas comparações dos subgrupos. A possibilidade de estimar um intervalo de credibilidade e de obter as distribuições de probabilidades dos parâmetros desconhecidos são estendidas para a diferença entre os subgrupos, ou seja, é possível obter a estimativa para o intervalo de credibilidade e a distribuição de probabilidade da diferença entre os subgrupos.

A presente monografia tem por principal objetivo apresentar a abordagem bayesiana para metanálise de subgrupos. Espera-se que este trabalho sirva como um guia básico para quem quiser entender e reproduzir a técnica de investigar e explicar a heterogeneidade na metanálise através de subgrupos de estudos utilizando o software WinBUGS.

O Capítulo 2 apresenta uma breve introdução à metanálise sob enfoque clássico. O Capítulo 3 considera a abordagem bayesiana apresentando analiticamente a solução do modelo de efeito fixo, modelo de efeitos aleatórios e modelo binomial. O Capítulo 4 explora a metanálise de subgrupos no contexto bayesiano. No Capítulo 5 ilustra-se a metodologia apresentada através de dados reais de estudos clínicos. As análises são realizadas utilizando o software WinBUGS, para o qual um passo a passo de como conduzir a análise é introduzido ainda no Capítulo 5. No Capítulo 6 apresentamos as considerações finais.

2. Metanálise

Metanálise é um procedimento estatístico que permite calcular quantitativamente uma medida comum entre várias pesquisas distintas, todavia relacionadas. Devido a uma crescente coleção de artigos publicados, houve um grande interesse dos pesquisadores em realizar essa síntese dos resultados, uma vez que podem ocorrer divergências das conclusões de trabalhos enfocando o mesmo tema. A explicação para esse aumento na publicação de estudos nas últimas três ou quatro décadas pode estar na atual explosão de informações pela qual passa o mundo todo e, em especial, o mundo científico e acadêmico.

O surgimento de uma análise específica para definir esse procedimento ocorreu ao mesmo tempo em que sua utilização ganhou espaço nas diversas áreas do conhecimento. O termo metanálise foi utilizado pela primeira vez, no sentido aqui adotado, por G.V. Glass, pesquisador da área de ciências sociais em 1976 com um artigo intitulado “Primary, secondary and meta-analysis of research”, na revista *Educational Research*. G.V. Glass definiu a metanálise como:

“a análise de uma grande coleção de resultados de análises provenientes de estudos individuais, tendo como propósito completar o que foi encontrado”.

Uma metanálise, então, é uma reflexão crítica sobre os resultados de estudos anteriores, ou seja, é uma análise de análises. Mas não basta que se analisem apenas qualitativamente os resultados de análises anteriores como numa revisão sistemática, pois uma nova análise estatística dos dados / resultados reunidos é indispensável para que o processo receba essa designação.

No entanto, a síntese de informações de dados coletados sob diferentes condições para produzir conclusões mais abrangentes não é recente. Antes mesmo de Glass as técnicas estatísticas foram utilizadas para combinar ou reunir dados já publicados ou utilizados em outros estudos sem, entretanto, ter um termo específico para definir o método utilizado.

Entre os anos de 1945 e 1970 já existiam artigos publicados sobre o tema de combinar resultados de estudos distintos, mas foi em meados de 1970, principalmente na área das ciências sociais, que houve um aumento no número de artigos publicados sobre metanálise. Na década de 80 surgiram os primeiros livros sobre este assunto. A partir de então, assim como houve um aumento na publicação de livros sobre este tema, o número de artigos publicados também teve um grande crescimento (Figura 1).

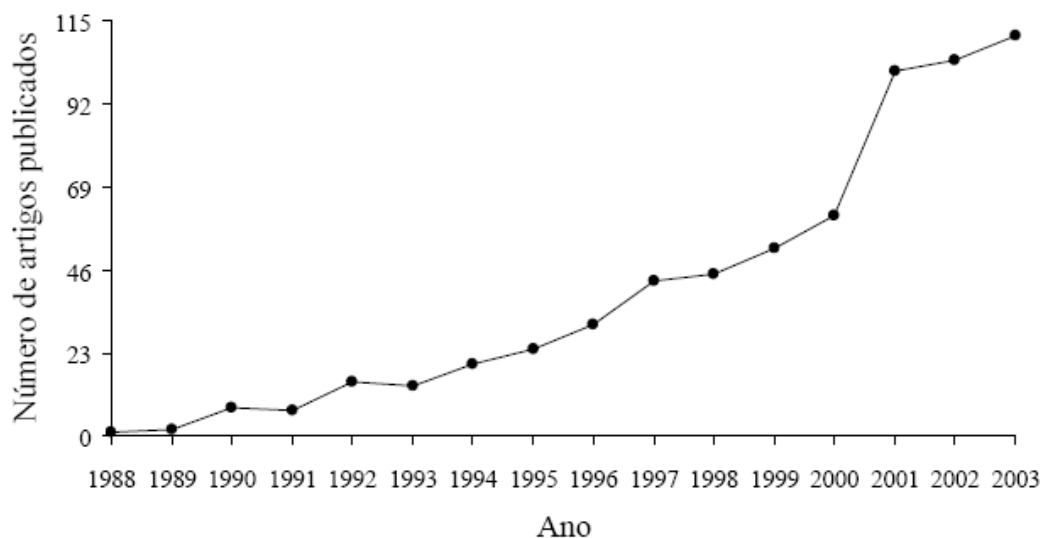


Figura 1 – Número de publicações sobre o tema metanálise na base de dados internacional CAB (GIANNOTTI, 2004).

O gráfico representado pela Figura 1 ilustra uma investigação feita através de trabalhos de ciências agrárias, zootécnicas, florestais, ambientais, biológicas e afins, indexados na base de dados CAB, usando as palavras-chave “meta-analysis” e “meta-analise”. Entre os anos de 1988 e 2003, a investigação mostra que o número de artigos em periódicos sobre esse tema aumentou no decorrer deste período. Observa-se que o número de artigos cresceu gradualmente ao passar dos anos, mas foi em 2001 que a metanálise ganhou maior espaço nas divulgações, tendo seu ápice em 2003, com 111 publicações.

2.1. Metodologia Estatística

Em uma metanálise há duas linhas de conduta: combinar resultados de testes de hipótese ou combinar estimativas. Neste trabalho serão exploradas apenas as técnicas para combinar estimativas, isto é, quando os estudos a serem combinados têm delineamentos e estruturas de resultados similares e fornecem estimativas para parâmetros tais como diferenças médias entre grupos de tratamento e de controle, coeficiente de correlação, razões entre os grupos tratamento e controle (por exemplo: razão de chances ou risco relativo). A partir deste momento estas estimativas serão denominadas medidas de efeito.

Na análise metanalítica os estudos selecionados na revisão sistemática são as unidades experimentais e os dados são as medidas de efeito e suas respectivas variâncias. Para a apresentação da metodologia estatística para metanálise considera-se uma coleção de J estudos independentes, cuja medida de efeito para o j -ésimo estudo será denotada por Y_j ($j = 1, 2, \dots, J$). Neste contexto de metanálise, o principal parâmetro de interesse é o tamanho médio do efeito global, μ , também chamado de medida metanalítica, que sintetiza os resultados dos J estudos envolvidos.

De posse das estimativas a serem sintetizadas, as principais etapas para implementar uma metanálise são:

- Verificar a existência ou não do viés de publicação;
- Testar a homogeneidade entre os estudos;
- Modelar a variação e adotar um modelo para a análise;
- Obter uma estimativa comum.

2.1.1. Viés de Publicação

O viés de publicação é uma consequência da prática de muitos periódicos médicos aceitarem mais facilmente para publicação os estudos que mostraram efeitos significativos, fato que dificulta aos pesquisadores o acesso a estes estudos. Consequentemente, os resultados da metanálise tendem a trazer medidas superestimadas do efeito do tratamento em estudo. Este viés pode ser detectado pelo “Funnel Plot” (Figura 2), uma ferramenta simples e bastante utilizada que avalia a dispersão dos efeitos estimados (eixo das ordenadas) contra o respectivo peso de cada estudo (eixo das abscissas).

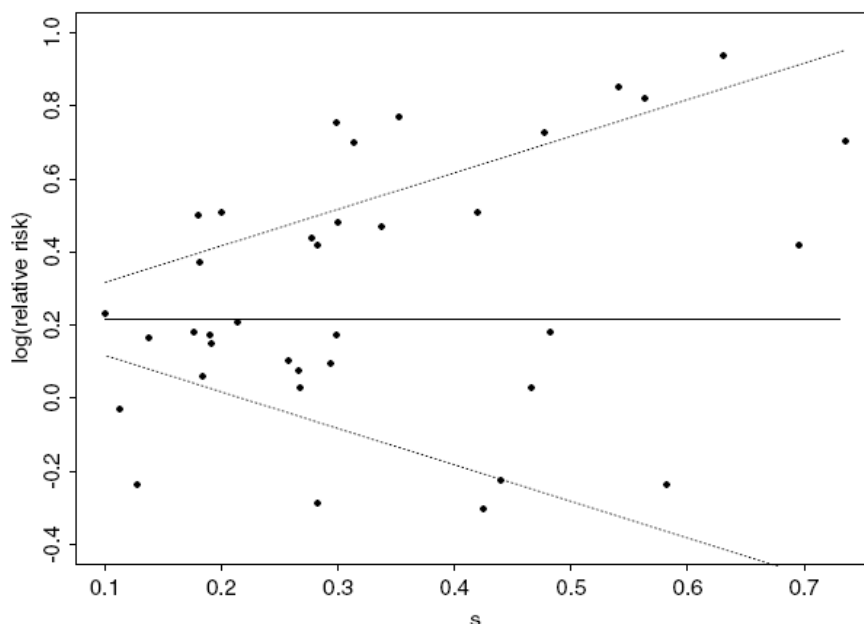


Figura 2 – “Funnel Plot”

Tal dispositivo baseia-se no fato de estimativas mais precisas estarem relacionadas a amostras de tamanho grande, assim, resultados de estudos pequenos serão plotados na parte esquerda do gráfico. Na ausência de viés a dispersão dos pontos será semelhante a uma pirâmide simétrica. Se existir uma forma assimétrica no gráfico poderá haver viés de publicação dos estudos selecionados.

2.1.2. Teste de Homogeneidade

Uma das questões mais importantes em metanálise é a verificação da heterogeneidade. Alguns autores citam que a heterogeneidade pode ter origem nas diferenças entre protocolos empregados nas definições de tratamentos, no planejamento do estudo, nas variações entre os tratamentos ou na variabilidade demográfica das populações sob estudo. O grupo Cochrane (HIGGINS, 2010) define basicamente três tipos de heterogeneidade:

- a) Heterogeneidade Estatística (variação nos resultados dos desfechos).
- b) Heterogeneidade Metodológica (variações nos desenhos de estudo).
- c) Heterogeneidade Clínica (diferenças clínicas entre os estudos)

A heterogeneidade estatística pode ser causada pela escolha errada da medida de efeito do tratamento ou pela existência de heterogeneidade metodológica ou clínica. Estas últimas podem ser constatadas pela avaliação das características dos estudos e da validade interna. Já a identificação da heterogeneidade estatística pode ser feita de duas outras formas: através da inspeção visual dos gráficos da metanálise (semelhança entre os resultados e sobreposição dos intervalos) ou pela aplicação de testes estatísticos.

Os testes estatísticos de heterogeneidade são usados para determinar se a variabilidade observada entre os resultados dos estudos (medidas de efeito) é ou não maior que o esperado devido ao acaso.

Esta suposição pode ser testada pela hipótese de que pelo menos uma estimativa difere das demais através de tabelas 2x2 aplicando-se o teste Qui-Quadrado de heterogeneidade ou quantificada pela estatística Q proposta por Cochran (1954):

$$Q = \sum_{j=1}^J w_j (Y_j - \hat{\mu})^2$$

onde $\hat{\mu}$ é a estimativa para a medida metanalítica, o peso w_j é dado pelo inverso da variância da medida do j-ésimo estudo e $Q \sim \chi_{j-1}^2$.

Se o resultado for significativo a variação nas estimativas entre os estudos é maior do que aquela esperada pelo acaso, ou seja, rejeita-se a hipótese nula de que as estimativas não diferem entre si e conclui-se que há heterogeneidade significativa entre os estudos incluídos na metanálise. Quando os estudos diferem somente em decorrência do erro amostral (o verdadeiro efeito é o mesmo em cada um dos estudos) diz-se que as amostras são homogêneas.

Higgins e Thompson propuseram a estatística I^2 que é uma alteração na estatística Q de Cochran. A estatística I^2 é uma forma direta de mensurar a heterogeneidade:

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

A estatística de Higgins e Thompson pode variar de valores negativos até 100%. Quando o valor é negativo ela é considerada igual a zero e indica homogeneidade.

2.1.3. Modelos Metanalíticos

Verificada a existência ou não de vício de publicação e concluído o teste de homogeneidade, a etapa seguinte segue em modelar a variação e adotar um modelo para a análise. São utilizados essencialmente dois tipos de modelos em metanálise: os modelos de efeito fixo e os modelos de efeitos aleatórios. Os modelos de efeito fixo assumem a existência de um único efeito de tratamento comum a todos os estudos, pressupondo a existência de homogeneidade entre os estudos. Já os modelos aleatórios assumem que os estudos são heterogêneos entre si, havendo não apenas a variação dentro de cada estudo, mas também a variação entre os estudos. Existem ainda outras técnicas de modelagem utilizadas em metanálise como, por exemplo, metanálise em subgrupos e meta-regressão. Ambas as técnicas são importantes formas de explorar a heterogeneidade.

Apesar da existência de diversos modelos, não há uma regra para a escolha de qual modelo adotar. No entanto, é preciso levar em consideração o viés de publicação e os resultados obtidos no teste de homogeneidade na execução do modelo metanalítico. Quando são identificadas heterogeneidades no efeito do tratamento a literatura sugere as seguintes abordagens (Figura 3):

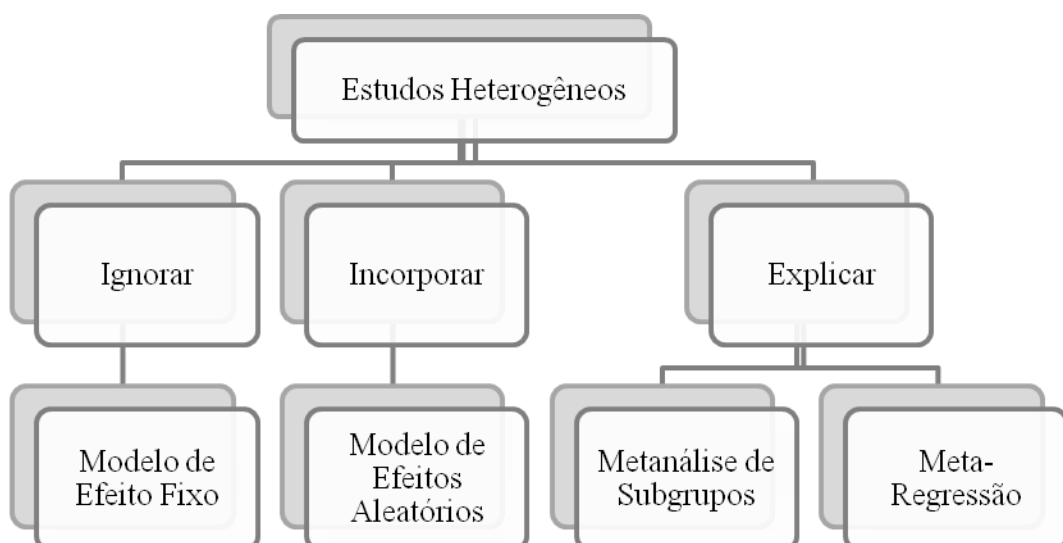


Figura 3 – Fluxograma de efeito do tratamento heterogêneo (HIGGINS, 2010).

Ignorar: é o mesmo que usar o modelo de efeito fixo, no qual a variabilidade entre os estudos é considerada nula.

Incorporar: dentre outras opções de modelos para incorporar a variabilidade entre os estudos na metanálise, uma delas é usar o modelo de efeitos aleatórios que considera vários possíveis valores reais para a medida de efeito que está sendo estudada, ou seja, para cada estudo é estimado seu real valor.

Explicar: há dois métodos de investigar e explicar a heterogeneidade: a metanálise de subgrupos, a qual divide os estudos em grupos; e a meta-regressão, que relaciona o tamanho do efeito às características do estudo.

A metanálise de subgrupos é um método de segmentação (distinção de grupos de estudos) de tal modo que exista grande homogeneidade dentro de cada grupo e heterogeneidade entre eles. Já a meta-regressão é utilizada para verificar se algum fator específico está influenciando os resultados, ou seja, é uma análise estatística que relaciona o tamanho do efeito aos possíveis fatores influentes.

Como já foi dito, existem diversas outras técnicas que podem ser utilizadas na aplicação de uma metanálise, mas este trabalho não tem como objetivo ilustrar todos os modelos de análise nem as demais considerações do enfoque clássico. Espera-se apenas situar o leitor neste contexto. No entanto, é possível encontrar em SUTTON (2000) e em LEANDRO (2005) estes e outros modelos de análise.

2.2. Propósitos e Problemas da Metanálise

O objetivo que se espera alcançar na condução da metanálise é a obtenção de uma resposta única para diversos estudos distintos. Os métodos estatísticos empregados asseguram a obtenção dessa resposta e de um maior poder estatístico, uma vez que há um aumento do número de observações. Existe ainda a possibilidade de examinar a variabilidade entre os estudos, podendo-se realizar uma análise de subgrupo, por exemplo, e ainda responder questões que não foram atribuídas de início aos estudos individuais.

Contudo, apesar da metanálise ser uma solução bastante interessante em diversas situações, ainda há muitas controvérsias quanto a sua utilização. O procedimento sofre críticas e há alguns problemas quanto ao seu emprego, principalmente em relação à natureza diversa dos estudos a serem sintetizados e ao alcance da revisão de literatura dos artigos a serem incluídos na análise. GIANNOTTI (2004) cita Houwelingen (1997) e Der Simonian & Laird (1986):

“Houwelingen (1997) se refere a este procedimento como “um pesadelo e uma solução humana pobre para o problema de analisar medidas resumidas de publicações relacionadas”, defendendo a situação ideal de ter acesso aos dados originais. Mas admite a dificuldade de analisar e de acessar as informações originais de todas as pesquisas, apoiando desta maneira, a ideia de combinar evidências provenientes de origens distintas, modelando, necessariamente, a variância existente entre os estudos.”

“Der Simonian & Laird (1986), menos críticos quanto ao uso deste procedimento, mas preocupados com as naturezas diversas dos diferentes estudos tanto em termos de delineamento como dos métodos empregados na realização de cada um deles, propõem um método para incorporar a variância entre os estudos na análise.”

Embora os estudos a serem combinados envolvam o mesmo assunto, muitas vezes há diferenças entre eles (há heterogeneidade entre os estudos), sendo este um dos principais problemas na metanálise. A solução aceita para resolver essa questão foi incorporar na análise a variabilidade existente entre os estudos.

Outros problemas incidentes quanto à formulação de uma metanálise são: a seleção dos estudos a ser incorporada na análise, a correlação existente entre as estimativas a serem combinadas e o viés de publicação, compreendendo a dificuldade de acesso a todos os artigos do assunto. O viés de publicação e a heterogeneidade das estimativas podem ser considerados os principais problemas presentes em uma metanálise. Há uma concordância entre os usuários da metanálise que quanto mais abrangente for a revisão de literatura sobre o tema em questão, menor será o vício de publicação.

3. Metanálise Bayesiana

O enfoque bayesiano na metanálise é uma técnica recente que ainda esta sendo explorada, mas já é possível encontrar na literatura diversas razões que sobrepõem esta ao enfoque clássico. Existem três vantagens básicas para a preferência de uma análise bayesiana: a possibilidade de considerar o conhecimento prévio, a flexibilidade da modelagem e a naturalidade da interpretação dos resultados. No contexto de metanálise, quando o número de estudos selecionados na revisão sistemática é pequeno, têm-se dificuldades de estimar as medidas de efeito metanalíticas através da teoria clássica, pois esta depende de pressupostos assintóticos. Nestes casos, a metanálise bayesiana também é sugerida como uma possível solução para obtenção de estimativas combinadas mais confiáveis (SANDERS, 2009).

Este capítulo tem como objetivo apresentar ao leitor o contexto bayesiano para metanálise. Na primeira seção é visto uma breve revisão sobre metodologia bayesiana e sua relação com a metanálise. Na segunda e terceira seção o foco segue em ilustrar sob enfoque bayesiano a metodologia de solução dos modelos de efeito fixo e efeitos aleatórios. E na quarta seção é delineada uma versão binomial bayesiana para o modelo de efeito fixo e para o modelo de efeitos aleatórios.

3.1. Estatística Bayesiana

Os métodos bayesianos são técnicas alternativas aos métodos clássicos de inferência. Até o início do século XX, a teoria de Bayes ainda era ignorada por muitos estatísticos, somente a partir da segunda metade do século XX com o surgimento de recursos computacionais estes trabalhos ganharam um maior espaço na pesquisa científica.

Thomas Bayes descreveu uma técnica para estimar a probabilidade de um evento ocorrer sob uma determinada circunstância, usando uma estimativa “a priori” da probabilidade de sua ocorrência. Em outras palavras, enquanto o método clássico da máxima verossimilhança utiliza somente a informação estabelecida pelos dados e considera os parâmetros de um modelo como constantes desconhecidas, o método bayesiano considera o conhecimento do pesquisador através de uma distribuição de probabilidade, na qual o parâmetro é uma variável aleatória que segue esta distribuição.

A ideia da inferência bayesiana é combinar a informação a priori com a informação proveniente dos dados amostrais, ou seja, combinar a distribuição a priori e a função de verossimilhança. Esta combinação é feita através do “Teorema de Bayes”, originando a distribuição “a posteriori”.

Uma breve comparação entre Inferência Clássica e Inferência Bayesiana é apresentada na Tabela 1:

Tabela 1 – Comparação entre inferência clássica e inferência bayesiana (ZIEGELMANN).

Inferência Clássica	Inferência Bayesiana
O parâmetro desconhecido é considerado uma constante fixa.	O parâmetro desconhecido é considerado uma variável aleatória que segue uma distribuição a priori.
É considerada somente a informação amostral (através da verossimilhança).	Podem-se considerar, na priori, informações de estudos anteriores, conhecimento pessoal, etc.
Não se pode falar em probabilidade para as estimativas dos intervalos de confiança.	Pode-se falar em probabilidade para as estimativas dos intervalos de credibilidade.

Sendo assim, podemos resumir a estatística bayesiana como um processo de diminuição de incerteza sobre o desconhecido que se baseia em dados estatísticos e em evidências prévias.

3.1.1. Distribuição a Priori

Na abordagem bayesiana é necessário especificar uma distribuição a priori para todos os parâmetros desconhecidos do modelo. No contexto de metanálise um destes parâmetros é a medida metanalítica que, neste trabalho, será denotada por μ . A ideia é representar o conhecimento prévio que se tenha sobre μ através de uma distribuição de probabilidade $\pi(\mu)$.

De maneira geral a distribuição a priori, $\pi(\mu)$, é o fator que diferencia os resultados entre a abordagem clássica da abordagem bayesiana. De fato, é o principal alvo de críticas para muitos estatísticos clássicos que alegam que a informação a priori é um processo arbitrário e subjetivo, já que duas análises com diferentes prioris podem ter diferentes conclusões sobre um mesmo parâmetro desconhecido. No entanto, estatísticos bayesianos argumentam que a informação a priori é realmente subjetiva, porém não é arbitrária, ou seja, diferentes graus de incerteza não impedem que duas análises perante os mesmos parâmetros tenham a mesma evidência final (OLIVEIRA, 2009). Além disso, existe subjetividade na inferência clássica também, pois dois estatísticos clássicos podem analisar um mesmo banco de dados e com o objetivo de rodar uma regressão obter dois modelos diferentes dependendo das variáveis consideradas.

Formalizando, a distribuição a priori pode ser determinada utilizando-se o conhecimento já disponível sobre o parâmetro em questão, através da opinião de um ou mais especialistas ou de estudos anteriores. Em alguns casos, onde não há qualquer conhecimento sobre este parâmetro ou a veracidade de tal é duvidosa, uma priori não

informativa pode ser considerada e as estimativas obtidas a partir da posteriori serão baseadas apenas nas informações dos dados através da função de verossimilhança.

A priori não informativa dependerá do parâmetro estudado e poderá muitas vezes não caracterizar uma distribuição de probabilidade. Chama-se de Priori Própria a distribuição cuja densidade integra um nos limites do espaço paramétrico. No caso da integral ser igual a uma constante c ($c \neq 1$) a priori é chamada de não normalizada, neste caso basta multiplicar a função por $1/c$ para obter uma priori própria, mas se a integral for infinita a priori é chamada de Imprópria. Um conceito também muito utilizado é o de priori conjugada, a qual tem a propriedade de conjugar-se com a função de verossimilhança resultando em uma posteriori da mesma família da distribuição a priori. A Priori conjugada é sempre própria e dependendo dos hiperparâmetros (parâmetros da distribuição a priori) podem ser não informativas (ZIEGELMANN).

Neste trabalho será visto, por exemplo, que uma distribuição normal caracteriza-se como não informativa se for estabelecido um valor muito grande para a variância ou, equivalentemente, um valor muito pequeno para a precisão (inverso da variância). Mais informações sobre a distribuição a priori podem ser encontradas em MAZIN (2009).

Em metanálise, quando realizada a primeira revisão sistemática, é comum a utilização de uma priori conjugada e não informativa, assim como em vários outros contextos. No entanto, quando novos estudos são encontrados, o aspecto dinâmico do enfoque bayesiano é utilizar esta primeira metanálise como uma priori informativa na realização de uma segunda metanálise, ao invés de realizar novamente a primeira metanálise com os novos dados, como é feito no enfoque clássico.

3.1.2. Distribuição a Posteriori

A posteriori, que será denotada neste trabalho por $\pi(\mu|y)$, é uma distribuição de probabilidade para o parâmetro desconhecido μ , ou ainda, é a descrição da incerteza sobre μ depois da amostra ter sido observada. É a partir dela que são feitas as inferências sobre os parâmetros e suas devidas interpretações. A posteriori é uma combinação entre a priori e a verossimilhança, obtida matematicamente através do Teorema de Bayes:

$$\pi(\mu|y) = \frac{L(\mu|y)\pi(\mu)}{f(y)},$$

onde y é o vetor de dados observados, $L(\mu|y)$ é a função de verossimilhança de μ associada à observação da parte amostral y e $f(y) = \int \pi(\mu)L(\mu|y)d\mu$ é um valor constante em relação à μ . Em muitos casos $f(y)$ não pode ser obtido analiticamente e um recurso comumente utilizado para determinar a distribuição a posteriori é o da proporcionalidade. Já que $f(y)$ não depende de μ pode-se estabelecer:

$$\pi(\mu|y) \propto L(\mu|y)\pi(\mu).$$

Se a proporcionalidade permite identificar o núcleo de alguma distribuição de probabilidade já conhecida é possível saber a distribuição da posteriori sem se calcular $f(y)$. Tal que, núcleo é a expressão resultante da retirada de todas as constantes em relação à μ da função de probabilidade.

3.1.3. Estimação Pontual

Na inferência bayesiana a ideia é apresentar a distribuição a posteriori como o resultado das análises. No entanto, muitas vezes o que se deseja é apenas uma resposta resumo assim como uma estimativa pontual. Sendo assim, nada mais natural que usar medidas resumo da distribuição a posteriori, tais como a média, a moda e a mediana.

Dentre os estimadores pontuais mais comuns destacam-se a média e a moda. A moda da posteriori (ou as modas em distribuições bimodais, por exemplo), ou seja, o valor que maximiza a posteriori $\pi(\mu|y)$, é definida como o Estimador de Máxima Verossimilhança Generalizada de μ com respeito à priori $\pi(\mu)$. Já a média calculada em relação à distribuição a posteriori $\pi(\mu|y)$ é definida como o Estimador de Bayes a Posteriori de μ com respeito a priori $\pi(\mu)$.

Na literatura médica é muito comum o uso de metanálise em estudos clínicos, onde o interesse é comparar duas populações (dois tratamentos) em relação a alguma característica variável. Neste contexto, uma medida de efeito muito utilizada é o *Odds Ratio* (OR). Como será visto adiante, os dados necessários para a metanálise são o OR estimado e a variância de cada estudo, por isso será apresentado aqui a abordagem bayesiana de como estimar esta medida.

Considere J o número de estudos incluídos na metanálise, A o tratamento sob investigação e B o tratamento controle. Lembrando que as respostas ao tratamento ao qual foi submetido cada indivíduo são expressas por uma variável binária (exemplos: óbito ou sobrevivência, redução completa ou parcial do tamanho de um tumor, alívio ou não da dor, cura ou não da doença), onde denotaremos genericamente por na_j o número de indivíduos que foram submetidos ao tratamento A no estudo j e nb_j o número de indivíduos que foram submetidos ao tratamento B no estudo j . A Tabela 2 apresenta a notação utilizada para os resultados do j -ésimo estudo, tal que xa_j é o número de eventos no tratamento A e $(na_j - xa_j)$ é o número de não eventos no tratamento A , xb_j é o número de eventos no tratamento B e $(nb_j - xb_j)$ é o número de não eventos no tratamento B .

Tabela 2 – Notação para o j-ésimo estudo

	Evento	Não Evento	Total
Tratamento A	xa_j	$(na_j - xa_j)$	na_j
Tratamento B	xb_j	$(nb_j - xb_j)$	nb_j
Total	x_j	$(n_j - x_j)$	n_j

Por definição, a razão entre a probabilidade de o evento ocorrer entre os indivíduos do j-ésimo estudo submetidos ao tratamento A e a probabilidade do evento não ocorrer é o *odds* do tratamento A , dado por

$$Odds A_j = \frac{P_j(\text{evento}|\text{tratamento A})}{1 - P_j(\text{evento}|\text{tratamento A})} = \frac{xa_j / na_j}{(na_j - xa_j) / na_j} = \frac{xa_j}{(na_j - xa_j)},$$

e a razão entre a probabilidade de o evento ocorrer entre os indivíduos do j-ésimo estudo submetidos ao tratamento B e a probabilidade do evento não ocorrer é o *odds* do tratamento B , dado por

$$Odds B_j = \frac{P_j(\text{evento}|\text{tratamento B})}{1 - P_j(\text{evento}|\text{tratamento B})} = \frac{xb_j / nb_j}{(nb_j - xb_j) / nb_j} = \frac{xb_j}{(nb_j - xb_j)}.$$

Em estudos clínicos é muito comum querer comparar *odds* de dois tratamentos, originando o *Odds Ratio* (OR), ou seja, OR expressa quantas vezes o *odds* de um grupo equivale ao *odds* do outro grupo, variando de zero a infinito. Quando OR é igual a 1 indica que não existem diferenças entre os *odds* dos grupos, se $OR < 1$ o grupo 1 tem *odds* menor que o grupo 2 e se $OR > 1$ o grupo 2 tem *odds* menor que o grupo 1. Assim, o *Odds Ratio* associado ao j-ésimo estudo é dado por:

$$OR_j = \frac{P_j(\text{evento}|\text{tratamento A}) / [1 - P_j(\text{evento}|\text{tratamento A})]}{P_j(\text{evento}|\text{tratamento B}) / [1 - P_j(\text{evento}|\text{tratamento B})]} = \frac{Odds A_j}{Odds B_j}.$$

Para a estimação do OR sob contexto bayesiano, consideram-se duas amostras independentes de populações binomiais, ou seja, para um particular estudo j :

$$Xa_j \sim \text{Binomial}(na_j, pa_j)$$

$$Xb_j \sim \text{Binomial}(nb_j, pb_j),$$

onde Xa_j representa a variável número de eventos observados no tratamento A em uma amostra de tamanho na_j e pa_j é a probabilidade de eventos no tratamento A ;

Xb_j representa a variável número de eventos observados no tratamento B em uma amostra de tamanho nb_j e pb_j é a probabilidade de eventos no tratamento B . Nesse caso

$$OR_j = \frac{pa_j / (1 - pa_j)}{pb_j / (1 - pb_j)}.$$

Neste momento, o parâmetro desconhecido é o vetor (pa_j, pb_j) . Dado que as amostras são independentes é natural assumir prioris independentes, ou seja,

$$\pi(pa_j, pb_j) = \pi(pa_j)\pi(pb_j).$$

Sendo X uma variável com distribuição Binomial, então uma priori conjugada é dada pela distribuição Beta, ou seja, a família da distribuição Beta com parâmetros inteiros é conjugada natural à família Binomial. Logo, considerando prioris não informativas, ou seja, $pa_j \sim Beta(1,1)$ e $pb_j \sim Beta(1,1)$, as seguintes posteriores são derivadas:

$$(pa_j | xa_j) \sim Beta(1 + xa_j, na_j - xa_j + 1)$$

$$(pb_j | xb_j) \sim Beta(1 + xb_j, nb_j - xb_j + 1)$$

Com base nas posteriores acima é possível mostrar que a distribuição a posteriori para $\ln(OR_j)$ é aproximadamente $N(E[\ln OR_j], Var[\ln OR_j])$, onde

$$E(\ln OR_j) = \ln \left(\frac{(1 + xa_j - 0,5) \times (1 + xb_j - 0,5)}{(na_j - xa_j - 0,5) \times (nb_j - xb_j - 0,5)} \right) \propto \ln \left(\frac{(1 + xa_j) \times (1 + xb_j)}{(na_j - xa_j) \times (nb_j - xb_j)} \right)$$

e

$$Var(\ln OR_j) = \frac{1}{xa_j} + \frac{1}{na_j - xa_j} + \frac{1}{xb_j} + \frac{1}{nb_j - xb_j}.$$

Maiores detalhes sobre o cálculo destas posteriores podem ser encontrados em LEE (1989).

3.1.4. Estimação por Intervalo

Em inferência, as estimativas pontuais não apresentam a incerteza quanto ao valor estimado, mas os intervalos podem quantificar essa incerteza. Sendo μ o parâmetro desconhecido e, sob abordagem bayesiana, uma variável aleatória é natural associar probabilidades (a priori e a posteriori). Neste caso é possível determinar um intervalo onde

μ tenha determinada probabilidade de pertencer a ele. Este intervalo é chamado de Intervalo de Probabilidade a Posteriori ou Intervalo de Credibilidade.

Esta medida é similar ao intervalo de confiança gerado pelo método clássico, onde um intervalo com 95% de confiança significa que se o experimento for repetido cem vezes, aproximadamente 95 deles produzirão um intervalo que contém o verdadeiro e desconhecido valor do parâmetro estimado. Já o intervalo com 0,95 de credibilidade é um intervalo em que se estima que há uma probabilidade de 0,95 do verdadeiro valor do parâmetro estar contido neste intervalo.

Assim como as estimativas pontuais, a estimação do intervalo também será baseada na posteriori. Qualquer intervalo da posteriori $\pi(\mu|y)$ que tenha probabilidade $1 - \alpha$ é chamado de Intervalo de Credibilidade para μ com probabilidade a posteriori igual a $1 - \alpha$.

O intervalo de credibilidade (c_1, c_2) onde c_1 e c_2 são tais que

$$\int_{-\infty}^{c_1} \pi(\mu|y) d\mu = \int_{c_2}^{\infty} \pi(\mu|y) d\mu = \alpha / 2$$

é chamado de Intervalo de Credibilidade Central para μ com probabilidade a posteriori igual a $1 - \alpha$, ou seja, a área sob a curva da distribuição a posteriori entre os valores c_1 e c_2 define a probabilidade do verdadeiro valor do parâmetro estar contido neste intervalo.

3.1.5. Modelos Hierárquicos

Em diversas situações de pesquisa é comum que os dados investigados possuam estrutura de agrupamento hierárquica. Por exemplo, quando se deseja analisar a evolução clínica dos enfermos é natural questionar se a equipe médica e o hospital interferem nos resultados dos pacientes. Neste caso existe uma estrutura hierárquica de três níveis, onde os pacientes são as unidades do nível um, as equipes são as unidades do nível dois e os hospitais são as unidades do nível três.

Nesta situação, é bastante comum estruturar os modelos utilizando esta ideia natural de hierarquia dos parâmetros desconhecidos, ou seja, estrutura-se o problema através de um modelo hierárquico. A estrutura hierárquica aparece sempre que existem relações probabilísticas entre os parâmetros do modelo. “Modelos Hierárquicos, em linhas gerais, são modelos especificados em estágios, onde cada estágio possui um sub modelo. São muito úteis para dados que se apresentam agrupados em níveis hierárquicos onde cada estágio modelará as relações entre as variáveis naquele nível.” (LEOTTI, 2005).

No contexto metanalítico, essa estrutura hierárquica é particularmente relevante quando se considera o modelo de efeitos aleatórios, onde os resultados dos estudos são as

unidades do primeiro nível e as medidas metanalíticas são as unidades do segundo nível. Em BABAPULLE (2004) e em AFILADO (2008) é visto a aplicação destes modelos hierárquicos em metanálise.

3.2. Modelo de Efeito Fixo

O modelo de efeito fixo é recomendado quando não há heterogeneidade significativa entre os estudos, ou seja, existe variabilidade apenas dentro dos estudos e não entre eles. Assume-se que as diferenças entre os estudos são devidas apenas a variabilidade interna de cada um, sendo esta a variabilidade natural dos indivíduos ou erros de medição. Logo, modela-se um efeito fixo.

Seja μ o efeito comum entre todos os estudos, chamado de medida metanalítica, e ε_j o erro aleatório do estudo j , o modelo de efeito fixo é dado por:

$$Y_j = \mu + \varepsilon_j,$$

onde os erros aleatórios são supostos normalmente distribuídos com média zero e variância σ_j^2 , ou seja, $\varepsilon_j \sim N(0, \sigma_j^2)$. Lembrando que, uma característica dos modelos metanalíticos é que a variância do resíduo não é constante, como é tradicionalmente assumido nos modelos de regressão, ou seja, considera-se que a variabilidade natural dos indivíduos, ou mesmo erros de medições, é diferente entre as populações dos estudos. Mas admite-se que cada estudo possui uma medida σ_j^2 de variabilidade conhecida e obtida juntamente com a medida de efeito.

A descrição do modelo apresentado acima é independente da abordagem: clássica ou bayesiana. Visto que não há necessidade de uma priori para σ_j^2 , pois é suposto conhecido, o que diferencia a abordagem bayesiana é a priori para μ e a inferência para a posteriori de μ . No entanto, em ambos os métodos as medidas como *Odds Ratio* devem ser calculadas em escala logarítmica, pois segue que $Y_j \sim N(\mu, \sigma_j^2)$.

Para determinar a priori $\pi(\mu)$ utiliza-se o fato de que o modelo é normal com média μ desconhecida e variância σ_j^2 conhecida, isto é, a priori conjugada para μ neste modelo é normal. Logo, assume-se uma distribuição normal a priori para μ , $\mu \sim N(a, b^2)$ com a e b conhecidos, ou seja,

$$\pi(\mu) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi b^2)}} \exp\left[\frac{-(\mu - a)^2}{2b^2}\right].$$

A priori $\pi(\mu)$ deve ser combinada com a informação dos dados que é a verossimilhança, dada por:

$$L(\mu|y) = \left(\prod_{j=1}^J \frac{1}{\sqrt{(2\pi\sigma_j^2)}} \right) \exp \left[-\frac{1}{2} \sum_{j=1}^J \frac{(Y_j - \mu)^2}{\sigma_j^2} \right].$$

A combinação da priori $\pi(\mu)$ e da verossimilhança $L(\mu|y)$ é feita pelo teorema de Bayes (visto na subsecção 3.1.2), resultando na posteriori:

$$\begin{aligned} \pi(\mu|y) &= \left(\prod_{j=1}^J \frac{1}{\sqrt{(2\pi\sigma_j^2)}} \right) \exp \left[\sum_{j=1}^J \frac{-(Y_j - \mu)^2}{2\sigma_j^2} \right] \times \frac{1}{\sqrt{(2\pi b^2)}} \exp \left[\frac{-(\mu - a)^2}{2b^2} \right] \\ \pi(\mu|y) &\propto \exp \left[\sum_{j=1}^J \frac{-(Y_j - \mu)^2}{2\sigma_j^2} \right] \times \exp \left[\frac{-(\mu - a)^2}{2b^2} \right] \\ \pi(\mu|y) &\propto \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\sum_{j=1}^J \frac{1}{\sigma_j^2} - \frac{1}{b^2} \right) \left(\mu - \frac{\sum_{j=1}^J \frac{Y_j}{\sigma_j^2} + \frac{a}{b^2}}{\sum_{j=1}^J \frac{1}{\sigma_j^2} - \frac{1}{b^2}} \right)^2 \right] \end{aligned}$$

Utilizando o critério da proporcionalidade verifica-se que a posteriori para μ também segue uma distribuição normal, ou seja,

$$(\mu|y) \sim N \left(\frac{\sum_{j=1}^J \frac{Y_j}{\sigma_j^2} + \frac{a}{b^2}}{\sum_{j=1}^J \frac{1}{\sigma_j^2} - \frac{1}{b^2}}, \frac{1}{\sum_{j=1}^J \frac{1}{\sigma_j^2} - \frac{1}{b^2}} \right).$$

Sabendo-se que em uma distribuição normal a moda, a mediana e a média são iguais, o estimador de Bayes para μ pode ser definido como a média da posteriori, dado por:

$$\hat{\mu}_{bayes} = \frac{\sum_{j=1}^J \frac{Y_j}{\sigma_j^2} + \frac{a}{b^2}}{\sum_{j=1}^J \frac{1}{\sigma_j^2} - \frac{1}{b^2}}$$

Já se sabe que uma distribuição a priori não informativa é aquela que apresenta pouca informação sobre o parâmetro desconhecido. No caso de priori normal verifica-se que isto acontece se b for muito grande. Logo, pode ser demonstrado que quando b tendendo ao infinito, o estimador de Bayes para μ torna-se próximo ao estimador de máxima verossimilhança, ou seja, considerando uma priori não informativa o estimador de Bayes será o mesmo estimador clássico (MARTINEZ, 2009).

No Anexo 3 o leitor pode encontrar um exemplo de programação no WinBUGS para o modelo de efeito fixo.

3.3. Modelo de Efeitos Aleatórios

Muitas vezes os estudos incluídos na metanálise não são suficientemente iguais, diferenças no planejamento são motivos suficientes para que haja variabilidade entre eles. Por exemplo, mesmo que duas pesquisas abordem o mesmo assunto, sobre o mesmo desfecho e em uma mesma população, elas não serão iguais o suficiente se em uma o tratamento foi feito com uma dose de certo medicamento e na outra com duas doses do mesmo medicamento. Estas razões para que os estudos não sejam idênticos devem ser consideradas e uma alternativa é a utilização de um modelo de efeitos aleatórios, o qual analisa os estudos observados como se retirados de diferentes populações. O modelo aleatório considera não apenas a variação dentro de cada estudo, mas também a variação entre os estudos, ou seja, ele considera que os efeitos dos estudos não são iguais, mas podem ser conectados através de uma distribuição de probabilidade. Logo, a medida metanalítica será uma variável aleatoriamente.

Seja μ a medida metanalítica, ε_j o erro aleatório do estudo j e ξ_j o efeito aleatório do estudo j , o modelo de efeitos aleatórios é dado por:

$$Y_j = \mu + \xi_j + \varepsilon_j$$

onde o erro aleatório e o efeito aleatório são supostos independentes e normalmente distribuídos, isto é, $\varepsilon_j \sim N(0, \sigma_j^2)$ com variância conhecida e $\xi_j \sim Normal(0, \tau^2)$ com variância desconhecida. Ao considerarmos ε_j e ξ_j independentes teremos que $Y_j \sim N(\mu, \sigma_j^2 + \tau^2)$, onde τ^2 representa a variabilidade entre os estudos e quantifica a heterogeneidade na metanálise.

A descrição do modelo de efeitos aleatórios apresentado acima é comum tanto para a abordagem clássica como para a bayesiana. No entanto, no enfoque bayesiano a ideia segue como citado no modelo de efeito fixo: atribui-se prioris para os parâmetros desconhecidos, mas agora consideraremos um modelo hierárquico.

Seja $\mu_j = \mu + \xi_j$, ou seja, $Y_j = \mu_j + \varepsilon_j$. O modelo de efeitos aleatórios visto acima pode ser descrito na forma de modelo hierárquico por:

Estágio 1: $Y_j \sim N(\mu_j, \sigma_j^2)$

Estágio 2: $\mu_j \sim N(\mu, \tau^2) \rightarrow$ Priori

Estágio 3: $\begin{cases} \mu \sim N(a, b) \\ \tau^{-2} \sim \text{Gamma}(c, d) \end{cases} \rightarrow$ Hiperprioris

Seja $\theta = (\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_j)$ o vetor de efeitos aleatórios e $\sigma^2 = (\sigma_1^2, \sigma_2^2, \dots, \sigma_j^2)$ o vetor de variâncias conhecidas. O estágio 1 modela a variabilidade dentro dos estudos através de uma distribuição normal para Y_j com parâmetros desconhecidos θ . Na estrutura hierárquica a priori para θ é definida no estágio 2, ou seja, supõe-se distribuição a priori normal. Desta forma a função de verossimilhança de θ é dada por

$$L(\theta) = \left(\prod_{j=1}^J \frac{1}{\sqrt{2\pi(\sigma_j^2)}} \right) \exp \left[\sum_{j=1}^J \frac{-(Y_j - \mu_j)^2}{2(\sigma_j^2)} \right]$$

$$L(\theta) \propto \exp \left[\sum_{j=1}^J \frac{-(Y_j - \mu_j)^2}{2(\sigma_j^2)} \right],$$

e supondo $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_j$ independentes, a distribuição conjunta a priori para θ é

$$\pi(\theta | \mu, \tau^2) = \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi\tau^2}} \right)^J \exp \left[- \sum_{j=1}^J \frac{(\mu_j - \mu)^2}{2\tau^2} \right].$$

Aplicando o teorema de Bayes demonstra-se que a posteriori condicional de θ (condicionada em μ e τ^2) é dada por:

$$\pi(\theta | y, \mu, \tau^2) \propto L(\theta) \times \pi(\theta | \mu, \tau^2)$$

$$\pi(\theta | y, \mu, \tau^2) \propto \exp \left[\sum_{j=1}^J \frac{-(Y_j - \mu_j)^2}{2(\sigma_j^2)} \right] \times \exp \left[- \sum_{j=1}^J \frac{(\mu_j - \mu)^2}{2\tau^2} \right]$$

Com alguma álgebra é possível mostrar que a expressão acima é núcleo de uma distribuição normal. Logo, pelo critério da proporcionalidade:

$$\mu_j | y, \mu, \tau^2 \sim N \left(\frac{\tau^2 Y_j + \sigma_j^2 \mu}{\sigma_j^2 + \tau^2}, \frac{\sigma_j^2 \tau^2}{\tau^2 + \sigma_j^2} \right).$$

Lembrando que o estimador de Bayes é a média da posteriori verifica-se, então, que uma estimativa pontual para μ_j ($j = 1, 2, \dots, J$) é dado pela média ponderada:

$$\hat{\mu}_{j_bayes} = \frac{\tau^2 Y_j + \sigma_j^2 \mu}{\sigma_j^2 + \tau^2}.$$

Note, na expressão acima, que caso $\tau^2 = 0$ a estimativa de Bayes para μ_j será μ para todo $j = 1, 2, \dots, J$, ou seja, é a situação de homogeneidade do modelo de efeito fixo. Note ainda que a estimativa de μ_j depende dos parâmetros desconhecidos μ e τ^2 .

O estágio 2 modela a variabilidade entre os estudos através de uma distribuição normal para θ com parâmetros desconhecidos μ e τ^2 . Na estrutura hierárquica a priori do estágio 1 é agora a verossimilhança do estágio 2 e a priori do estágio 2 (hiperpriori) é modelada no estágio 3. Então, a função verossimilhança de (μ, τ^2) é

$$L(\mu, \tau^2) = \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi\tau^2}} \right)^J \exp \left[- \sum_{j=1}^J \frac{(\mu_j - \mu)^2}{2\tau^2} \right]$$

e, supondo μ e τ^2 independentes, a distribuição conjunta a priori para (μ, τ^2) é

$$\pi(\mu, \tau^2) = \pi(\mu) \times \pi(\tau^2)$$

$$\pi(\mu, \tau^2) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi b^2)}} \exp \left[- \frac{(\mu - a)^2}{2b^2} \right] \times \frac{d^c}{\Gamma(c)} \left(\frac{1}{\tau^2} \right)^{c-1} \exp \left\{ -d \frac{1}{\tau^2} \right\}.$$

Aplicando o teorema de Bayes e condicionando em τ^2 encontra-se que

$$\begin{aligned} \pi(\mu | \tau^2, y) &\propto \exp \left[\sum_{j=1}^J \frac{-(Y_j - \mu)^2}{2(\sigma_j^2 + \tau^2)} \right] \times \exp \left[- \frac{(\mu - a)^2}{2b^2} \right] \\ \pi(\mu | \tau^2, y) &\propto \exp \left\{ - \frac{1}{2} \left[\mu^2 \left(\frac{1}{b^2} + \frac{J}{\sum_{j=1}^J (\sigma_j^2 + \tau^2)} \right) - 2\mu \left(\frac{\sum_{j=1}^J Y_j}{\sum_{j=1}^J (\sigma_j^2 + \tau^2)} + \frac{a}{b^2} \right) \right] \right\} \end{aligned}$$

e pelo critério da proporcionalidade

$$\mu | \tau^2, y \sim N \left(\frac{\frac{\sum_{j=1}^J Y_j}{\sum_{j=1}^J (\sigma_j^2 + \tau^2)} + \frac{a}{b^2}}{\frac{J}{\sum_{j=1}^J (\sigma_j^2 + \tau^2)} + \frac{1}{b^2}}, \frac{1}{\frac{J}{\sum_{j=1}^J (\sigma_j^2 + \tau^2)} + \frac{1}{b^2}}} \right).$$

Logo, o estimador de Bayes para μ será

$$\hat{\mu}_{bayes} = \frac{\frac{\sum_{j=1}^J Y_j}{\sum_{j=1}^J (\sigma_j^2 + \tau^2)} + \frac{a}{b^2}}{\frac{J}{\sum_{j=1}^J (\sigma_j^2 + \tau^2)} + \frac{1}{b^2}}.$$

Neste caso também podemos notar que ao considerar uma priori não informativa, quando b é grande, o estimador de Bayes torna-se igual ao estimador de máxima verossimilhança para modelos de efeitos aleatórios (MARTINEZ, 2009), e quando $\tau^2 = 0$ o estimador torna-se o mesmo obtido para modelos bayesianos de efeito fixo.

Agora, aplicando o teorema de Bayes e condicionando em μ encontra-se que

$$\pi(\tau^{-2} | \theta, \mu, y) \propto \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi\tau^2}} \right)^J \exp \left[- \sum_{j=1}^J \frac{(\mu_j - \mu)^2}{2\tau^2} \right] \frac{d^c}{\Gamma(c)} \left(\frac{1}{\tau^2} \right)^{c-1} \exp \left\{ -d \frac{1}{\tau^2} \right\}$$

$$\pi(\tau^{-2} | \theta, \mu, y) \propto (\tau^{-2})^{J/2} (\tau^{-2})^{(c-1)} \exp \left[- \sum_{j=1}^J \frac{(\mu_j - \mu)^2}{2\tau^2} - d \frac{1}{\tau^2} \right]$$

e pelo critério da proporcionalidade:

$$(\tau^{-2} | \sigma^2, \mu, y) \sim \text{Gamma} \left(c + \frac{J}{2}, \sum_{j=1}^J \frac{(\mu_j - \mu)^2}{2} + d \right).$$

Resumindo, os parâmetros desconhecidos do modelo são $\theta = (\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_J)$, μ e τ^2 . Mostrou-se que

$$\begin{aligned} (\mu_j | \mu, \tau^2, y) &\sim N \left(\frac{\tau^2 Y_j + \sigma_j^2 \mu}{\sigma_j^2 + \tau^2}, \frac{\sigma_j^2 \tau^2}{\tau^2 + \sigma_j^2} \right) \\ (\mu | \theta, \tau^2, y) &\sim N \left(\frac{\frac{\sum_{j=1}^J Y_j}{\sum_{j=1}^J (\sigma_j^2 + \tau^2)} + \frac{a}{b^2}}{\frac{J}{\sum_{j=1}^J (\sigma_j^2 + \tau^2)} + \frac{1}{b^2}}, \frac{1}{\frac{J}{\sum_{j=1}^J (\sigma_j^2 + \tau^2)} + \frac{1}{b^2}} \right) \\ (\tau^{-2} | \mu, \theta, y) &\sim \text{Gamma} \left(c + \frac{J}{2}, \sum_{j=1}^J \frac{(\mu_j - \mu)^2}{2} + d \right) \end{aligned}$$

As posteriores marginais para μ_j ($j=1,2,\dots,J$), μ e τ^2 não são analiticamente deriváveis e, por esse motivo, utiliza-se as posteriores condicionais acima através do amostrador de Gibbs para fazer inferência para os parâmetros. *Gibbs Sampling* é um caso particular de MCMC (*Markov Chain Monte Carlo*) que são métodos de simulação úteis para amostragem de posteriores desconhecidas. No caso do modelo de efeitos aleatórios, a posteriori conjunta de interesse $\pi(\mu, \theta, \tau^2)$ é desconhecida. O *Gibbs Sampling* permite amostras destas posteriores através de amostragem das posteriores condicionais completas conhecidas $(\mu_j|y, \mu, \sigma^2, \tau^2)$, $(\mu|\tau^2, \sigma^2, \theta, y)$ e $(\tau^2|\sigma^2, \mu, \theta, y)$. Uma descrição sobre *Gibbs Sampling* e MCMC fogem do escopo deste trabalho. Refere-se GILKS (1996) para o leitor que desejar se aprofundar do assunto. Porém, este trabalho está estruturado de modo que o leitor não precisa deste aprofundamento para continuar a leitura.

No Anexo 4 o leitor pode encontrar um exemplo de programação no WinBUGS para o modelo de efeitos aleatórios.

3.4. Modelo Binomial

Até o momento foi visto uma metodologia padrão em metanálise, onde os modelos de efeito fixo e de efeitos aleatórios, vistos nas seções anteriores, têm como característica a modelagem direta da medida de efeito. No entanto, há muitas publicações recentes, como em SMITH (1995) e ZIEGELMANN (2010), que destacam outros possíveis modelos de efeito fixo e de efeitos aleatórios. Nos casos em que a medida de efeito é o *Odds Ratio* tem sido comum na literatura modelar o número de eventos nos grupos tratado e não tratado, ao invés da medida de efeito, utilizando um modelo binomial que será descrito nesta seção.

3.4.1. Modelo Binomial com Efeito Fixo

O modelo binomial para efeito fixo pode ser escrito da forma:

$$r_j^c \sim \text{Binomial}(p_j^c, n_j^c)$$

$$r_j^t \sim \text{Binomial}(p_j^t, n_j^t)$$

$$\log \text{it}(p_j^c) = \mu_j$$

$$\log \text{it}(p_j^t) = \mu_j + \delta$$

Seja r_j^c e r_j^t independentes, onde

r_j^c é número de eventos no tratamento controle do estudo j ;

n_j^c é número total de indivíduos no tratamento controle do estudo j ;

p_j^c é probabilidade de um indivíduo do tratamento controle do estudo j ter o evento e $logit(p_j^c)$ é uma função dada por $logit(p_j^c) = \log(p_j^c / (n_j^c - p_j^c))$;

r_j^t é número de eventos no tratamento intervenção do estudo j ;

n_j^t é número total de indivíduos no tratamento intervenção do estudo j ;

p_j^t é probabilidade de um indivíduo do tratamento intervenção do estudo j ter o evento e $logit(p_j^t)$ é uma função dada por $logit(p_j^t) = \log(p_j^t / (n_j^t - p_j^t))$.

Na modelagem acima δ representa a medida metanalítica $\ln(OR)$ que é o efeito fixo do modelo e μ_j é o $\log(odds)$ de eventos (desfechos) do grupo controle do estudo j , matematicamente:

$$logit(p_j^c) = \mu_j \quad \forall j \quad \text{e} \quad logit(p_j^t) = \mu_j + \delta \quad \forall j,$$

então

$$\log\left(\frac{p_j^c}{(n_j^c - p_j^c)}\right) = \mu_j \quad \forall j \quad \text{e} \quad \log\left(\frac{p_j^t}{(n_j^t - p_j^t)}\right) = \mu_j + \delta \quad \forall j$$

$$p_j^c = \frac{\exp\{\mu_j\}}{1 + \exp\{\mu_j\}} \quad \forall j \quad \text{e} \quad p_j^t = \frac{\exp\{\mu_j + \delta\}}{1 + \exp\{\mu_j + \delta\}} \quad \forall j$$

Logo,

$$OR = \left(\frac{p_j^t}{(1 - p_j^t)}\right) \Bigg/ \left(\frac{p_j^c}{(1 - p_j^c)}\right) = \frac{p_j^t}{(1 - p_j^t)} \times \frac{(1 - p_j^c)}{p_j^c}$$

$$OR = \frac{\frac{\exp\{\mu_j + \delta\}}{1 + \exp\{\mu_j + \delta\}}}{\left(1 - \frac{\exp\{\mu_j + \delta\}}{1 + \exp\{\mu_j + \delta\}}\right)} \times \frac{\left(1 - \frac{\exp\{\mu_j\}}{1 + \exp\{\mu_j\}}\right)}{\frac{\exp\{\mu_j\}}{1 + \exp\{\mu_j\}}}$$

$$OR = \frac{\exp\{\mu_j + \delta\}}{\exp\{\mu_j\}} = \exp\{\delta\}$$

Portanto,

$$\log(p_j^t / (n_j^t - p_j^t)) - \log(p_j^c / (n_j^c - p_j^c)) = \log\left(\frac{p_j^t / (n_j^t - p_j^t)}{p_j^c / (n_j^c - p_j^c)}\right) = \ln(OR) = \delta.$$

Para completar o modelo as seguintes prioris conjugadas são definidas: $\mu_j \sim Normal(a, b)$ e $\delta \sim Normal(k, l)$, com a , b , k e l hiperparâmetros a serem definidos pelo pesquisador.

Aplicando o teorema de Bayes é possível derivar analiticamente as posteriores condicionais completas necessárias para aplicar o *Gibbs Sampling* e fazer inferências. Um exemplo de programação no WinBUGS para o modelo binomial de efeito fixo pode ser visto no Anexo 8.

3.4.2. Modelo Binomial com Efeitos Aleatórios

$$r_j^c \sim Binomial(p_j^c, n_j^c)$$

$$r_j^t \sim Binomial(p_j^t, n_j^t)$$

$$\log it(p_j^c) = \mu_j$$

$$\log it(p_j^t) = \mu_j + \delta_j$$

$$\delta_j \sim Normal(m, \tau^2)$$

Seja r_j^c e r_j^t independentes. No modelo de efeitos aleatórios descrito acima δ_j representa a medida $\ln(OR_j)$ e a variabilidade entre eles é modelada através de uma distribuição normal, onde a medida metanalítica é dada por m .

Para completar o modelo as seguintes prioris são definidas: $\tau^{-2} \sim Gamma(c, d)$, $\mu_j \sim Normal(w, s)$ e $m \sim Normal(k, l)$, com os hiperparâmetros c , d , w , s , k e l a serem definidos pelo pesquisador.

Aplicando o teorema de Bayes é possível derivar analiticamente as posteriores condicionais para aplicar o *Gibbs Sampling* e fazer inferências.

No Anexo 8 e no Anexo 9 encontra-se um exemplo de algoritmo para a aplicação do modelo binomial bayesiano para efeito fixo e para efeitos aleatórios, respectivamente.

4. Metanálise de Subgrupos

O principal objetivo de uma metanálise é estimar o efeito médio do tratamento. No entanto, por melhor que seja a revisão sistemática ainda pode haver diferenças significativas entre os estudos: tratamento aplicado, qualidade do controle, estimador utilizado, entre outros; diferenças que devem não apenas ser consideradas no planejamento da metanálise, mas também explicadas. A metanálise de subgrupos é realizada através da distinção de grupos de estudos, ou seja, é um método de segmentação de tal modo que exista grande homogeneidade dentro de cada grupo e heterogeneidade entre eles. Devido à grande quantidade de dados que é incluída em uma metanálise, esta comparada aos estudos individuais tem um maior poder estatístico de detectar uma possível existência de subgrupos com efeitos diferentes, não detectados pelos estudos individuais, ou ainda refutar a alegação de efeitos dependentes de subgrupos. Entretanto, o tamanho amostral em análise de subgrupos é frequentemente menor e, por isso, estas análises geralmente perdem em poder estatístico.

Seja um conjunto de estudos clínicos no qual há intervenção de diferentes medicamentos nos grupos de tratamento, o objetivo é realizar uma metanálise para a medida de efeito, mas deve-se considerar previamente uma análise de agrupamento para que esta heterogeneidade seja explicada. Primeiramente define-se o modelo de efeito a ser considerado em cada subgrupo: efeito fixo (quando não há heterogeneidade significativa dentro do subgrupo) ou efeitos aleatórios (quando há heterogeneidade). Nestes modelos o efeito do tratamento é avaliado no subgrupo definido ou num subgrupo complementar.

No contexto bayesiano, uma das vantagens sobre o enfoque clássico é a possibilidade de estimar o chamado intervalo de credibilidade fornecido através da distribuição a posteriori e outra vantagem agregada à distribuição a posteriori é o cálculo de probabilidades. Por exemplo, é possível saber qual a probabilidade do *odds* tratamento ser maior que o *odds* controle, ou seja, além da estimativa pontual e do intervalo de credibilidade, também temos como resultados as probabilidades de ocorrências do *Odds Ratio*. Logo, no modelo de análise de subgrupos sob enfoque bayesiano estas vantagens são estendidas para a diferença entre os subgrupos, ou seja, pode-se obter a estimativa para o intervalo de credibilidade e a probabilidade da diferença entre os subgrupos, o que não é possível no enfoque clássico.

A partir deste momento, considera-se I subgrupos independentes definidos a priori e uma coleção de J estudos em cada subgrupo, também independentes. Ou seja, agora a medida de efeito para o j -ésimo estudo pertencente ao i -ésimo subgrupo será denotada por Y_{ij} , onde $j = 1, 2, \dots, J$ e $i = 1, 2, \dots, I$.

4.1. Modelo de Efeito Fixo em Metanálise de Subgrupos

O modelo de efeito fixo em metanálise de subgrupos possui as mesmas considerações vistas anteriormente na seção 3.2: as diferenças entre os estudos são devidas apenas a variabilidade interna de cada um, isto é, a variabilidade entre os estudos é considerada nula.

Considerando o modelo $Y_{ij} = \mu + \beta_i + \varepsilon_{ij}$ tal que β_i é o efeito fixo do grupo i e supondo $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_{ij}^2)$ com variância conhecida, temos que $Y_{ij} \sim N(\mu + \beta_i, \sigma_{ij}^2)$. Onde σ_{ij}^2 é a variância do efeito de interesse no j -ésimo estudo do i -ésimo grupo.

Primeiramente precisa-se definir a distribuição a priori conjunta para os parâmetros desconhecidos, que são β_i e μ . Assumindo independência a priori entre eles, necessita-se especificar distribuições para os parâmetros separadamente. Como priori para β_i pode-se assumir $\pi(\beta_i) \propto \text{constante}$, que especifica aproximadamente a noção de conhecimento vago para β_i . Esta distribuição a priori é imprópria, mas pode-se tornar própria, desde que se especifiquem os limites superior e inferior para $\pi(\beta_i)$. No entanto, através do critério da proporcionalidade todas as constantes são retiradas, ou seja, a priori para β_i não influencia nos cálculos. Logo, pode-se adotar uma parametrização alternativa, com o objetivo de simplificar os cálculos.

Seja $\mu_i = \mu + \beta_i$, portanto $Y_{ij} = \mu_i + \varepsilon_{ij}$ sob as mesmas considerações anteriores. Assumindo uma distribuição normal a priori para μ_i , ou seja, $\mu_i \sim N(a, b^2)$ com a e b conhecido e a distribuição dos dados $Y_i = (Y_{i1}, Y_{i2}, \dots, Y_{ij})$, a função de verossimilhança de μ_i , $L(\mu_i)$ é dada por:

$$L(\mu_i) = \left(\prod_{j=1}^J \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_{ij}^2}} \right) \exp \left[-\frac{1}{2} \sum_{j=1}^J \frac{(Y_{ij} - \mu_i)^2}{\sigma_{ij}^2} \right]$$

E, pelo teorema de Bayes, a distribuição a posteriori:

$$\pi(\mu_i | a, b, \sigma_{ij}^2, Y_i) \sim N \left(\frac{\sum_{j=1}^J \frac{Y_{ij}}{\sigma_{ij}^2} + \frac{a}{b^2}}{\sum_{j=1}^J \frac{1}{\sigma_{ij}^2} + \frac{1}{b^2}}, \frac{1}{\sum_{j=1}^J \frac{1}{\sigma_{ij}^2} + \frac{1}{b^2}} \right)$$

Quando se escolhe uma análise de subgrupos deseja-se obter as estimativas dos efeitos individuais de cada grupo, ou seja, já não interessa mais uma única medida geral e sim uma comparação entre os resultados globais de cada subgrupo. Por isto, neste caso, a variabilidade entre os subgrupos não está sendo considerada, pois ela não é um parâmetro de interesse. Logo, pode ser demonstrado que o estimador bayesiano para modelo de efeito fixo em análise de subgrupos é dado pela média a posteriori:

$$\hat{\mu}_{i_bayes} = \frac{\sum_{j=1}^J \frac{Y_{ij}}{\sigma_{ij}^2} + \frac{a}{b^2}}{\sum_{j=1}^J \frac{1}{\sigma_{ij}^2} + \frac{1}{b^2}}$$

É fácil perceber que, se considerar a análise de subgrupos com um único grupo, o estimador será exatamente o mesmo calculado para o modelo de efeito fixo bayesiano visto anteriormente.

4.2. Modelo de Efeito Aleatório em Metanálise de Subgrupos

Como já foi definido, o modelo de efeitos aleatórios considera a variação dentro de cada estudo e a variação entre os estudos.

Seja o modelo $Y_{ij} = \mu + \beta_i + \xi_{ij} + \varepsilon_{ij}$, onde β_i é o efeito fixo desconhecido do grupo i , ε_{ij} é o erro aleatório do estudo j no grupo i e ξ_{ij} é o efeito aleatório do estudo j no grupo i . Supondo ainda que $\varepsilon_{ij} \sim Normal(0, \sigma_{ij}^2)$ com variância conhecida e $\xi_{ij} \sim Normal(0, \tau_i^2)$ com variância desconhecida. Com ε_{ij} e ξ_{ij} independentes temos que $Y_{ij} \sim N(\mu + \beta_i, \sigma_{ij}^2 + \tau_i^2)$.

Como no modelo aleatório visto na seção 3.3, pode-se especificar o modelo de efeitos aleatórios para subgrupos da forma de um modelo hierárquico. Na formulação em estágios hierárquicos o primeiro estágio corresponde à distribuição condicional de amostragem dos dados observados:

$$\text{Estágio 1: } Y_{ij} \sim N(\mu_{ij}, \sigma_{ij}^2)$$

No segundo estágio, especificam-se as pressuposições a priori para os parâmetros usados para determinar a média da distribuição normal definida no primeiro estágio.

$$\text{Estágio 2: } \mu_{ij} \sim Normal(\mu_i, \tau_i^2)$$

E por fim, o terceiro estágio do modelo contempla a pressuposição de uma priori para μ_i , τ_i^2 e β_i .

$$\text{Est\u00e1gio 3: } \begin{cases} \pi(\beta_i) \propto \text{constante} \\ \mu_i \sim N(a, b^2) \\ \tau_i^{-2} \sim \text{Gamma}(c, d) \end{cases}$$

onde μ_{ij} \u00e9 o efeito m\u00e9dio do estudo j no grupo i , μ_i \u00e9 o efeito m\u00e9dio do grupo i e τ_i^2 \u00e9 a variabilidade entre os estudos do grupo i .

Infer\u00eancias para os par\u00e2metros destes modelos tamb\u00e9m s\u00e3o realizadas atrav\u00e9s de *Gibbs Sampling*. No Anexo 6 o leitor pode encontrar um exemplo de programa\u00e7\u00e3o no WinBUGS para o modelo de efeitos aleat\u00f3rios em metan\u00e1lise de subgrupos.

Em metan\u00e1lise de subgrupos, al\u00e9m do modelo de efeito fixo e do modelo de efeitos aleat\u00f3rios, tamb\u00e9m pode ser utilizado um modelo de efeitos combinados, no qual se considera subgrupos com efeito fixo e outros subgrupos com efeitos aleat\u00f3rios. Para aqueles que desejam explorar mais o desenvolvimento matem\u00e1tico destes modelos \u00e9 aconselh\u00e1vel a leitura de RESENDE (2001), o qual apresenta os fundamentos te\u00f3ricos e pr\u00e1ticos da estimat\u00e3o bayesiana. J\u00e1 em CARDOSO (2009) e MORA (2006) pode-se analisar a aplica\u00e7\u00e3o destes modelos.

5. Metanálise Bayesiana em Estudo Clínico

Na literatura médica, grande parte das metanálises é voltada aos estudos de intervenção que comparam dois tratamentos. O objetivo principal desses estudos clínicos é comparar o uso de uma nova droga com outra já existente ou com placebo, procurando estabelecer se essa nova droga traz sucesso maior, menor ou igual para um determinado desfecho.

Neste capítulo serão utilizados dados reais de um estudo clínico para exemplificar a utilização da metodologia bayesiana em metanálise. Será utilizado o Excel para tabelar os dados e calcular as médias necessárias, o programa WinBUGS para a realização da metanálise sob o enfoque bayesiano e o software R para a impressão dos “Forest Plot’s”. Alguns outros softwares estatísticos para metanálise são listados no Anexo 11.

A critério de comparação, o leitor encontrará no ANEXO 1 e no ANEXO 2 os resultados clássicos do STATA para o mesmo conjunto de dados aplicados nos modelos bayesianos.

5.1. Descrição do Exemplo

Os dados utilizados no exemplo são provenientes do projeto de doutorado do médico Rodrigo Antonini Ribeiro (Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da UFRGS) que, na data da publicação desta monografia, estava em andamento sob a supervisão da Dra. Carisi Anne Polanczyk. Um dos objetivos do projeto é investigar a efetividade do uso de estatinas (Atorvastatina, Fluvastatina, Pravastatina, Rosuvastatina e Sinvastatina) na prevenção de eventos cardiovasculares. Os dados são o resultado de uma revisão sistemática realizada no portal da MeDLINE e Cochrane CENTRAL entre abril de 2004 e novembro de 2008. Resultados dos diversos estudos selecionados para diversos eventos cardiovasculares foram tabulados pelo autor. O objetivo da utilização destes dados nesta monografia é de exemplificar a abordagem bayesiana para metanálise. Por este motivo o enfoque dado neste trabalho é o de ilustração de metodologia sendo que conclusões clínicas são apenas citadas a título ilustrativo. Salienta-se que todas as análises apresentadas aqui foram realizadas pela autora desta monografia sob supervisão de sua orientadora sem contato com o médico que disponibilizou os dados.

Os estudos selecionados na revisão sistemática e que são utilizados nos exemplos são 42 ensaios clínicos placebo controlados. A medida de efeito considerada é o *Odds Ratio* entre tratamento (uso de uma das estatinas em diferentes doses) e placebo. Para a realização de metanálise de subgrupos utilizou-se que alguns estudos consideravam prevenção primária (pacientes que não possuem histórico de problemas cardiovasculares) e outros consideravam prevenção secundária (pacientes com histórico de problemas cardiovasculares). O Exemplo 1 ilustra a metanálise de subgrupos utilizando o modelo de efeito fixo e utiliza os dados referentes ao evento morte DAC (morte devido à doença arterial coronariana). O Exemplo 2 ilustra a metanálise de subgrupos utilizando o modelo de efeitos combinados e os dados referentes ao evento TGOP (enzimas presentes dentro

das células do organismo responsáveis pela metabolização das proteínas). O Exemplo 3 também utiliza os dados do evento TGOP, mas para ilustrar o modelo binomial para metanálise de subgrupos.

5.1.1. Dados para Metanálise

Neste estudo, sob enfoque bayesiano, a medida de efeito escolhida foi o *Odds Ratio* (Razão de Chances), que expressa quantas vezes o *odds* da resposta ao tratamento *A* (intervenção) equivale ao *odds* da resposta ao tratamento *B* (placebo). Visto que os dados disponíveis em cada estudo é o número de eventos e não eventos em cada tratamento, será necessário primeiramente estimar a medida de efeito escolhida e sua variância. Com o auxílio do software Excel e das fórmulas mencionadas na subseção 3.1.3.1 se estimará estas quantidades necessárias para a entrada de dados no WinBUGS.

No estudo SPARCL para o desfecho morte DAC, por exemplo, dos 2.365 pacientes submetidos à intervenção 40 faleceram e dos 2.366 pacientes que ingeriram placebo 39 faleceram. Adaptando estes dados à Tabela 2, vista na seção 3.1.3, obtém-se a Tabela 3:

Tabela 3 – Desfecho morte DAC para o estudo SPARCL

	Respostas	Não Respostas	Total
Tratamento A (intervenção)	$xa = 40$	$(na - xa) = 2.325$	$na = 2.365$
Tratamento B (placebo)	$xb = 39$	$(nb - xb) = 2.327$	$nb = 2.366$
Total	$x = 79$	$(n - x) = 4.652$	$n = 4.731$

O *odds* de resposta dos pacientes submetidos ao tratamento *A* e o *odds* de resposta dos pacientes submetidos ao tratamento *B*, respectivamente, são estimadas por:

$$Odds A = 40 / (2.365 - 40) = 40 / 2.325 = 0,0172$$

$$Odds B = 39 / (2.366 - 39) = 39 / 2.327 = 0,0168$$

Assim, o *Odds Ratio* (OR) associado ao estudo SPARCL é estimado por:

$$OR = \frac{0,0172}{0,0168} = 1,0265 \quad \text{tal que} \quad \ln(OR) = 0,0262$$

A estimativa da variância do logaritmo do OR de cada estudo é dada por:

$$Var(\ln OR) = \frac{1}{40} + \frac{1}{2.325} + \frac{1}{39} + \frac{1}{2.327} = 0,0515$$

E da mesma maneira seguem-se os cálculos para estimar a medida de efeito $\ln(OR)$ e sua variância para os demais estudos. Pode-se notar ainda que os estimadores aqui utilizados, sob abordagem bayesiana, são praticamente iguais as estimativas clássicas encontradas em MARTINEZ (2009). Isto se deve ao fato de utilizar priori não informativa.

5.2. O Programa WinBUGS

O software WinBUGS é uma versão interativa para o ambiente Windows do programa BUGS (*Bayesian inference Using Gibbs Sampling*). É o programa mais utilizado para a realização de análises estatísticas sob enfoque da teoria bayesiana. É um programa de distribuição livre e a atual versão (1.4.3) encontra-se disponível para download em:

<http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs>

O programa WinBUGS realiza a análise bayesiana de modelos estatísticos complexos utilizando técnicas de MCMC (“Markov Chain Monte Carlo”): assume um modelo de probabilidade completo, onde as quantidades desconhecidas são tratadas como variáveis aleatórias e constrói a densidade conjunta a posteriori dos parâmetros definida sobre todas as quantidades observadas (dados) e não observadas (parâmetros e dados perdidos). O pacote de instalação possui um Manual do Usuário e alguns documentos com muitos exemplos. Não é preciso instalar nenhum pacote adicional para realizar as análises aqui implementadas, mas é necessário instalar a chave de licença para a versão geral. Para usuários iniciantes é recomendável como primeira leitura o tutorial que está inserido no Manual do Usuário.

Utilizando o software WinBUGS é possível analisar diversos modelos bayesianos através do “Gibbs Sampling”. Não é preciso conhecer as expressões das distribuições condicionais, basta informar o modelo.

Nesta seção o leitor poderá aprender a rodar um algoritmo no WinBUGS em poucas etapas. Entende-se por algoritmo a descrição completa do modelo a ser utilizado para analisar os dados.

Etapa 1: Após abrir o programa aguarde a janela “Log” ser carregada, feito isto vá ao menu “File” e clique em “New”. Isto fará abrir uma janela em branco chamada “untitled1” onde deve ser digitado o algoritmo desejado. Como exemplo veja os algoritmos utilizados nos exemplos e apresentados nos anexos.

Etapa 2: Após digitar o algoritmo, vá ao menu “Model” e clique em “Specification”. Uma nova janela será aberta:

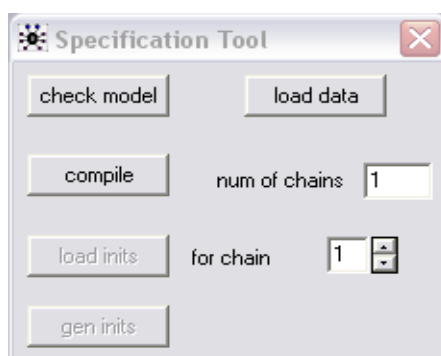


Figura 4 – Comando “Specification” do WinBUGS

Etapa 3: No algoritmo digitado, selecione a palavra “model” com um duplo clique e em seguida clique em “check model” na janela representada pela Figura 4.

Etapa 4: Ainda no algoritmo digitado, selecione a palavra “list” que introduz os dados e em seguida clique em “load data” também na janela representada pela Figura 4. Com este comando o WinBUGS irá carregar seus dados, caso eles estejam em forma de tabela também será necessário selecionar a linha cabeçalho e clicar novamente em “load data”.

Após carregar os dados, clique em “compile”. Em alguns algoritmos como nos utilizados para o modelo de efeitos aleatórios ainda será necessário carregar um valor inicial: selecione a palavra “list” que introduz estes valores e clique em “load inits”. Para finalizar a leitura do modelo clique em “geninits”. Siga as próximas etapas ainda com esta janela aberta, caso ela seja fechada será necessário recomençar.

Etapa 5: Vá ao menu “Inference” e clique em “samples ...”, uma nova janela será aberta:

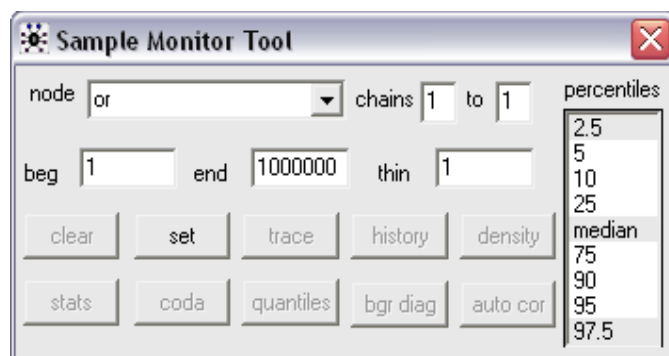


Figura 5 – Comando “Sample” do WinBUGS

Em “node” digite o parâmetro de interesse e clique em “set”, no caso de vários parâmetros repita o procedimento para cada um, mas se for um vetor de parâmetros basta colocar o nome do vetor.

Etapa 6: Vá novamente ao menu “model”, mas agora clique em “update”, uma terceira janela será aberta:

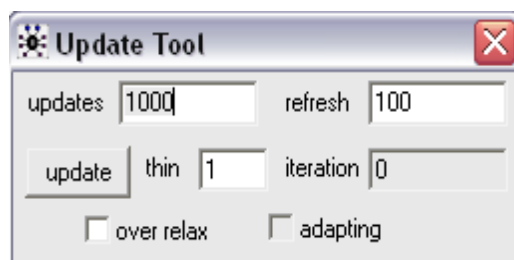


Figura 6 – Comando “Update” do WinBUGS

Selecione as opções desejadas e inicie as simulações clicando em “update”.

Através da janela representada pela Figura 5 é possível visualizar as estimativas e alguns gráficos referentes ao parâmetro selecionado. Pelos comandos “beg” e “thin” podem ser definidos a partir de quando as simulações devem ser consideradas (para que não haja influência do primeiro valor escolhido) e de quantas em quantas interações (saltos, para que não haja correlação entre estas). Para verificar se esses valores foram bem definidos o WinBUGS dispõe o gráfico de autocorrelação (“auto cor” na Figura 5) que através da altura das barras nos indica o quanto ainda há de correlação entre os dados das cadeias simuladas, e o gráfico de séries temporais (“history” na Figura 5) que nos permite avaliar a convergência da cadeia.

5.3. Exemplo 1: Modelo de Efeito Fixo em Metanálise de Subgrupos

Este exemplo envolve o estudo da eficácia do uso de estatinas na prevenção do evento morte DAC (mortes causadas por doença arterial coronariana). A Tabela 4 apresenta os 22 estudos que relataram resultados para este desfecho. Os 8 primeiros são referentes a estudos de prevenção primária e os 14 últimos são referentes a estudos de prevenção secundária.

Tabela 4 – Uso de estatinas na prevenção de morte DAC

Nome do Estudo	Sub grupo	Interv_N	Controle_N	Interv morteDAC	Controle morteDAC	OR	lnOR	Var(lnOR)
SPARCL	1	2365	2366	40	39	1,0265	0,0262	0,0515
AFCAPS	1	3304	3301	11	15	0,7318	-0,3123	0,1582
CARDS	1	1428	1410	21	25	0,8269	-0,1901	0,0891
WOSCOPS	1	3302	3293	38	52	0,7256	-0,3207	0,0462
KAPS	1	224	223	2	2	0,9955	-0,0045	1,0090
ALLHAT-LLT	1	5170	5185	160	162	0,9902	-0,0098	0,0128
Mohler 80 mg	1	120	114	1	1	0,9496	-0,0517	2,0173
Mohler 10 mg	1	120	114	1	1	0,9496	-0,0517	2,0173
ALLIANCE	2	1217	1225	43	61	0,6989	-0,3582	0,0414
CARE	2	2081	2078	96	119	0,7962	-0,2280	0,0198
GISSI-P	2	2138	2133	31	49	0,6257	-0,4688	0,0536
LIPID	2	4512	4502	287	373	0,7520	-0,2851	0,0066
PLAC I	2	206	202	3	3	0,9803	-0,0199	0,6766
REGRESS	2	450	434	2	4	0,4799	-0,7342	0,7546
4S	2	2221	2223	111	189	0,5661	-0,5689	0,0153
CIS	2	129	125	1	2	0,4805	-0,7330	1,5159
FLARE	2	409	425	3	7	0,4412	-0,8182	0,4810
FLORIDA	2	265	275	2	9	0,2248	-1,4927	0,6187
LIPS	2	844	833	13	24	0,5273	-0,6399	0,1210
LiSA	2	187	178	2	4	0,4703	-0,7544	0,7612
MAAS	2	193	188	4	4	0,9735	-0,0268	0,5107
SCAT	2	230	230	7	4	1,7735	0,5730	0,4018

A primeira coluna identifica os estudos, a segunda o subgrupo a qual pertence, a terceira representa o número total de pacientes que participaram da intervenção e a quarta o número total de pacientes considerados no grupo controle. O número de mortes DAC no grupo intervenção e no grupo controle está relacionado na quinta e na sexta coluna, respectivamente. Na sétima coluna foi calculado o *Odds Ratio* (OR) para todos os estudos da mesma forma relatada na subseção 5.1.1. Na oitava coluna encontramos o logaritmo natural do OR, e na nona coluna a variância do logaritmo natural do OR.

Primeiramente será verificada a homogeneidade entre os estudos, através da estatística I^2 descrita na subseção 2.1.2. A Tabela 5 apresenta os dados necessários para o cálculo do teste Q e da estatística I^2 . Nas três primeiras colunas listam-se os mesmos dados encontrados na Tabela 4, na quarta o peso de cada estudo supondo um modelo de efeito fixo, na quinta, sexta e sétima coluna encontram-se os cálculos para a determinação das estatísticas dos dois grupos juntos, apenas do primeiro grupo e apenas do segundo grupo respectivamente.

Tabela 5 – Teste de Homogeneidade para o Exemplo 1

Nome dos Estudo	InOR	Var(InOR)	w	Q_OR(geral)	Q_OR(grupo1)	Q_OR(grupo2)
SPARCL	0,0262	0,0515	19,417	1,822	0,220	
AFCAPS	-0,3123	0,1582	6,322	0,007	0,340	
CARDS	-0,1901	0,0891	11,229	0,091	0,135	
WOSCOPS	-0,3207	0,0462	21,663	0,036	1,252	
KAPS	-0,0045	1,0090	0,991	0,075	0,006	
ALLHAT-LLT	-0,0098	0,0128	77,994	5,698	0,388	
Mohler 80 mg	-0,0517	2,0173	0,496	0,026	0,000	
Mohler 10 mg	-0,0517	2,0173	0,496	0,026	0,000	
ALLIANCE	-0,3582	0,0414	24,178	0,148		0,000
CARE	-0,2280	0,0198	50,418	0,137		0,858
GISSI-P	-0,4688	0,0536	18,650	0,664		0,227
LIPID	-0,2851	0,0066	150,508	0,004		0,809
PLAC I	-0,0199	0,6766	1,478	0,100		0,169
REGRESS	-0,7342	0,7546	1,325	0,273		0,187
4S	-0,5689	0,0153	65,507	5,463		2,903
CIS	-0,7330	1,5159	0,660	0,135		0,093
FLARE	-0,8182	0,4810	2,079	0,602		0,439
FLORIDA	-1,4927	0,6187	1,616	2,377		2,080
LIPS	-0,6399	0,1210	8,262	1,070		0,655
LiSA	-0,7544	0,7612	1,314	0,296		0,206
MAAS	-0,0268	0,5107	1,958	0,126		0,215
SCAT	0,5730	0,4018	2,489	1,811		2,159
			Q	20,985	2,342	11,001
			I²	0%	0%	0%
			p-valor	0,4599	0,9385	0,6108

Sendo,

$$w_j = 1/\sigma_j^2 = 1/Var(\ln OR_j)$$

$$Q_OR(geral)_j = w_j(\ln OR_j - 0,7557)^2$$

$$Q_OR(grupo1)_j = w_j(\ln OR_j - 0,9228)^2$$

$$Q_OR(grupo2)_j = w_j(\ln OR_j - 0,6988)^2$$

$$Q(geral)_j = \sum_{j=1}^{22} w_j(\ln OR_j - 0,7557)^2 = 20,985$$

$$Q(grupo1)_j = \sum_{j=1}^8 w_j(\ln OR_j - 0,9228)^2 = 2,342$$

$$Q(grupo2)_j = \sum_{j=9}^{22} w_j(\ln OR_j - 0,6988)^2 = 11,001$$

$$I^2(geral) = \frac{20,985 - (22 - 1)}{20,985} = -0,0007 = 0,00\%$$

$$I^2(grupo1) = \frac{2,342 - (8 - 1)}{2,342} = -1,9891 = 0,00\%$$

$$I^2(grupo2) = \frac{11,001 - (14 - 1)}{11,001} = -0,1817 = 0,00\%$$

E os p-valores são obtidos através da função “DIST.QUI(Q; J-1)” do Excel, por exemplo:

$$DIST.QUI(20,985; 22 - 1) = 0,4599$$

Como o p-valor geral foi igual a 0,4599 ($I^2 = 0,0\%$) não se rejeita a hipótese nula, ou seja, não há heterogeneidade significativa entre os estudos dos dois subgrupos conjuntamente. No entanto, não se pode tirar nenhuma conclusão quanto a diferença entre os subgrupos apenas com o resultado do teste. Assim como grupos heterogêneos entre si podem não apresentar diferenças significativas, grupos homogêneos entre si podem ser significativamente diferentes. Portanto, quando existe a desconfiança de possíveis subgrupos a análise deve prosseguir verificando-se a existência de variabilidade entre os estudos dentro dos subgrupos. Com p-valor igual a 0,9385 ($I^2 = 0,0\%$) e p-valor igual a 0,6108 ($I^2 = 0,0\%$) para o grupo 1 e para o grupo 2, respectivamente, não se rejeita a hipótese nula de homogeneidade, isto é, não se tem evidências significativas para que os estudos sejam considerados heterogêneos dentro dos subgrupos.

Entre os estudos de ambos os subgrupos há homogeneidade, portanto, o modelo aplicado pode ser o de efeito fixo em análise de subgrupos. As estimativas no WinBUGS podem ser encontradas através do algoritmo apresentado no Anexo 5.

Com o objetivo de utilizar prioris não informativas os valores definidos para os hiperparâmetros foram: $a=0$ e $b^2=1/1000$ (visto que o WinBUGS trabalha com precisão ao invés de variabilidade). Simulou-se uma cadeia de 30.000 interações e foi desconsiderado o período de aquecimento (“burn-in”) de 3.000 interações. As estimativas para as distribuições a posteriori marginais e para os parâmetros são produzidas da mesma maneira relatadas na seção 4.2, com saltos (“thin”) de tamanho 5.

A Figura 7 apresenta os gráficos de autocorrelação que através da altura das barras nos indica o quanto ainda há de correlação entre os dados das cadeias simuladas, considerando os valores definidos anteriormente. Neste gráfico apenas a primeira barra deve ser alta, pois ela representa a correlação da cadeia com ela mesma. Logo, através da inspeção visual, a suposição de independência entre as observações simulada pode ser considerada satisfeita, ou seja, as cadeias de simulação apresentam dados não correlacionados. No caso de correlações altas deve-se aumentar o valor de “thin”.

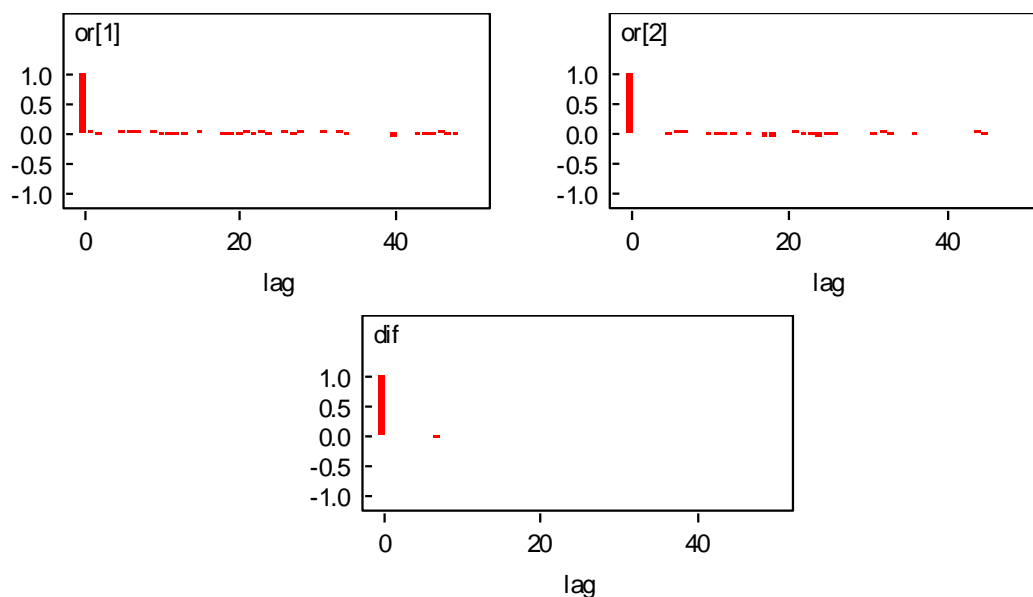


Figura 7 – Gráficos de Autocorrelações para o Exemplo 1

Na Figura 8 e na Figura 9 estão apresentados os gráficos das séries temporais para a cadeia inteira e para o período considerado anteriormente, respectivamente. Os gráficos de séries temporais auxiliam na verificação de convergência das cadeias. Através de inspeção visual da Figura 9 pode-se verificar um comportamento padrão na medida em que aumenta o número de simulações, ou seja, a série apresenta-se semelhante em dois intervalos distintos. Mais detalhes sobre verificação de convergência em MCMC podem ser encontrados em GILKS (1996).

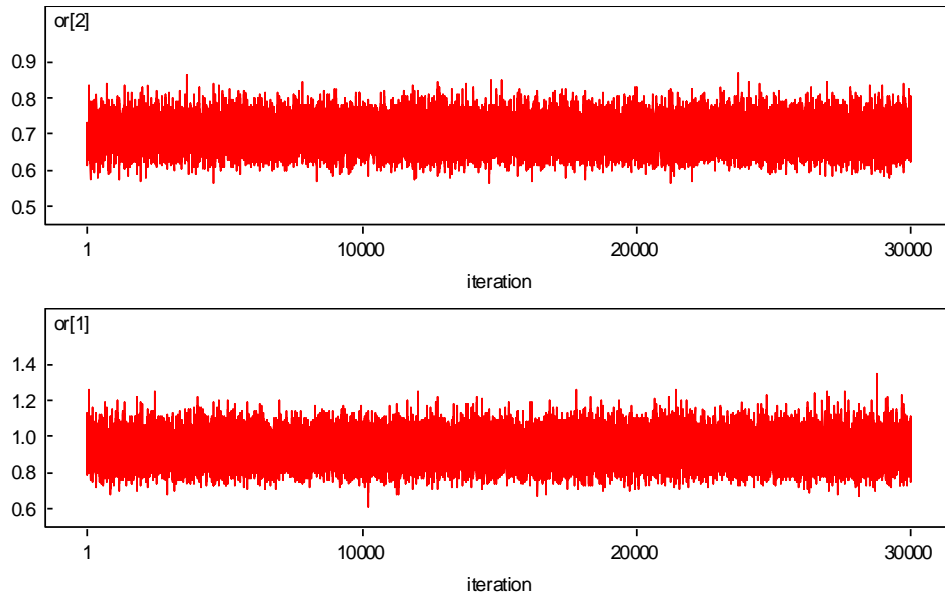


Figura 8 – Gráficos das séries temporais da cadeia inteira para o Exemplo 1

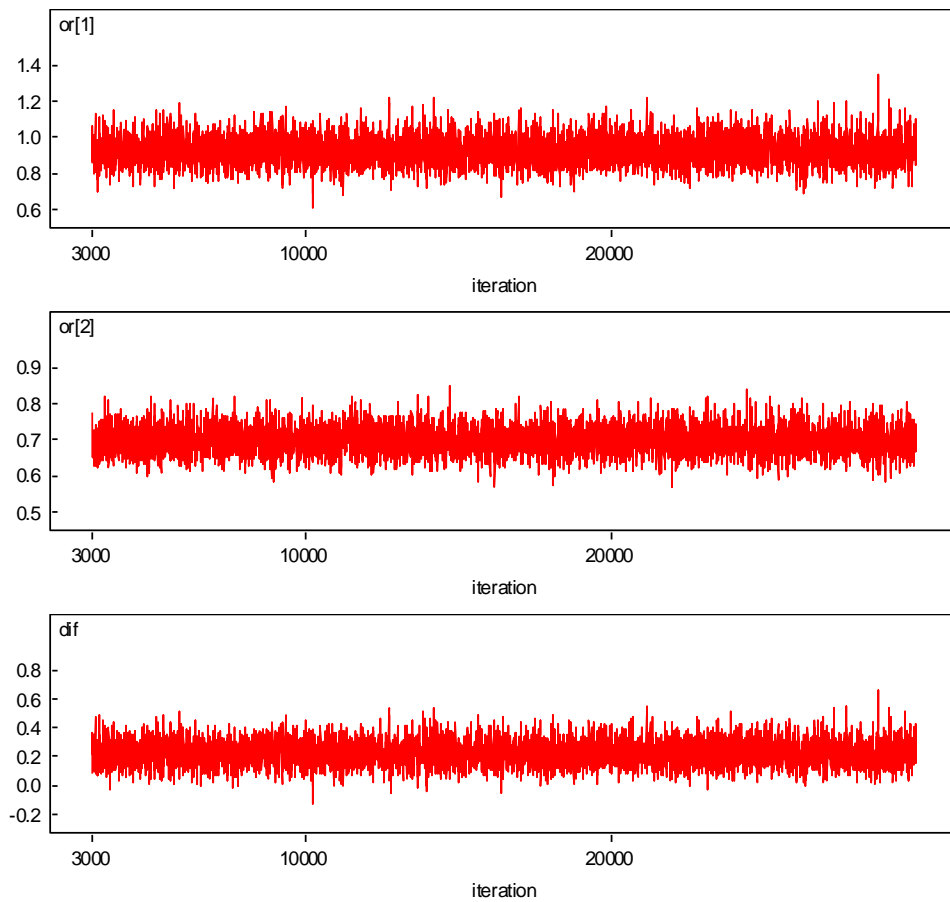


Figura 9 – Gráficos das séries temporais para o Exemplo 1

Satisfeitas as suposições podemos considerar os valores simulados para estimar as medidas resumo da posteriori, prosseguindo assim com as análises.

A Tabela 6 mostra os resultados a posteriori para as medidas metanalíticas. Para obter estes valores basta escolher o parâmetro em “node” e selecionar a opção “stats” da janela “Sample” (Figura 5) após o término da simulação.

Tabela 6 – Sumário a Posteriori para o Exemplo 1

Parâmetro	Valor estimado (média)	Desvio Padrão	Erro MC	Valor estimado (mediana)	ICR95%	
or[1]	0.9228	0.07740	0.002817	0.9181	0.7906	1.0830
or[2]	0.6988	0.03717	0.001152	0.6967	0.6268	0.7749
dif	0.2240	0.08431	0.003137	0.2236	0.0653	0.3980

A análise de subgrupos possui a vantagem de refutar ou não uma possível diferença entre os subgrupos, o que não poderia ser julgado em uma metanálise comum. Através dos resultados a posteriori apresentados na Tabela 6, é possível perceber que nesta pesquisa os dois grupos são significativamente diferentes, pois o intervalo de 95% de credibilidade para “dif” (diferença entre os grupos) não contém o valor zero, ou seja, a verdadeira diferença entre os *Odds Ratio* dos grupos de pacientes é um número entre 0,0653 e 0,3980 com 0,95 de probabilidade.

Observa-se também que OR do grupo 1 não apresenta indicações de efeito significativo, o verdadeiro valor do OR do grupo 1 é um número entre 0,7906 e 1,0830 com 0,95 de probabilidade (o intervalo inclui o valor um), isto é, o uso de estatinas não é significativo em pacientes que ainda não apresentaram histórico de problemas cardiovascular. Ou ainda, o valor mais provável (e esperado) para o OR do grupo 1 é 0,9228, ou seja, estima-se que a chance de morte DAC para indivíduos que usaram estatinas é 0,9228 vezes a chance de morte DAC em indivíduos que não usaram estatinas. Mas para o grupo 2 o verdadeiro valor do OR indica efeito significativo, é um número entre 0,6268 e 0,7749 com 0,95 de probabilidade, ou seja, o uso das estatinas diminuiu o índice de mortalidade DAC em pacientes que já tiveram problemas cardiovasculares anteriormente. Ou ainda, o valor mais provável (e esperado) para o OR do grupo 2 é 0,6988, ou seja, estima-se que a chance de morte DAC para indivíduos que usaram estatinas é 0,6988 vezes a chance de morte DAC em indivíduos que não usaram estatinas.

Estes resultados também podem ser visualizados nos gráficos das estimativas das distribuições a posteriori, expostos na Figura 10. Através destes é possível ter uma ideia da probabilidade do OR ser maior ou menor que 1 e da probabilidade da “dif” ser maior ou menor que zero. Como se pode perceber, no grupo 2, essa probabilidade é desprezível, assim como para a “dif” (concordando com as conclusões anteriores).

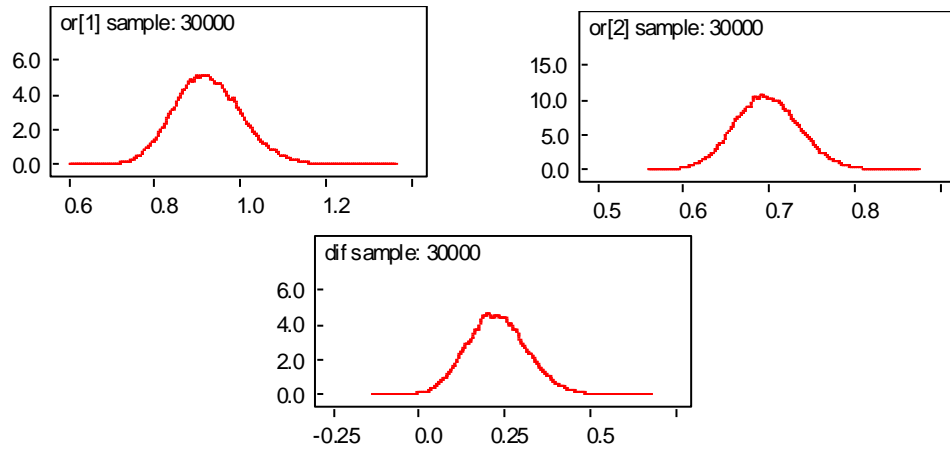


Figura 10 – Densidades a Posteriori Marginais para o Exemplo 1

A apresentação dos resultados é melhor visualizada através de um “Forest Plot” (Figura 11). Na primeira coluna, à esquerda são listados os estudos, na segunda coluna as estimativas pontuais da medida de efeito de cada estudo e na terceira e quarta coluna o limite inferior e o limite superior dos intervalos de credibilidades, respectivamente. À direita da figura, o gráfico ilustra as medidas de efeito representadas por símbolos, cujo tamanho é proporcional ao respectivo peso, e seus intervalos de credibilidade (em linhas horizontais), enquanto uma linha vertical separa as regiões onde o OR é menor ou maior que um. As medidas metanalíticas bayesianas do grupo 1 e do grupo 2 também estão representadas na figura. O programa escrito em linguagem R para construção do “Forest Plot” do Exemplo 1 pode ser visto no Anexo 10.

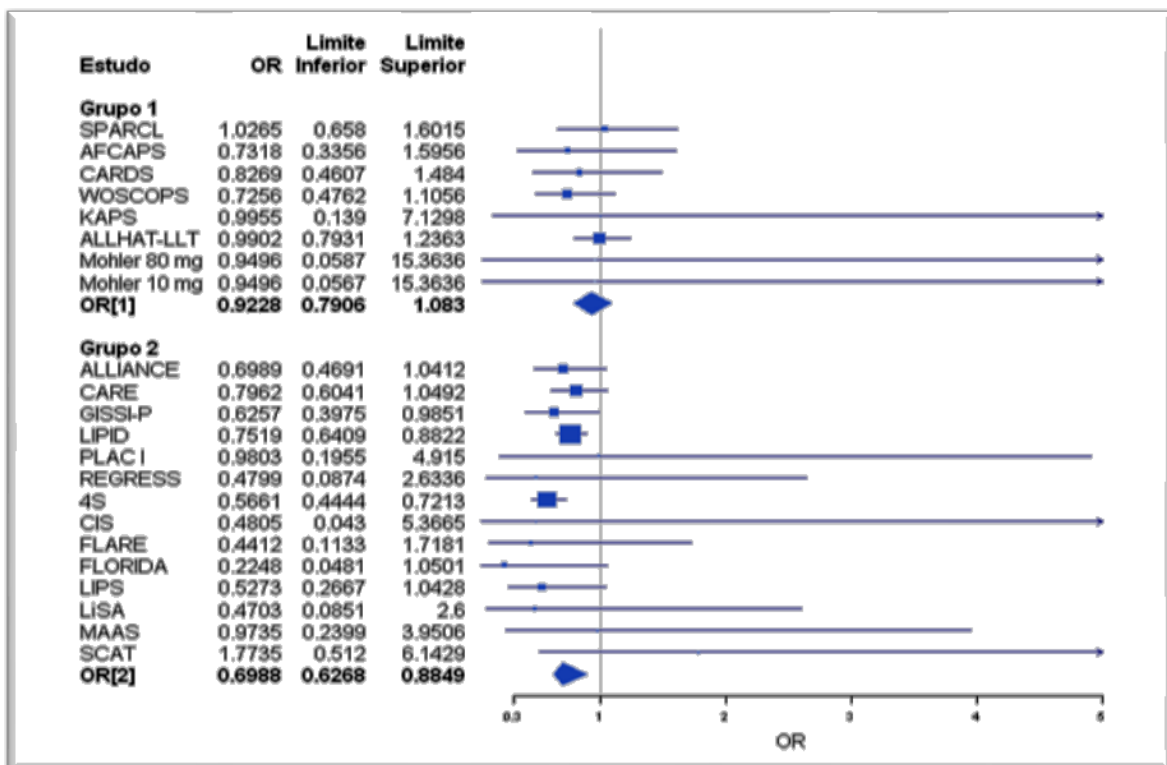


Figura 11 – “Forest Plot” para o Exemplo 1

O “Forest Plot” mostra informações individuais dos estudos incluídos na metanálise, como a variabilidade e a medida de efeito metanalítica. Observa-se que, com a exceção de dois estudos, todas as medidas de efeito encontram-se à esquerda da linha vertical, evidenciando que geralmente o tratamento tem OR menor que 1, mas não significa que este efeito é significativo em ambos os grupos.

O leitor pode ainda notar que os resultados aqui encontrados (bayesianos) são muito próximos dos resultados apresentados no Anexo 1 (clássicos), pois as *prioris* consideradas foram não informativas, ou seja, os resultados foram baseados apenas nas informações dos dados. Mas essa similaridade nem sempre acontece, dependendo das *prioris* informativas utilizadas a diferença entre os resultados clássicos e bayesianos pode ser notável. No entanto, além dessas diferenças visuais, os resultados bayesianos ainda apresentam algumas vantagens sobre os clássicos: destaca-se aqui novamente a interpretação dos intervalos e dos demais resultados e, no contexto de subgrupos, a extensão desses resultados para a diferença dos subgrupos, pois no enfoque bayesiano essa diferença não é vista.

A título de comparação, nesta subseção aplicou-se o modelo de efeito fixo para todos os 22 estudos do Exemplo 1, sob as mesmas considerações vistas na subseção 5.3 para simulação e com as mesmas *prioris* não informativas. Os seguintes resultados foram obtidos:

Tabela 7 – Sumário a Posteriori para o modelo de efeito fixo no Exemplo 1

Parâmetro	Valor estimado (média)	Desvio Padrão	Erro MC	Valor estimado (mediana)	ICR95%
or	0.7557	0.03479	0.001146	0.7552	0.6944 0.8281

Através da Tabela 7, podemos perceber que o verdadeiro *or* é um número entre 0,6944 e 0,8281 com 0,95 de credibilidade, indicando efeito significativo, ou seja, o uso das estatinas diminuiu o índice de mortalidade DAC (para a população de pacientes testados). O que não seria uma conclusão plenamente correta, pois já sabemos pelos cálculos anteriores que o efeito do uso de estatinas em pacientes que não apresentam histórico de problemas cardiovasculares não é significativo.

5.4. Exemplo 2: Modelo de Efeitos Combinados

Este exemplo envolve o estudo da eficácia do uso de estatinas na prevenção do evento TGOP (presença de TGO ou de TGP). A Tabela 8 apresenta os 10 estudos com resultados para o desfecho TGOP. Os seis primeiros são referentes a estudos de prevenção primária e os quatro últimos são referentes a estudos de prevenção secundária.

Tabela 8 – Uso de estatinas na prevenção de TGOP

Nome do Estudo	Sub grupo	Interv_N	Controle_N	Interv TGOP	Controle TGOP	OR	lnOR	Var(lnOR)
JUPITER	1	8901	8901	23	17	1,3539	0,3030	0,1025
SPARCL	1	2365	2366	51	11	4,7185	1,5515	0,1114
ACAPS	1	460	459	6	6	0,9978	-0,0022	0,3377
AFCAPS	1	3304	3301	18	11	1,6384	0,4937	0,1471
CARDS	1	1428	1410	17	14	1,2014	0,1835	0,1317
WOSCOPS	1	3302	3293	42	32	1,3129	0,2722	0,0557
CARE	2	2081	2078	66	73	0,8996	-0,1058	0,0298
LIPID	2	4512	4502	94	85	1,1056	0,1004	0,0229
4S	2	2221	2223	49	33	1,4972	0,4036	0,0516
LIPS	2	844	833	10	3	3,3173	1,1992	0,4357

A primeira coluna identifica os estudos, a segunda o subgrupo a qual pertence, a terceira representa o número total de pacientes que participaram da intervenção e a quarta o número total de pacientes considerados no grupo controle. O número de TGOP no grupo intervenção e no grupo controle está relacionado na quinta e na sexta coluna, respectivamente. Na sétima coluna foi calculado o *Odds Ratio* para todos os estudos e na oitava coluna o logaritmo natural do OR. A nona coluna representa a variância do logaritmo natural do OR. Todos os cálculos foram realizados assim como relatado na subseção 5.1.1.

Primeiramente devemos verificar a heterogeneidade dos grupos, aplicando a estatística I^2 (descrita na subseção 2.1.2). A Tabela 9 e a Tabela 10 seguem o mesmo padrão da Tabela 5: nas três primeiras colunas listam-se os mesmos dados encontrados na Tabela 8, na quarta o peso de cada estudo e nas demais colunas encontra-se os cálculos para a determinação das estatísticas.

Na Tabela 9 encontram-se os cálculos para determinar a estatística dos dois grupos juntos, supondo um modelo de efeitos aleatórios para os 10 estudos, sendo:

$$w_j = 1/(\sigma_j^2 + \tau^2) = 1/[Var(\ln OR_j) + (1/240,5)]$$

$$Q_OR(geral)_j = w_j (\ln OR_j - 1,43)^2$$

$$Q(geral) = \sum_{j=1}^{10} w_j (\ln OR_j - 1,43)^2 = 23,626$$

$$I^2(geral) = \frac{23,626 - (10 - 1)}{23,626} = 0,1112 = 11,12\%$$

e o p-valor é obtido através da função “DIST.QUI(Q; J-1)” do Excel, por exemplo:

$$DIST.QUI(23,626; 10 - 1) = 0,0049$$

Tabela 9 – Teste de Homogeneidade para o modelo de efeitos aleatórios no Exemplo 2

Nome do Estudo	lnOR	Var(lnOR)	w	Q_OR(geral)
JUPITER	0,3030	0,1025	9,374	0,028
SPARCL	1,5515	0,1114	8,656	12,336
ACAPS	-0,0022	0,3377	2,925	0,379
AFCAPS	0,4937	0,1471	6,613	0,122
CARDS	0,1835	0,1317	7,362	0,223
WOSCOPS	0,2722	0,0557	16,715	0,122
CARE	-0,1058	0,0298	29,412	6,317
LIPID	0,1004	0,0229	37,023	2,450
4S	0,4036	0,0516	17,927	0,038
LIPS	1,1992	0,4357	2,273	1,610
Q				23,626
I²				61,91%
p-valor				0,0049

Como o p-valor geral foi igual a 0,0049 ($I^2 = 61,91\%$) rejeitamos a hipótese nula de homogeneidade, ou seja, há heterogeneidade significativa entre os estudos, ao considerarmos os dois subgrupos juntos. Neste ponto é importante lembrar que a variância é sensível ao número de estudos, podendo ocorrer heterogeneidade entre cinco estudos, por exemplo, que incluídos a um grupo de dez estudos são considerados homogêneos.

Na Tabela 10 encontram-se os cálculos para determinar a estatística apenas do primeiro grupo e apenas do segundo grupo, supondo um modelo de efeitos aleatórios para os 6 primeiros estudos e um modelo de efeito fixo para os 4 últimos estudos:

Tabela 10 – Teste de Homogeneidade para o Exemplo 2

Nome do Estudo	lnOR	Var(lnOR)	w	Q_OR(grupo1)	Q_OR(grupo2)
JUPITER	0,3030	0,1025	9,584	0,449	
SPARCL	1,5515	0,1114	8,979	9,565	
ACAPS	-0,0022	0,3377	2,961	0,806	
AFCAPS	0,4937	0,1471	6,799	0,004	
CARDS	0,1835	0,1317	7,594	0,857	
WOSCOPS	0,2722	0,0557	17,962	1,097	
CARE	-0,1058	0,0298	33,506		1,715
LIPID	0,1004	0,0229	43,753		0,018
4S	0,4036	0,0516	19,369		1,553
LIPS	1,1992	0,4357	2,295		2,670
Q				12,778	5,955
I²				60,87%	49,63%
p-valor				0,0256	0,1138

Para os estudos do grupo 1:

$$w_j = 1/(\sigma_j^2 + \tau^2) = 1/[\text{Var}(\ln OR_j) + (1/536,9)]$$

$$Q_OR(grupo1)_j = w_j (\ln OR_j - 1,681)^2$$

$$Q(grupo1)_j = \sum_{j=1}^6 w_j (\ln OR_j - 1,681)^2 = 12,778$$

$$I^2(grupo1) = \frac{12,778 - (6 - 1)}{12,778} = 0,6087 = 60,87\%$$

$$DIST.QUI(12,778;6 - 1) = 0,0256$$

Para os estudos do grupo 2:

$$w_j = 1/\sigma_j^2 = 1/\text{Var}(\ln OR_j)$$

$$Q_OR(grupo2)_j = w_j (\ln OR_j - 1,128)^2$$

$$Q(grupo2)_j = \sum_{j=7}^{10} w_j (\ln OR_j - 1,128)^2 = 5,955$$

$$I^2(grupo2) = \frac{5,955 - (4 - 1)}{5,955} = 0,4963 = 49,63\%$$

$$DIST.QUI(5,955;4 - 1) = 0,1138$$

Com p-valor igual a 0,0256 ($I^2 = 60,87\%$) rejeitamos a hipótese nula de homogeneidade para o grupo 1, isto é, há evidências significativas de heterogeneidade entre os estudos. E com p-valor igual a 0,1138 ($I^2 = 49,63\%$) não rejeitamos a hipótese nula de homogeneidade para o grupo 2, isto é, não se tem evidências significativas para que os estudos sejam considerados heterogêneos.

Considerando-se os dois subgrupos é preciso ajustar um modelo que satisfaça ambos. Neste caso o modelo aplicado será o de efeitos combinados em análise de subgrupos. No software WinBUGS as estimativas podem ser encontradas através do algoritmo apresentado no anexo 7.

Com o objetivo de utilizar priori não informativas os valores definidos para os hiperparâmetros foram: $a = 0$ e $b^2 = 1/1000$ para os dois grupos (visto que o WinBUGS trabalha com precisão ao invés de variabilidade), $c = 0,0001$ e $d = 0,0001$ para o grupo 2. A distribuição Gamma exige que seus dois parâmetros sejam maiores ou iguais a zero, porém, sabe-se que a priori não informativa para Gama tem parâmetros o mais próximo possível a zero. Visto que o número de estudos em cada subgrupo é pequeno, o número de

simulações precisará ser maior para que o erro seja menor. Simulou-se uma cadeia de 200000 interações e foi desconsiderado o período de aquecimento (“burn-in”) de 5.000 interações. As estimativas para as distribuições a posteriori marginais e para os parâmetros são produzidas com saltos (“thin”) de tamanho 15.

A Figura 12 apresenta os gráficos de autocorrelação que, através da altura das barras, nos indica o quanto ainda há de correlação entre os dados das cadeias simuladas, considerando os valores definidos anteriormente. Neste gráfico apenas a primeira barra deve ser alta, pois ela representa a correlação da cadeia com ela mesma. Logo, através da inspeção visual, a suposição de independência entre as observações simulada pode ser considerada satisfeita, ou seja, as cadeias de simulação apresentam dados não correlacionados.

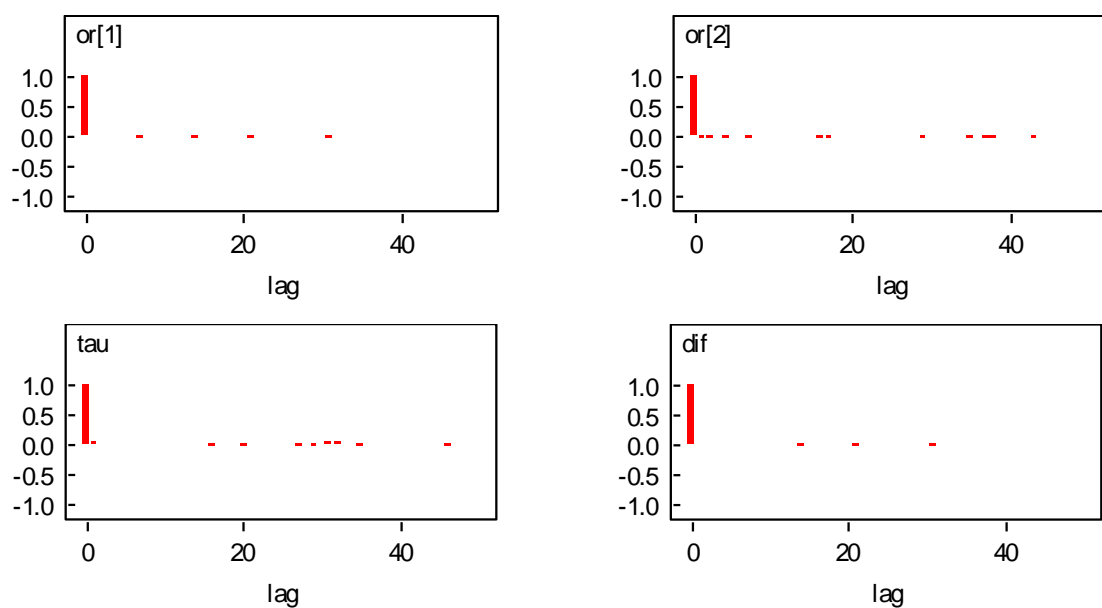


Figura 12 – Gráficos de Autocorrelações para o Exemplo 2

Na Figura 13 e na Figura 14 estão apresentados os gráficos das séries temporais para a cadeia inteira e para o período considerado anteriormente, respectivamente. Os gráficos das séries temporais auxiliam na verificação de convergência das cadeias. Através de inspeção visual da Figura 14, pode-se verificar um comportamento padrão na medida em que aumenta o número de simulações, ou seja, a série apresenta-se semelhante em dois intervalos distintos.

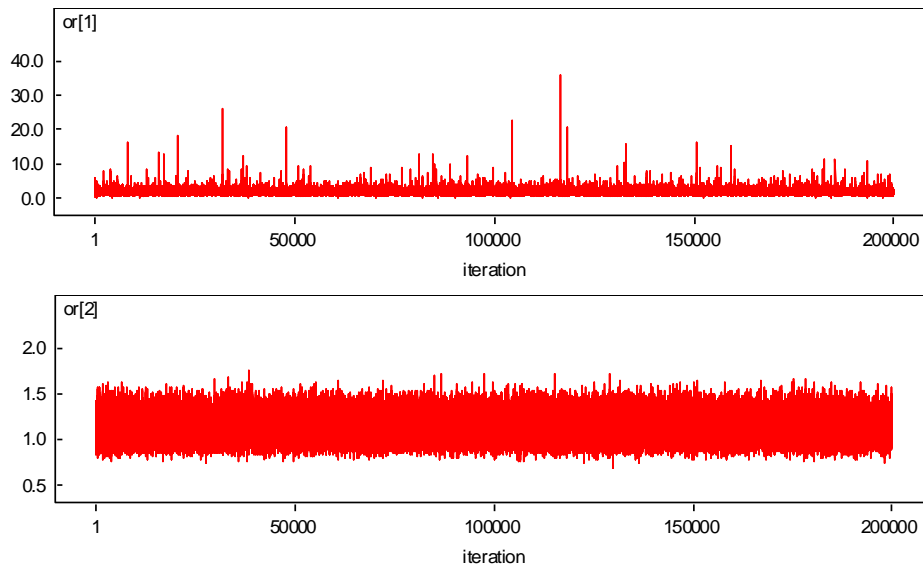


Figura 13 – Gráficos das séries temporais da cadeia inteira para o Exemplo 2

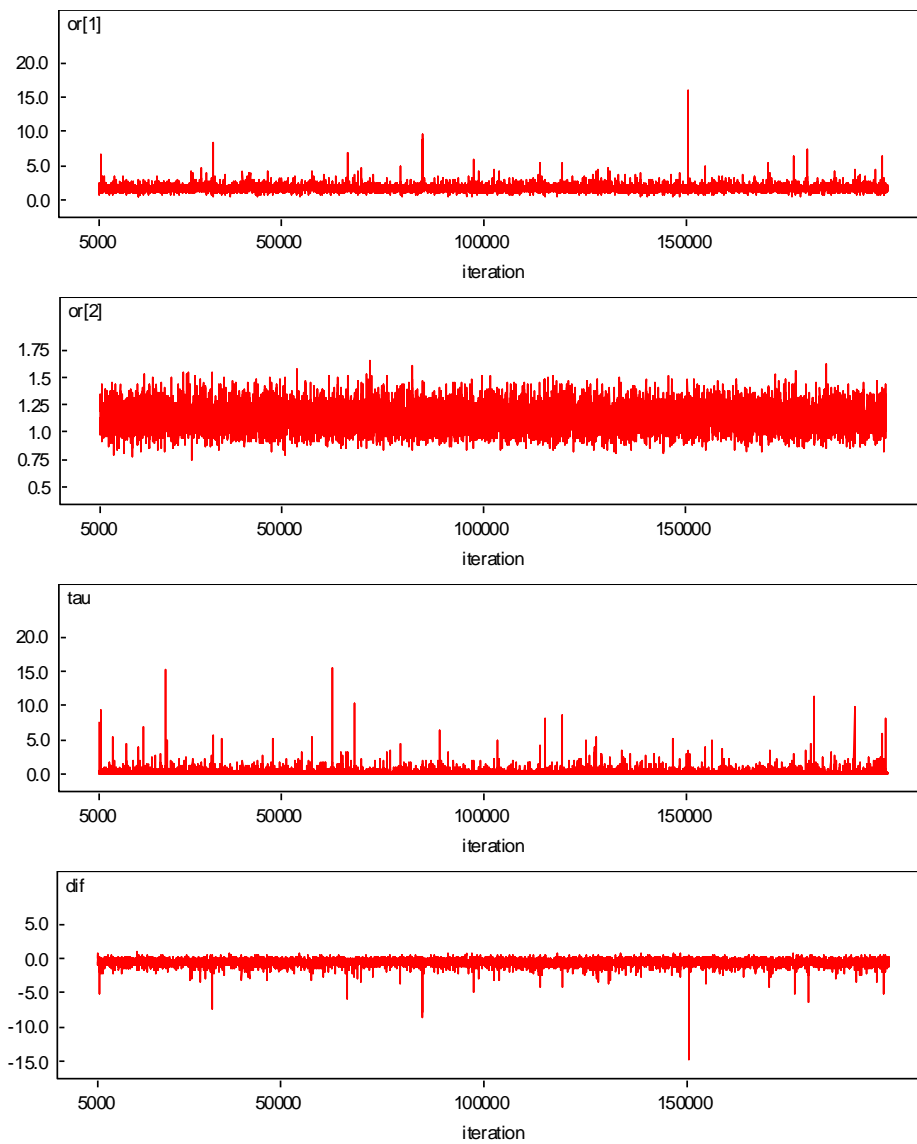


Figura 14 – Gráficos das séries temporais para o Exemplo 2

Logo, com as suposições de convergência e de erros não correlacionados satisfeitas pode-se considerar os valores simulados para estimar as medidas resumo da posteriori, prosseguindo assim com as análises.

A Tabela 11 mostra os resultados a posteriori para as medidas metanalíticas (obtidos assim como no exemplo 1):

Tabela 11 – Sumário a Posteriori para o Exemplo 2

Parâmetro	Valor estimado (média)	Desvio Padrão	Erro MC	Valor estimado (mediana)	ICR95%	
or[1]	1.6830	0.4504	0.004344	1.6330	1.0110	2.6460
or[2]	1.1270	0.1127	0.001037	1.1220	0.9222	1.3670
tau	0.2203	0.4856	0.004908	0.0947	0,0001	1.1900
dif	-0.5558	0.4623	0.004320	-0.5111	-1.5090	0.1529

Na Tabela 11, observar-se que o verdadeiro valor do OR do grupo 1 indica efeito significativo do uso de estatinas, isto é, seu verdadeiro valor é um número entre 1,011 e 2,646 com 0,95 de probabilidade. Ou ainda, o valor mais provável (e esperado) para o OR do grupo 1 é 1,6830, ou seja, estima-se que a chance de TGOP para indivíduos que usaram estatinas é 1,6830 vezes a chance de TGOP em indivíduos que não usaram estatinas. E para o grupo 2 o verdadeiro valor do OR não indica efeito significativo do uso de estatinas (o intervalos de 95% de credibilidade inclui o valor um),ou seja, o uso não influência o índice de TGOP em pacientes que já tiveram problemas cardiovasculares. Ou ainda, o valor mais provável para o OR do grupo 2 é 1,1270, ou seja, estima-se que a chance de TGOP para indivíduos que usaram estatinas é 1,1270 vezes a chance de TGOP em indivíduos que não usaram estatinas.

Como já mencionado, a análise de subgrupos possui a vantagem de refutar ou não uma possível diferença entre os grupos. Apesar dos resultados acima, também é possível perceber, através da Tabela 11, que nesta pesquisa os dois grupos não são significativamente diferentes, pois o intervalo de 95% de credibilidade para o parâmetro “dif” (diferença entre os grupos) inclui o valor zero, ou seja, a verdadeira diferença entre os OR dos grupos de pacientes é um número entre -1,509 e 0,1529 com 0,95 de probabilidade. No entanto, o intervalo para “dif” também inclui o valor -1, esta amplitude do intervalo é causada pela variabilidade que é consideravelmente grande, e tudo isto devido ao pequeno número de estudos incluídos na metanálise. Poucos estudos também causam um aumento no “erro MC” esperado, principalmente na estimativa da variabilidade entre os estudos (tau), que costuma ser mais sensível. Lembrando que o valor estimado para “tau” na Tabela 11 representa o inverso da variância entre os estudos.

Assim como o intervalo da diferença entre os grupos está deslocado para a esquerda, também é possível perceber que o verdadeiro valor do OR do grupo 2 tem seu ICR95% bastante deslocado para a direita, o que novamente nos sugere a necessidade de incluir mais estudos para uma decisão. A pequena quantidade de estudos também justifica

a falta de concordância entre os resultados: não existe diferença significativa entre os subgrupos, mas há efeito significativo das estatinas no grupo 1 e no grupo 2 não.

Estes resultados também podem ser visualizados nos gráficos das estimativas das distribuições a posteriori, expostos na Figura 15. Através destes é possível ter uma ideia da probabilidade do OR ser maior ou menor que 1 e da probabilidade da “dif” ser maior ou menor que zero. Percebe-se no grupo 1 e no grupo 2 que essa probabilidade não é desprezível, mas no grupo 1 ela é aparentemente menor.

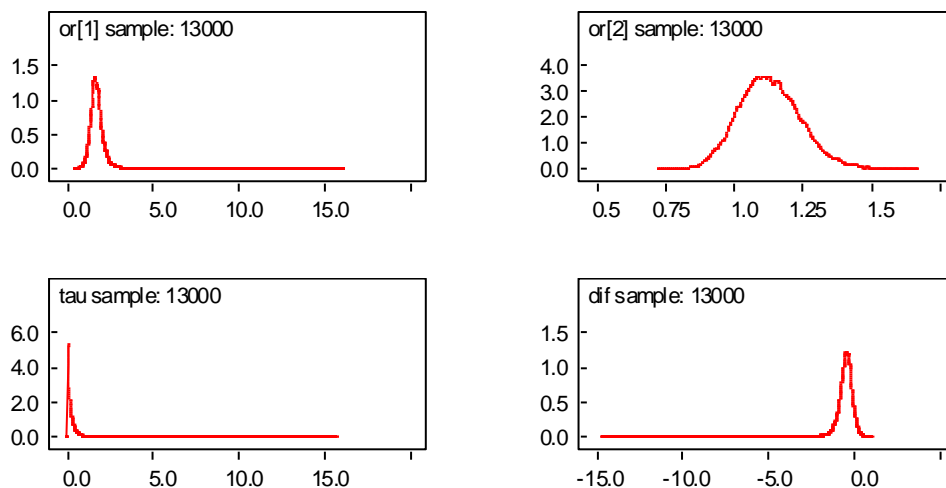


Figura 15 – Densidades a Posteriori Marginais para o Exemplo 2

Assim como descrito no Exemplo 1, a apresentação dos resultados é melhor visualizada através de um “Forest Plot” (Figura 16). O programa escrito em linguagem R para construção do “Forest Plot” do Exemplo 2 pode ser visto no Anexo 10.

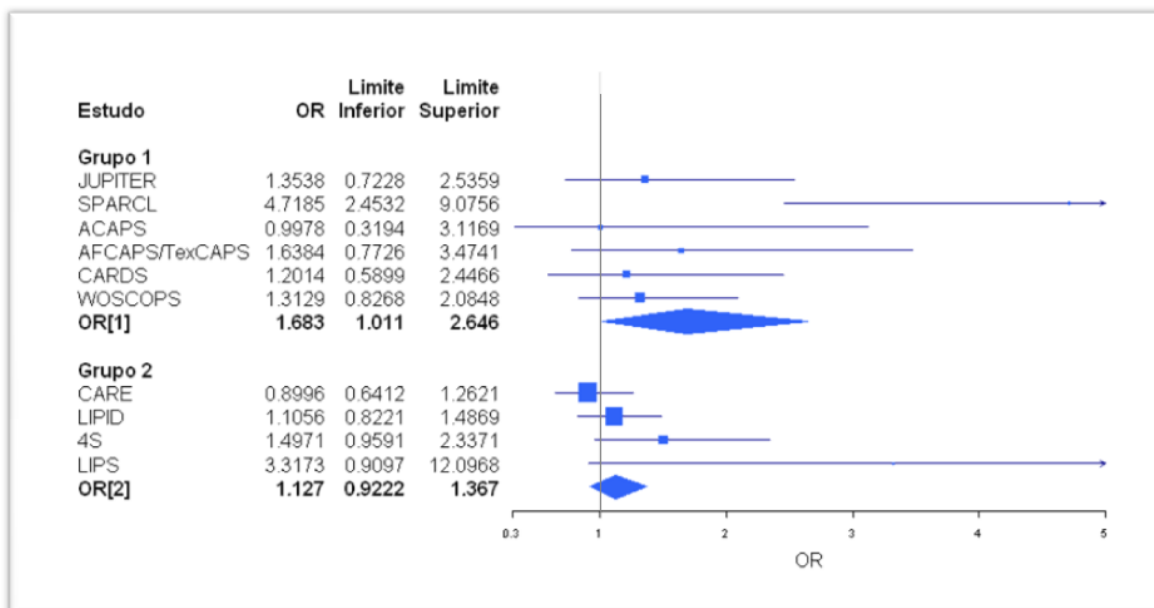


Figura 16 – “Forest Plot” para o Exemplo 2

O “Forest Plot” mostra informações individuais dos estudos incluídos na metanálise, como a variabilidade e a medida de efeito metanalítica. Observa-se que, com a exceção de dois estudos, todas as medidas de efeito encontram-se à direita da linha vertical, evidenciando que geralmente o tratamento tem OR maior que 1, mas não significa que este efeito é significativo.

Assim como no exemplo anterior, devido ao uso de prioris não informativas o leitor pode notar que os resultados aqui encontrados (bayesianos) são muito próximos dos resultados apresentados no Anexo 2 (clássicos). Mas análises bayesianas mostram-se mais simples e práticas quando comparadas às clássicas. Essa praticidade encontrada nos modelos bayesianos em relação aos clássicos aumenta conforme a complexidade do modelo, ou seja, conforme os números de grupos e de considerações do modelo aumentam mais prática e simples torna-se a análise bayesiana. Em meta-regressão, por exemplo, uma extensão da análise de subgrupos, a simplicidade dos modelos bayesianos torna-se mais significativa.

A título de comparação aplicou-se o modelo de efeitos aleatórios para os 10 estudos juntos, sob as mesmas considerações anteriores para simulação e com as mesmas prioris não informativas. Os seguintes resultados foram obtidos:

Tabela 12 – Sumária a Posteriori para o modelo de efeitos aleatórios no Exemplo 2

Parâmetro	Valor estimado (média)	Desvio Padrão	MC erro	Valor estimado (mediana)	ICR95%	
or	1.4380	0.2488	0.002227	1.4010	1.0590	2.0460
tau	0.1499	0.1746	0.001273	0.1033	0,0004	0.5874

Através da Tabela 12, podemos perceber que o verdadeiro OR é um número entre 1,059 e 2,046 com 0,95 de credibilidade, indicando efeito significativo, ou seja, o uso das estatinas aumenta o índice de TGOP (para a população de pacientes testados). No entanto, esta conclusão discorda dos resultados anteriores, pois em metanálise de subgrupos o efeito do uso de estatinas em pacientes que não apresentam histórico de problemas cardiovasculares não é significativo. Este trabalho não tem por objetivo apresentar técnicas de comparação dos modelos, mas neste caso o mais adequado seria utilizar um método formal de comparação para então definir a melhor representação.

5.5. Exemplo Binomial

Como ilustração do Modelo Binomial nesse tipo de pesquisa clínica será considerado o conjunto de dados introduzidos na seção 5.4 para o grupo 1 do Exemplo 2: seis estudos independentes e heterogêneos com resultados para o desfecho TGOP. Neste exemplo já temos uma resposta dicotômica, ou seja, se o paciente tem TGOP recebe um, caso contrário a resposta é zero. Desta forma, o número de pacientes com resposta positiva

no grupo controle e no grupo tratamento (r_j^c e r_j^t) para cada estudo tem distribuição binomial: $r_j^c \sim \text{Binomial}(p_j^c, n_j^c)$ e $r_j^t \sim \text{Binomial}(p_j^t, n_j^t)$.

Considerando efeitos aleatórios e prioris não informativas os valores definidos para os hiperparâmetros foram: $c = 0,001$, $d = 0,001$, $w = 0$, $s = 0,001$, $k = 0$ e $l = 0,001$. Gerou-se uma cadeia de Gibbs Sampling com 100.000 interações e foi desconsiderado o período “burn-in” de 5.000 interações. As estimativas para as distribuições a posteriori marginais e para os parâmetros são produzidas com saltos (“thin”) de tamanho 10.

Na Figura 17 temos os gráficos de autocorrelação. Analisando-os da mesma forma que no exemplo 1 e 2, as cadeias de simulação sugerem dados não correlacionados.

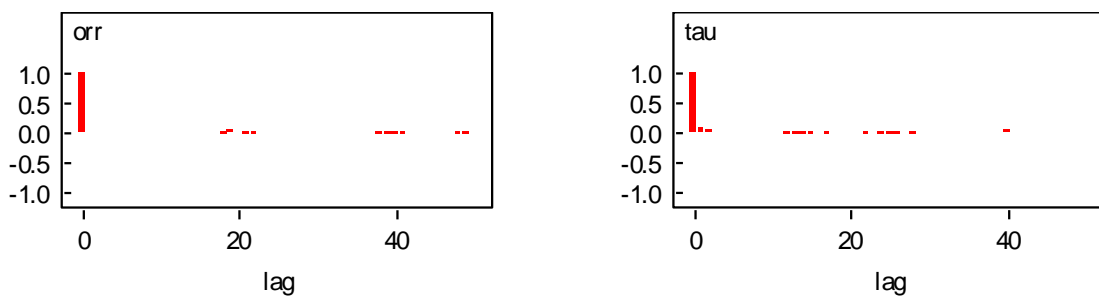


Figura 17 – Gráficos de Autocorrelações para o Exemplo Binomial

A Figura 18 mostra o gráfico de séries temporais, apesar da evidência de picos no decorrer das simulações pode-se verificar um padrão na cadeia, pois estes indicam apenas que a posteriori é assimétrica. Logo, há indicação de convergência para os parâmetros.

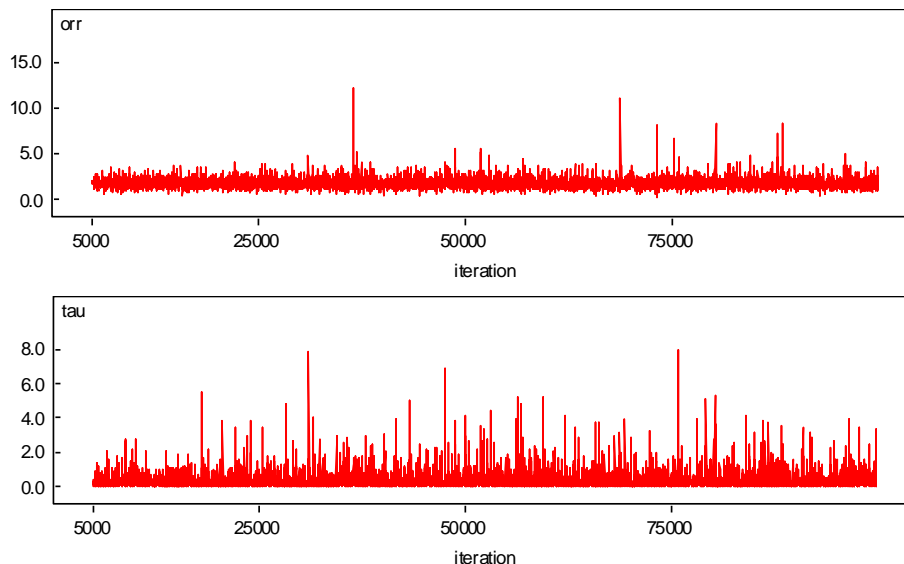


Figura 18 – Gráficos das séries temporais para o Exemplo Binomial

Considerando-se os valores simulados para estimar as medidas resumo da posteriori, segue-se com as análises. A Tabela 13 apresenta os resultados encontrados a posteriori.

Tabela 13 – Sumário a Posteriori para o Exemplo Binomial

Parâmetro	Valor estimado (média)	Desvio Padrão	MC erro	Valor estimado (mediana)	ICR95%	
orr	1.7400	0.5069	0.005505	1.6900	0.9674	2.8080
tau	0.3028	0.4519	0.005338	0.1683	0.0029	1.4580

A Tabela 13 indica a mesma conclusão anterior. O verdadeiro valor para o OR não indica efeito significativo do uso de estatinas (o intervalo de 95% de credibilidade inclui o valor um), ou seja, o uso não influencia o índice de TGOP em pacientes que ainda não apresentaram histórico cardiovascular. Ou ainda, o valor mais provável (e esperado) para o OR é 1,74, ou seja, estima-se que a chance de TGOP para indivíduos que usaram estatinas é 1,74 vezes a chance de TGOP em indivíduos que não usaram estatinas. É possível perceber também que o ICR95% está bastante deslocado para a direita, o que novamente nos sugere a necessidade de incluir mais estudos para uma decisão.

Estes resultados também podem ser visualizados nos gráficos das estimativas das distribuições a posteriori, expostos na Figura 19. Através destes é possível ter uma ideia da probabilidade do valor um para o OR. Percebe-se que para o parâmetro *orr* essa probabilidade não é desprezível.

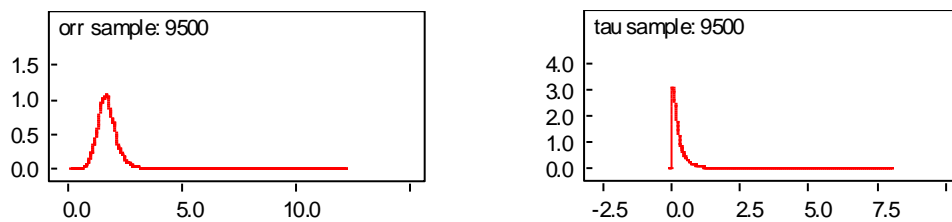


Figura 19 – Densidades a Posteriori Marginais para o Exemplo Binomial

Alguns autores comentam que o Modelo Binomial apresenta resultados mais confiáveis e estimativas mais exatas para o uso de metanálise com poucos estudos, em relação aos demais modelos. Para eles, a utilização de uma distribuição Gaussiana para uma população originalmente binomial torna grande o viés das estimativas quando o número de estudos considerados é pequeno. De fato, uma distribuição binomial pode ser aproximada de uma normal quando há um comportamento assintótico, ou seja, quando n (em metanálise número de estudos) tende ao infinito, caso contrário, maior e mais significativa é a diferença entre estas distribuições. Esta diferença pode ser percebida através do erro de simulação, comparando o erro atual (0,005505 para 100.000 simulações) com o erro calculado para os mesmos dados no modelo anterior (0,0043 para 200.000 simulações), ponderadamente, o primeiro é menor que a metade do segundo. Pode-se comparar ainda os intervalos de credibilidade, no modelo binomial este se apresenta menos amplo que o obtido no Exemplo 2. Outras aplicações deste modelo ainda em metanálise bayesiana podem ser vistas em PISSINI (2006).

6. Considerações Finais

Um dos objetivos deste trabalho foi introduzir os métodos Bayesianos em Metanálise, métodos alternativos aos métodos clássicos de inferência que podem melhorar a precisão e a interpretação dos resultados. Um enfoque maior foi dado à Análise de Subgrupos e percebe-se que este método é simples e muito versátil para analisar possíveis subgrupos de estudos.

A abordagem clássica para metanálise também foi revisada, podendo-se notar que a técnica ainda está em desenvolvimento. E por ser um assunto relativamente novo e de tanta importância, pois está sendo cada vez mais utilizado nas mais diversas áreas, é relevante que seja mais e melhor explorado. Na área da Medicina, por exemplo, a metanálise tem sido frequentemente empregada, principalmente na comparação de grupos de estudos.

Conceitos bayesianos foram apresentados e aplicados. Foi visto que as principais críticas em metanálise são quanto à variabilidade existente entre os estudos a serem combinados. Assim, modelos que incorporam a variância entre os estudos ainda são amplamente discutidos tanto na área de estatística clássica quanto na bayesiana. Alguns autores consideram a utilização do modelo bayesiano hierárquico bastante conveniente, pois possui um formato lógico para descrever e também explicar a heterogeneidade existente entre os estudos, enquanto que a teoria clássica envolve a combinação da magnitude de efeitos.

Outro grande problema em metanálise é que, em alguns modelos onde há vários parâmetros, os cálculos são tão complexos que se tornam impossíveis de serem executados analiticamente. Este foi um empecilho para a utilização e o desenvolvimento da estatística bayesiana por muito tempo, somente com o avanço computacional e de métodos de simulação que estes modelos puderam ser aplicados. Hoje em dia, uma alternativa para estas inferências baseia-se em simulações estocásticas, utilizando algoritmos baseados em cadeias de Markov (MCMC), onde o modelo proposto pode ter também muitos parâmetros. No contexto bayesiano, os métodos MCMC permitem obter, de forma empírica, a estrutura das distribuições conjuntas e marginais a posteriori a partir de simulações iterativas das distribuições condicionais completas.

Citam-se ainda outras vantagens apresentadas pelos métodos bayesianos sobre os clássicos na aplicação da metanálise, é que o primeiro oferece uma estrutura para a incorporação de informações disponíveis a priori e, em metanálise de subgrupos, a estimativa da diferença entre os subgrupos, o que não é possível no segundo.

Ao logo do trabalho foi notado que o assunto é um tema muito rico para ser pesquisado. Por restrições de tempo, muitos outros tópicos ainda interessantes de serem explorados não puderam ser contemplados. Um dos assuntos não abordados neste trabalho foi o uso de testes para homogeneidade inteiramente bayesianos e de técnicas bayesianas para comparações múltiplas, a fim de buscar um teste que consiga captar melhor as diferenças entre três subgrupos ou mais na metanálise de subgrupos.

Outro t3pico n3o implementado seria como fazer predi33es de novas observa33es, ou ainda de observa33es faltantes no contexto bayesiano. Segundo LEOTTI (2005) h3a como fazer isto utilizando “Gibbs Sampling” e o WinBUGS tem alguns recursos aplicados neste sentido.

Devido ao sentido educacional dado a este trabalho em nenhum momento foram feitas an3lises para se testar a adequabilidade dos modelos ajustados, tanto na parte cl3ssica quanto na parte bayesiana. Tamb3m n3o foram estudados m3todos formais de compara33o dos modelos cl3ssicos e bayesianos.

Em fim, espera-se que este trabalho seja uma refer3ncia para aqueles que desejam conhecer os m3todos bayesianos aplicados a uma metan3lise, em especial em an3lise de subgrupos.

Referências Bibliográficas

- AFILADO, J; DUQUE, G; STEELE, R; JUKEMA, J. W; CRAEN, A. J. M; EISENBERG, M. J. Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients. Journal of the American College of Cardiology. Elsevier Inc. Montreal, Canada. 2008.
- BABAPULLE, M. N; JOSEPH, L; BÉLISLE, P; BROPHY, J. M; EISENBERG, M. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomized clinical trials of drug-eluting stents. Elsevier Ltd. Vol 364. 2004.
- CARDOSO, F. F; ROSA, G. J. M; TEMPELMAN, R. J; TORRES, R. A. A. Modelos Hierárquicos bayesianos para estimação robusta e análise de dados censurados em melhoramento animal. Rev. Bras. de Zootec., v.38, p.72-80. 2009
- FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W. Epidemiologia clinica: elementos essenciais; tradução Roberta Marchiori Martins. Porto Alegre, Artmed, 2006.
- GIANNOTTI, J. G. Meta-Análise de Parâmetros Genéticos de Características de Crescimento em Bovinos de Corte Sob Enfoques Clássicos e Bayesianos. Piracicaba, 2004.
- GILKS, W. R; RICHARDSON, S; SPIEGELHALTER, D. J. Markov Chain Monte Carlo in Practice. Chapman & Hall, 1996.
- GLASS, G. V. Meta-Analysis at 25. College of Education. Arizona State University, 2000.
- HIGGINS, J. PT; GREEN, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration. Version 5.0.2. 2009. Disponível em: <http://cochrane-handbook.org>. Acesso em 31 out. 2010.
- LEANDRO, G. Meta-analysis in medical research: The handbook for the understanding and practice of meta-analysis. London: BMJ Books, 2005.
- LEE, P.M. Bayesian Statistics: an introduction. Oxford University Press. New York, 1989.
- LEOTTI, V. B. Abordagem Bayesiana para modelos Mistos com o uso de “Gibbs Sampling”. Trabalho de Conclusão do Curso Bacharelado em Estatística. Porto Alegre, 2005.
- MARTINEZ, E. Z; MAZIN, S. C. Modelos Estatísticos em Metanálise. 54ª RBRAS, 13º SEAGRO, São Carlos, 2009.
- MAZIN, S. C. Métodos Bayesianos em Metanálise: Especificação da Distribuição a Priori para Variabilidade entre os Estudos. Ribeirão Preto. 2009.

MORA, F; ARNHOLD, E. Application of the Bayesian inference and mixed linear model method to maize breeding. *Cien. Inv. Agr.*, p.185-190. 2006.

NUNES, L. N. Meta-Análise. Trabalho de Conclusão do Curso Bacharelado em Estatística. Porto Alegre, 1997.

OLIVEIRA, M. S. Comparações Múltiplas Bayesianas com Erro Normal Assimétrico. Lavras. Minas Gerais, 2009.

PISSINI, C. F. Aplicações em Meta-análise sob um enfoque Bayesiano usando dados médicos. São Carlos, 2006.

RESENDE, M. D. V; DUDA, L. L; GUIMARÃES, P. R. B; FERNANDES, J. S. C. Análise de Modelos Lineares Mistos Via Inferência Bayesiana. *Rev. Mat. Est. São Paulo*, p.41-70. 2001

RODRIGUES, C. L. Metanálise: um guia prático. Trabalho de Conclusão do Curso Bacharelado em Estatística. Porto Alegre, 2010. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/24862/000749617.pdf>

SANDERS, G. D; INOUE, L; SAMSA, G; KULASINGAM, S; MATCHAR, D. Use of Bayesian Techniques in Randomized Clinical Trials: A CMS Case Study. Duke Evidence-based Practice Center. 2009.

SMITH, T. C; SPIEGELHALTER, D. J; THOMAS, A. Bayesian Approaches to Random-Effects Meta-Analysis: A Comparative Study. *Statistics in Medicine*, Vol 14, 2685 – 2699. 1995.

SUTTON, A. J; ABRAMS, K. R; JONES, D. R; SHELDON, T. A; SONG, F. Methods for Meta-Analysis in Medical Research. John Wiley & Sons. 2000.

ZIEGELMANN, P. K. Inferência Bayesiana e Teoria das Decisões. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Matemática. Departamento de Estatística.

ZIEGELMANN, P. K. Metanálise MTC: O uso combinado de evidência direta e indireta na comparação de múltiplos tratamentos. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Matemática. Departamento de Estatística. 19º SINAPE, 2010.

ANEXO 1: Modelo Clássico (Exemplo 1)

A tabela abaixo apresenta os mesmos 22 estudos clínicos randomizados encontrados na seção 5.3 sobre o uso de estatinas na prevenção de morte DAC. No entanto, os dados estão apresentados de maneira adequada para a utilização do software STATA.

Tabela A1.1 – Uso de estatinas na prevenção de morte DAC para o Exemplo 1 clássico

Nome do Estudo	Grupos	Interv_N	Controle_N	Interv morteDAC	Controle morteDAC
SPARCL	1	2365	2366	40	39
AFCAPS/TeXCAPS	1	3304	3301	11	15
CARDS	1	1428	1410	21	25
WOSCOPS	1	3302	3293	38	52
KAPS	1	224	223	2	2
ALLHAT-LLT	1	5170	5185	160	162
Mohler 80 mg	1	120	114	1	1
Mohler 10 mg	1	120	114	1	1
ALLIANCE	2	1217	1225	43	61
CARE	2	2081	2078	96	119
GISSI-P	2	2138	2133	31	49
LIPID	2	4512	4502	287	373
PLAC I	2	206	202	3	3
REGRESS	2	450	434	2	4
4S	2	2221	2223	111	189
CIS	2	129	125	1	2
FLARE	2	409	425	3	7
FLORIDA	2	265	275	2	9
LIPS	2	844	833	13	24
LiSA	2	187	178	2	4
MAAS	2	193	188	4	4
SCAT	2	230	230	7	4

A primeira coluna identifica os artigos, a segunda o grupo a qual pertence (um para pacientes que nunca tiveram problemas cardiovasculares e dois para pacientes que já apresentaram diagnóstico positivo). A terceira coluna representa o número total de pacientes que participaram da intervenção e a quarta o número total de pacientes considerados no grupo controle. O número de mortes DAC no grupo intervenção e no grupo controle está relacionado na quinta e sexta coluna, respectivamente.

Utilizando o comando:

metan interv_mortedac sobreviveramt controle_mortedac sobreviveramc, or fixedi

será realizada uma análise individual para cada subgrupo.

A opção “fixedi” no comando “metan” utiliza o método do inverso da variância para os pesos. Com o comando apresentam-se o “Forest Plot” e o teste de heterogeneidade através da estatística I^2 .

Resultados para o grupo 1:

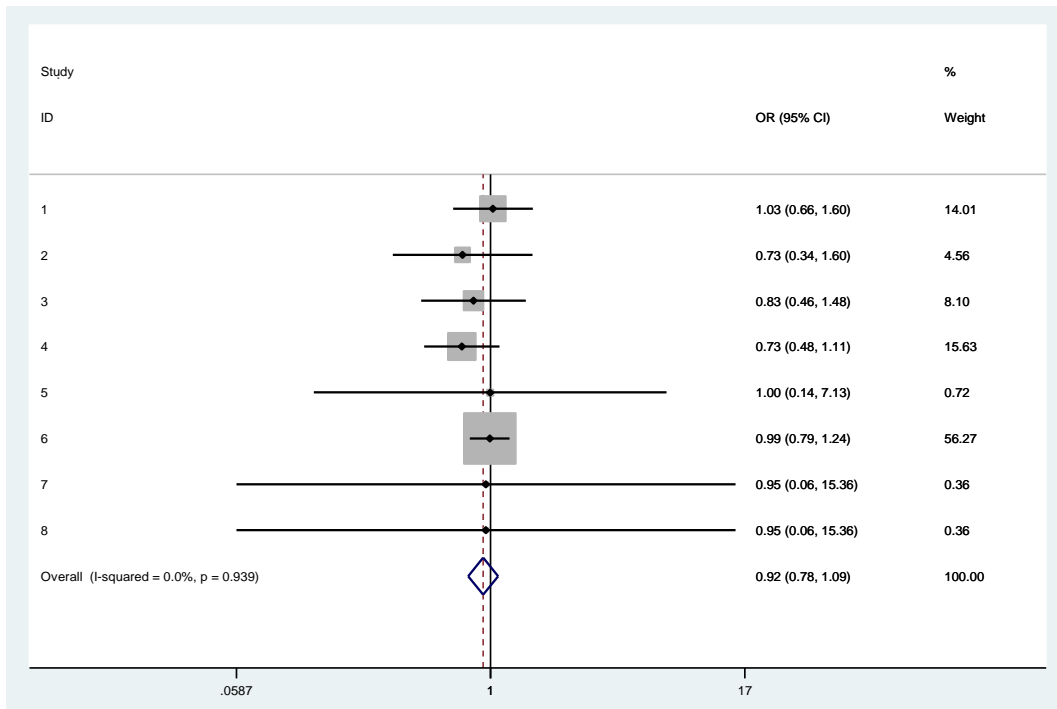


Figura A1.1 – “Forest Plot” para o grupo 1 do Exemplo 1 clássico

Analisando o gráfico encontra-se o p-valor = 0,939 do teste Q (teste de heterogeneidade), que não rejeita a hipótese nula de homogeneidade, isto é, não se tem evidências significativas para que os estudos sejam considerados heterogêneos ou ela é muito baixa ($I^2 = 0,0\%$). Logo, pode-se optar por uma metanálise com modelo de efeito fixo.

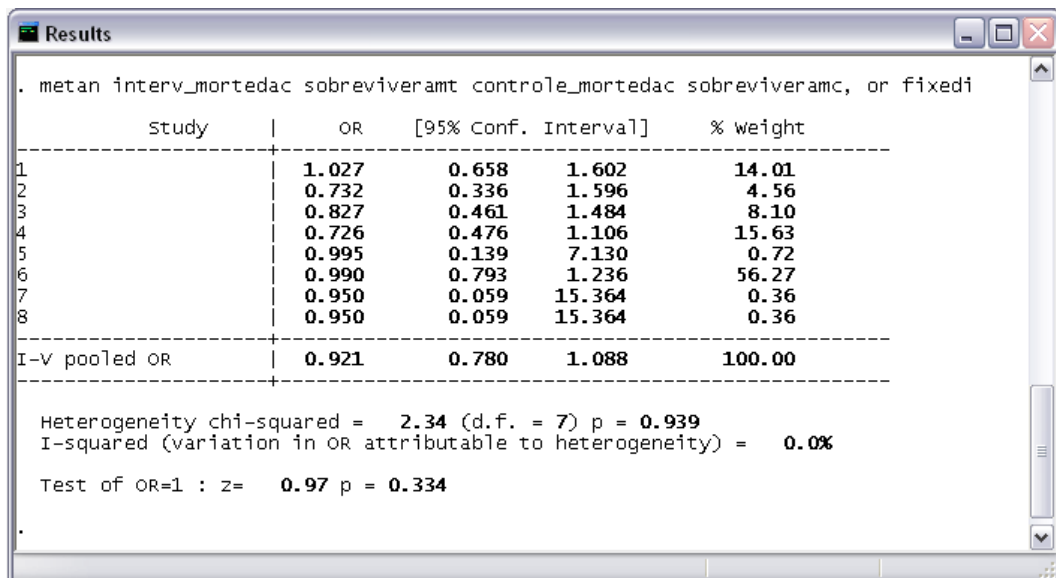


Figura A1.2 – Saída de Resultados para o grupo 1 do Exemplo 1 clássico

Assim como no gráfico anterior, é possível identificar na saída de resultados as mesmas análises: o *Odds Ratio* de cada estudo e seu intervalo de confiança, o peso atribuído a cada estudo, a medida metanalítica e seu intervalo de confiança e o teste de

heterogeneidade. No entanto, na última linha da saída de resultados é possível identificar ainda o teste para *Odds Ratio*, que tem como hipótese nula $OR = 1$ (a exposição ao fator de risco é a mesma para intervenção e controle), com $p\text{-valor} = 0,334$ a hipótese nula foi aceita.

Conclusão: Tanto no gráfico quanto na saída de resultados verifica-se que não existe efeito significativo das estatinas na prevenção de morte DAC em pacientes sem histórico de problemas. E, baseado nos oito estudos da metanálise estima-se que o *odds* de mortalidade DAC seja 0,921 para pacientes que fazem o tratamento com estatinas a cada um paciente do grupo controle. A metanálise é dominada pelo estudo ALLHAT-LLT que contribui com 56,27% do peso da análise.

Resultados para o grupo 2:

Analisando o gráfico abaixo se verifica o $p\text{-valor} = 0,611$ do teste Q (teste de heterogeneidade), que aceita a hipótese nula de homogeneidade, isto é, não se tem evidências significativas para que os estudos sejam considerados heterogêneos ou ela é muito baixa ($I^2 = 0,0\%$). Logo, pode-se optar por uma metanálise com modelo de efeito fixo.

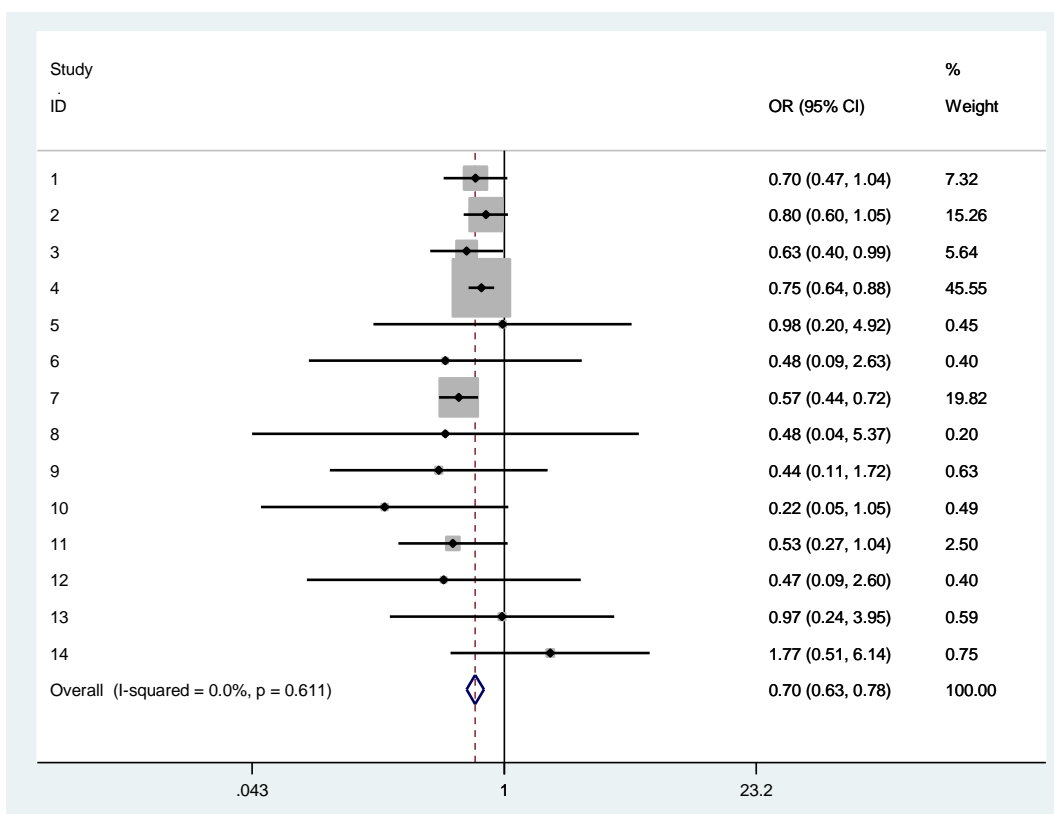


Figura A1.3 – “Forest Plot” para o grupo 2 do Exemplo 1 clássico

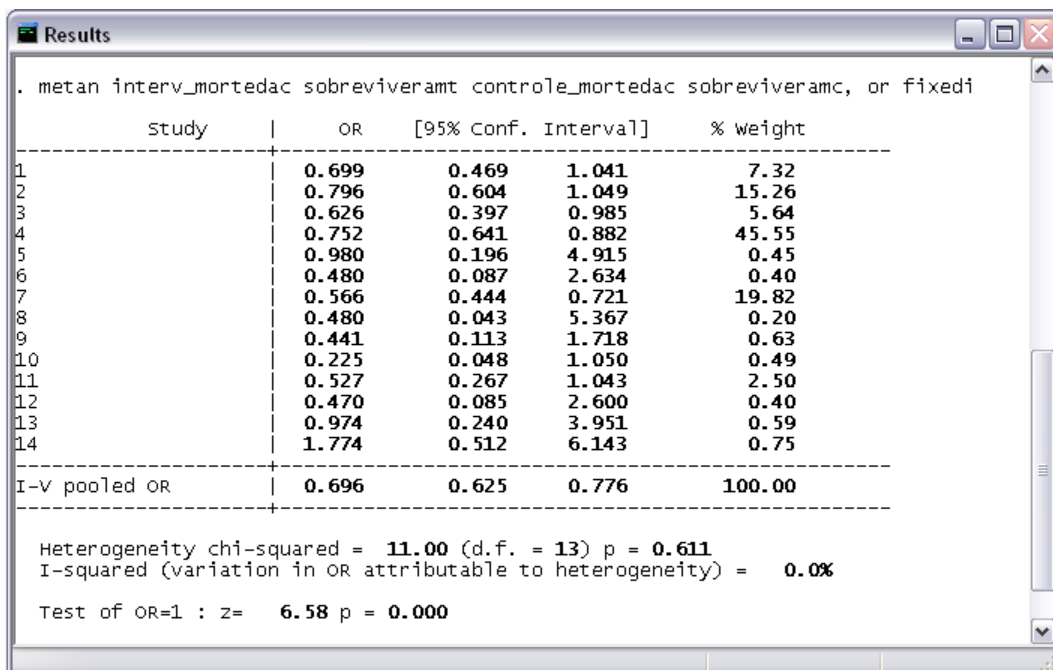


Figura A1.4 – Saída de Resultados para o grupo 2 do Exemplo 1 clássico

Analisando na última linha da saída de resultados o teste para *Odds Ratio*, que tem como hipótese nula $OR=1$ (a exposição ao fator de risco é a mesma para intervenção e controle), com p-valor = 0,000 a hipótese nula foi rejeitada.

Conclusão: Pode-se verificar tanto no gráfico quanto na saída de resultados que existe efeito significativo das estatinas na prevenção de morte DAC em pacientes com histórico de problemas. E, baseado nos 14 estudos da metanálise estima-se que o *odds* de mortalidade DAC seja 0,696 para pacientes que fazem o tratamento com estatinas a cada um paciente do grupo controle. A metanálise é dominada pelo estudo LIPID que contribui com 45,55% do peso da análise.

Anexo 2: Modelo Clássico (Exemplo 2)

A tabela abaixo apresenta os mesmos 10 estudos clínicos randomizados encontrados na seção 5.4 sobre o uso de estatinas na prevenção de TGOP. No entanto, os dados estão apresentados de maneira adequada para a utilização do software STATA.

Tabela A2.1 - Uso de estatinas na prevenção de TGOP para o Exemplo 2 clássico

Nome do Estudo	Grupos	Interv_N	Controle_N	Interv TGOP	Controle TGOP
JUPITER	1	8901	8901	23	17
SPARCL	1	2365	2366	51	11
ACAPS	1	460	459	6	6
AFCAPS/TextCAPS	1	3304	3301	18	11
CARDS	1	1428	1410	17	14
WOSCOPS	1	3302	3293	42	32
CARE	2	2081	2078	66	73
LIPID	2	4512	4502	94	85
4S	2	2221	2223	49	33
LIPS	2	844	833	10	3

A primeira coluna identifica os artigos, a segunda o grupo a qual pertence (um para pacientes que nunca tiveram problemas cardiovasculares e dois para pacientes que já apresentaram diagnóstico positivo). A terceira coluna representa o número total de pacientes que participaram da intervenção e a quarta o número total de pacientes considerados no grupo controle. O número de TGOP no grupo intervenção e no grupo controle está relacionado na quinta e sexta coluna, respectivamente.

Resultados para o grupo 1:

Utilizando o comando:

metan interv_tgop sobreviveramt controle_tgop sobreviveramc, or randomi

A opção “randomi” no comando “metan” utiliza o método de Der Simonian e Laird com estimação de heterogeneidade pelo método do inverso da variância. Também poderia ser utilizado “random”, que utiliza o método de Der Simonian e Laird com estimação de heterogeneidade pelo método de Mantel Haenzel.

Analisando o gráfico e a saída de resultados, encontra-se o p-valor = 0,026 do teste Q (teste de heterogeneidade), que rejeita a hipótese nula de homogeneidade, isto é, há evidências significativas para que os estudos sejam considerados heterogêneos ($I^2 = 60,8\%$). Logo, neste grupo, poderá ser utilizado o modelo de efeitos aleatórios.

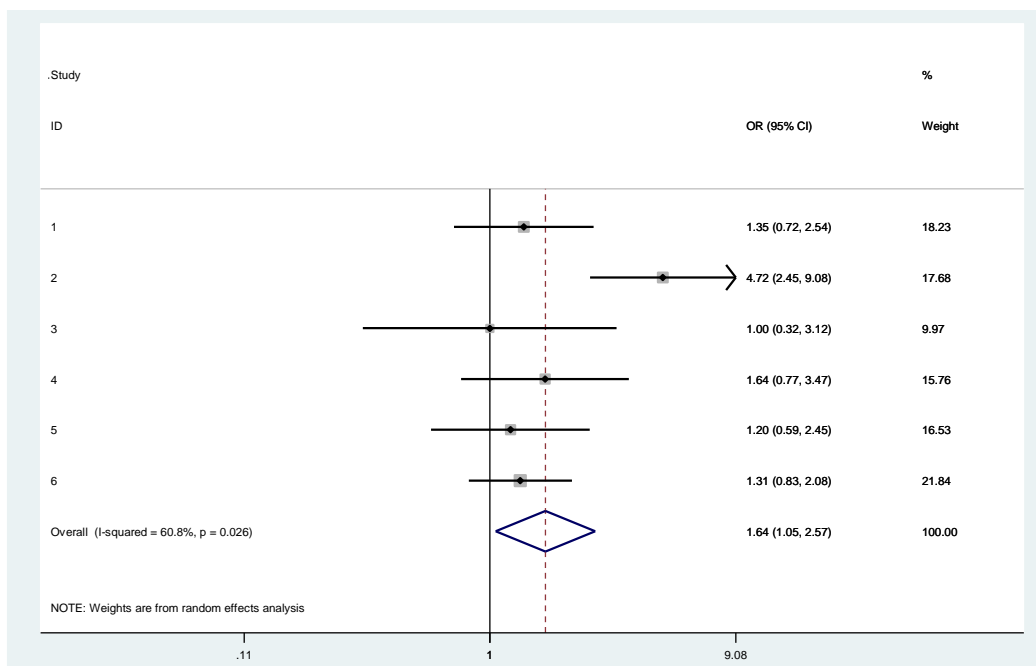


Figura A2.1 – “Forest Plot” para o grupo 1 do Exemplo 2 clássico

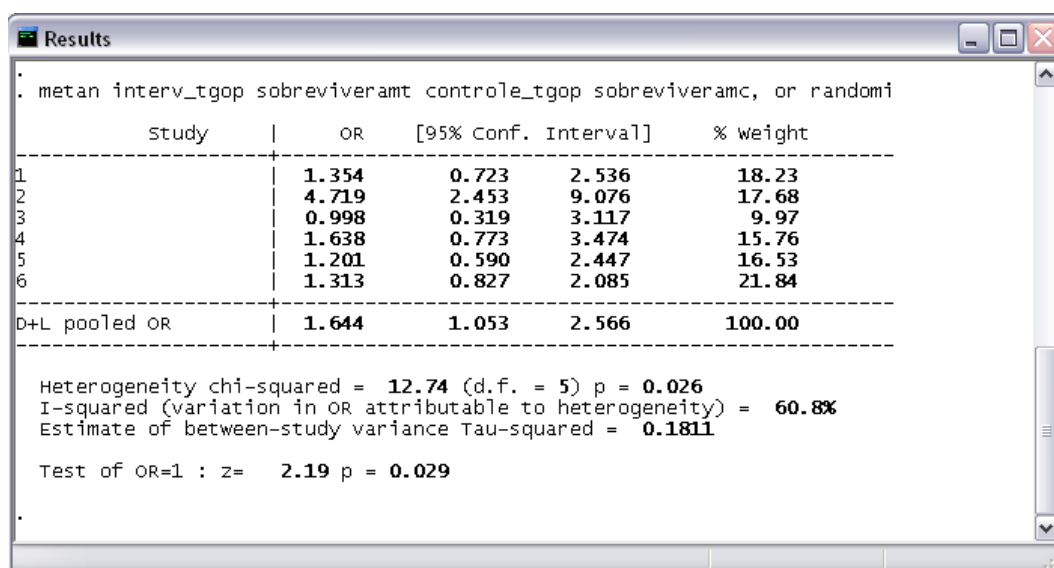


Figura A2.2 – Saída de Resultados para o grupo 1 do Exemplo 2 clássico

Conclusão: Pelo teste para *Odds Ratio*, que tem como hipótese nula $OR=1$ (a exposição ao fator de risco é a mesma para intervenção e controle), com p-valor = 0,029, a hipótese nula foi rejeitada. Logo, existe efeito significativo das estatinas na prevenção de mortes em geral em pacientes sem histórico de problemas. E, baseado nos 6 estudos da metanálise estima-se que o *odds* de TGOP seja 1,644 para pacientes que fazem o tratamento com estatinas a cada 1 paciente do grupo controle.

Resultados para o grupo 2:

Utilizando o comando:

metan interv_tgop sobreviveramt controle_tgop sobreviveramc, or fixedi

Analisando o gráfico e a saída de resultados encontra-se o p-valor = 0,114 do teste Q (teste de heterogeneidade), que aceita a hipótese nula de homogeneidade, isto é, não se tem evidências significativas para que os estudos sejam considerados heterogêneos ou ela é muito baixa ($I^2 = 49,6\%$). Logo, neste grupo, será utilizado o modelo de efeito fixo, ao invés do modelo de efeitos aleatório.

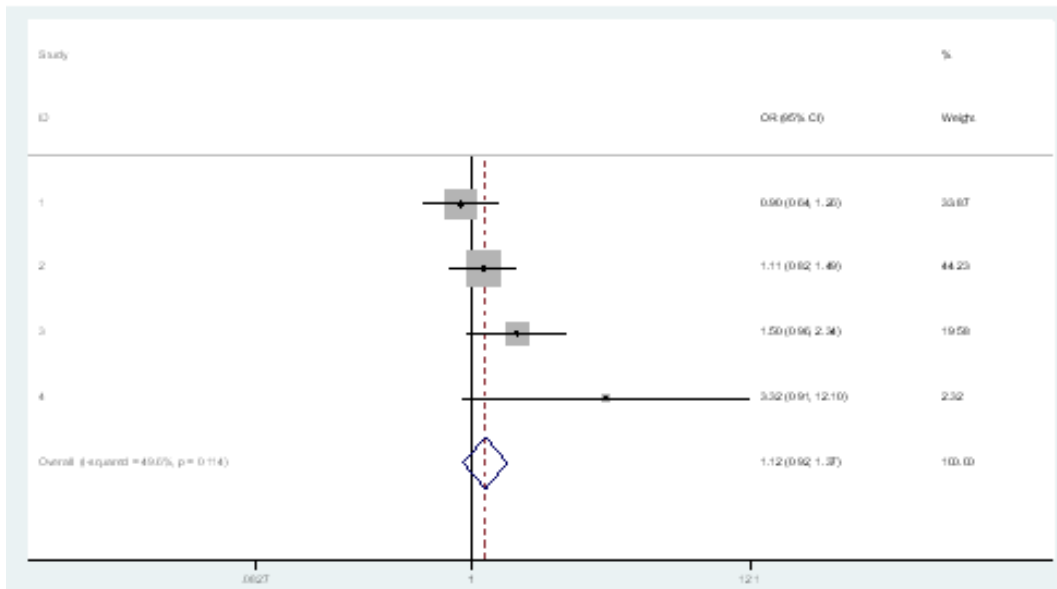


Figura A2.3 – “Forest Plot” para o grupo 2 do Exemplo 2 clássico

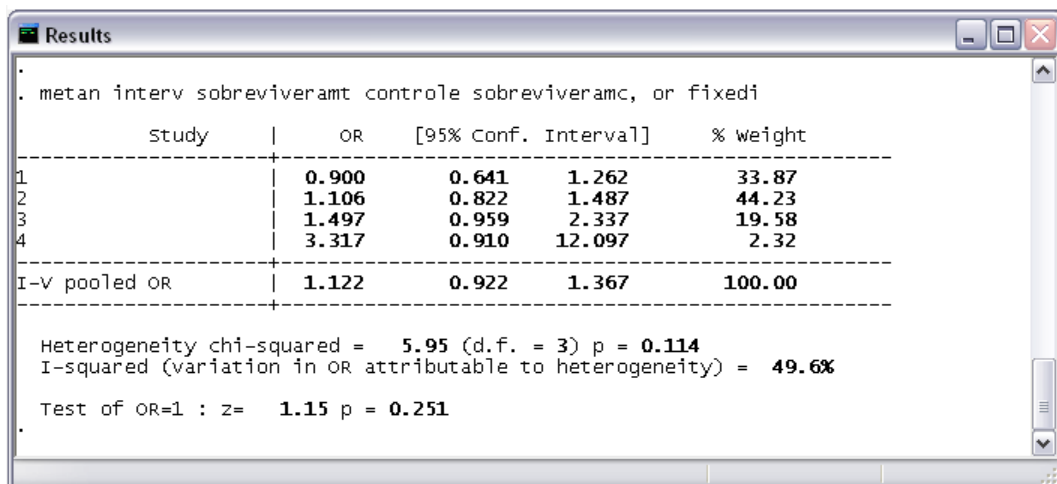


Figura A2.4 – Saída de Resultados para o grupo 2 do Exemplo 2 clássico

Conclusão: Pelo teste para *Odds Ratio* que tem como hipótese nula $OR=1$ (a exposição ao fator de risco é a mesma para intervenção e controle), com p-valor = 0,251, a hipótese nula não foi rejeitada. Logo, não existe efeito significativo das estatinas na prevenção de TGOP em pacientes com histórico de problemas. E, baseado nos 4 estudos da metanálise estima-se que o *odds* de mortalidade seja 1,122 para pacientes que fazem o tratamento com estatinas a cada um paciente do grupo controle.

Anexo 3: Programação no WinBUGS para Efeito Fixo

Modelo de Efeito Fixo (exemplo 1 grupo 1):

```
model {  
  for (i in 1: N) {  
    y[i] ~ dnorm (mi, sigma2[i])  
    sigma2[i] <- 1/sigma[i] }  
  mi ~ dnorm (0, .001)  
  or <- exp (mi)  
}
```

```
list (N=8)
```

y[]	sigma[]
0.0262	0.0515
-0.3123	0.1582
-0.1901	0.0891
-0.3207	0.0462
-0.0045	1.0090
-0.0098	0.0128
-0.0517	2.0173
-0.0517	2.0173

```
END
```

Aqui é importante lembrar a necessidade de se deixar uma linha em branco após o “END” (basta clicar “enter” no teclado após digitá-lo), caso contrário o modelo será considerado incorreto e o WinBUGS não irá prosseguir.

Anexo 4: Programação no WinBUGS para Efeitos Aleatórios

Modelo de Efeitos Aleatórios (exemplo 2 grupo 1):

```
model{
  for (i in 1:N) {
    y[i] ~ dnorm (mij[i], sigma2[i])
    sigma2[i] <- 1/sigma[i]
    mij[i] ~ dnorm(mi, taui)    }
  mi ~ dnorm(0,.001)
  or <- exp(mi)
  taui ~ dgamma(0.0001,0.0001)
  tau <- 1 / taui
}
##Initials
list(tau = 1)
list(N = 13)
y[]      sigma[]
0.3030   0.1025
1.5515   0.1114
-0.0022  0.3377
0.4937   0.1471
0.1835   0.1317
0.2722   0.0557
END
```

Anexo 5: Programação no WinBUGS para Efeito Fixo em Metanálise de Subgrupos

```
model{
  for (i in 1:N) {
    y[i]~ dnorm(mi[grupo[i]], sigma2[i])
    sigma2[i] <- 1/sigma[i] }
  for (i in 1:G) {
    mi[i] ~ dnorm(0,.001)
    or[i] <- exp(mi[i])    }
  dif <- or[1] - or[2]
}
list (N = 22,    G=2, grupo=c(1,1,1,1,1,1,1,1,2,2,2,2,2,2,2,2,2,2,2,2))
y[] sigma[]
0.0262  0.0515
-0.3123 0.1582
-0.1901 0.0891
-0.3207 0.0462
-0.0045 1.0090
-0.0098 0.0128
-0.0517 2.0173
-0.0517 2.0173
-0.3582 0.0414
-0.2280 0.0198
-0.4688 0.0536
-0.2851 0.0066
-0.0199 0.6766
-0.7342 0.7546
-0.5689 0.0153
-0.7330 1.5159
-0.8182 0.4810
-1.4927 0.6187
-0.6399 0.1210
-0.7544 0.7612
-0.0268 0.5107
0.5730  0.4018

END
```

Anexo 6: Programação no WinBUGS para Efeitos Aleatórios em Metanálise de Subgrupos

```
model{
  for (i in 1:N){
    y[i] ~ dnorm(mij[i],sigma2[i])
    sigma2[i] <- 1/sigma[i]
    mij[i] ~ dnorm(mi[grupo[i]],taui[grupo[i]])  }
  for (i in 1:G) {
    mi[i] ~ dnorm(0,.001)
    or[i]<- exp(mi[i])
    taui[i] ~ dgamma (0.0001,0.0001)
    tau[i] <- 1 / taui[i]}
  dif <- or[1] – or[2]
}

## Initials
list(taui = c(1,1))

list (N = 27,    G=2,
      grupo=c(1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,2,2,2,2,2,2,2,2,2,2,2,2),
      y = c(-0.2268, 0.0262, -0.2196, -2.0970, 0.0382, -0.1479, -0.3248, 0.4055, -0.2538,
            -0.2968, -0.0146, -0.0517, 1.3601, -0.0466, -0.0952, -0.2109, -0.2767, -0.4356, -0.5248,
            1.3979, -0.5136, -0.3771, -1.4425, -0.4290, -0.3385, -1.0772, 0.8049),
      sigma = c(0.0093, 0.0103, 0.4572, 1.1294, 0.0261, 0.0105, 0.0301, 0.4214, 0.0175,
                0.5924, 0.0036, 2.0173, 1.2675, 0.0180, 0.0117, 0.0262, 0.0041, 0.4267, 0.5613, 1.2558,
                0.3296, 0.0104, 1.2661, 0.2414, 0.0507, 0.3518, 0.2527)
    )
```

Anexo 7: Programação no WinBUGS para Efeitos Combinados em Metanálise de Subgrupos

```
model{
  for (i in 1: N) {
    y[i] ~ dnorm(miy,sigma2y[i])
    sigma2y[i] <- 1 / sigmay[i]      }
  miy ~ dnorm (0,.001)
  or[2]<- exp(miy)
  for (j in 1:M) {
    z[j]~dnorm (miz[j], sigma2z[j])
    sigma2z[j] <- 1 / sigmaz[j]
    miz[j] ~ dnorm (mi, tau)        }
  mi ~ dnorm(0,.001)
  or[1]<- exp(mi)
  tau ~ dgamma (0.0001,0.0001)
  tau <- 1 / tau
  dif<- or[1]-or[2]
}
## Initials
list(tau=1)
list(N=6, M=4,
      z = c(0.3030,1.5515,-0.0022,0.4937,0.1835,0.2722),
      sigmaz = c(0.1025,0.1114,0.3377,0.1471,0.1317,0.0557),
      y = c(-0.1058,0.1004,0.4036,1.1992),
      sigmay = c(0.0298,0.0229,0.0516,0.4357)
)
```

Anexo 8: Programação no WinBUGS para Modelo Binomial de Efeito Fixo

```
model {  
  for( i in 1 : N ) {  
    rc[i] ~ dbin (pc[i], nc[i])  
    rt[i] ~ dbin (pt[i], nt[i])  
    logit (pc[i]) <- mu[i]  
    logit (pt[i]) <- mu[i]+ delta  
    mu[i] ~ dnorm(.0001,.0001)  
  }  
  delta ~ dnorm(0,.001)  
  or <- exp (delta)  
}  
  
list (N=4,  
      nt = c(2081,4512,2221,844),  
      nc = c(2078,4502,2223,833),  
      rt = c(66,94,49,10),  
      rc = c(73,85,33,3)  
)
```

Anexo 9: Programação no WinBUGS para Modelo Binomial de Efeitos Aleatórios

```
model {
  for( i in 1 : N ) {
    rc[i] ~ dbin(pc[i], nc[i])
    rt[i] ~ dbin(pt[i], nt[i])
    logit (pc[i]) <- mu[i]
    logit (pt[i]) <- mu[i] + delta[i]
    mu[i] ~ dnorm(0,.001)
    delta[i] ~ dnorm(m, tau)      }
  m ~ dnorm(0,.001)
  tau ~ dgamma(0.001,0.001)
  tau <- 1 / tau
  or <- exp(m)    }

##Initials

list(m = 0, tau=1, mu = c(0,0,0,0,0,0), delta = c(0,0,0,0,0,0))

list(N=6,
  nt = c(8901,2365,460,3304,1428,3302),
  nc = c(8901,2366,459,3301,1410,3293),
  rt = c(23,51,6,18,17,42),
  rc = c(17,11,6,11,14,32)
)
```


Anexo 10: Programação no R para “Forest Plot”

A seguir apresentamos o programa escrito em linguagem R para a construção do “Forest Plot” do Exemplo 1:

```
library (rmeta)
li1 <- c(.6580,.3356,.4607,.4762,.1390,.7931,.0587,.0567)
li2<-c(.4691,.6041,.3975,.6409,.1955,.0874,.4444,.0430,.1133,.0481,.2667,.0851,.2399,
      .5120)
ls1 <- c(1.6015,1.5956,1.4840,1.1056,7.1298,1.2363,15.3636,15.3636)
ls2 <- c(1.0412,1.0492,.9851,.8822,4.9150,2.6336,.7213,5.3665,1.7181,1.0501,1.0428,
      2.6000,3.9506,6.1429)
or1 <- c(1.0265,.7318,.8269,.7256,.9955,.9902,.9496,.9496)
or2 <- c(.6989,.7962,.6257,.7519,.9803,.4799,.5661,.4805,.4412,.2248,.5273,.4703,.9735,
      1.7735)
orr1 <- 0.9228
liorr1 <- 0.7906
lsorr1 <- 1.0830
orr2 <- 0.6988
liorr2 <- 0.6268
lsorr2 <- 0.8849
diff <- 0.224
lidiff <- 0.06532
lsdiff <- 0.398

orr <- 0.7557
liorr <- 0.6944
lsorr <- 0.8281

tabletext <-cbind (
c("", "Estudo", "", "Grupo 1", "SPARCL", "AFCAPS", "CARDS", "WOSCOPS", "KAPS",
  "ALLHAT-LLT", "Mohler 80 mg", "Mohler 10 mg", "OR[1]", "",
  "Grupo 2", "ALLIANCE", "CARE", "GISSI-P", "LIPID", "PLAC I", "REGRESS", "4S",
  "CIS", "FLARE", "FLORIDA", "LIPS", "LiSA", "MAAS", "SCAT", "OR[2]"),
c("", "OR", "", "", or1, orr1, "", "", or2, orr2),
c("Limite", "Inferior", "", "", li1, liorr1, "", "", li2, liorr2),
c("Limite", "Superior", "", "", ls1, lsorr1, "", "", ls2, lsorr2))

forestplot (tabletext,
c(NA,NA,NA,NA,or1,orr1,NA,NA,or2,orr2),
c(NA,NA,NA,NA,li1,liorr1,NA,NA,li2,liorr2),
c(NA,NA,NA,NA,ls1,lsorr1,NA,NA,ls2,lsorr2),
zero=1,is.summary=c(TRUE,TRUE,TRUE,TRUE,
rep(FALSE,8), TRUE, TRUE, TRUE, rep (FALSE,14), TRUE),
clip = c(0,5), xlog = FALSE, xticks = c(0.3,1,2,3,4,5),
col = meta.colors (box = "royalblue", line = "darkblue", summary = "royalblue"),
xlab = "OR", graphwidth = unit (5,"inches"))
```

A seguir apresentamos o programa escrito em linguagem R para a construção do “Forest Plot” do Exemplo 2:

```
library(rmeta)

li1 <- c(.7228,2.4532,.3194,.7726,.5899,.8268)
ls1 <- c(2.5359,9.0756,3.1169,3.4741,2.4466,2.0848)
li2 <- c(.6412,.8221,.9591,.9097)
ls2 <- c(1.2621,1.4869,2.3371,12.0968)
or1 <- c(1.3538,4.7185,.9978,1.6384,1.2014,1.3129)
or2 <- c(.8996,1.1056,1.4971,3.3173)
orr1 <- 1.683
liorr1 <- 1.011
lsorr1 <- 2.646
orr2 <- 1.1270
liorr2 <- 0.9222
lsorr2 <- 1.367

tabletext <- cbind (
c("", "Estudo", "", "Grupo 1", "JUPITER", "SPARCL", "ACAPS", "AFCAPS/TeXCAPS",
  "CARDS", "WOSCOPS", "OR[1]", "",
  "Grupo 2", "CARE", "LIPID", "4S", "LIPS", "OR[2]"),
c("", "OR", "", "", or1, orr1, "", "", or2, orr2),
c("Limite", "Inferior", "", "", li1, liorr1, "", "", li2, liorr2),
c("Limite", "Superior", "", "", ls1, lsorr1, "", "", ls2, lsorr2))

forestplot (tabletext,
c(NA,NA,NA,NA,or1,orr1,NA,NA,or2,orr2),
c(NA,NA,NA,NA,li1,liorr1,NA,NA,li2,liorr2),
c(NA,NA,NA,NA,ls1,lsorr1,NA,NA,ls2,lsorr2),
zero=1,is.summary=c(TRUE,TRUE,TRUE,TRUE,
rep (FALSE, 6), TRUE, TRUE, TRUE, rep (FALSE, 4), TRUE),
clip = c(0,5), xlog = FALSE, xticks = c(0.3,1,2,3,4,5),
col = meta.colors (box = "royalblue", line = "darkblue", summary = "royalblue"),
xlab= "OR", graphwidth = unit (5, "inches"))
```

Anexo 11: Outros Softwares Estatísticos

Existem diversos programas computacionais para a realização da metanálise. No entanto, há apenas duas opções: softwares especializados em metanálise ou programas estatísticos padrões, como o SPSS, SAS e R, com algumas adaptações ou programações específicas.

Softwares Estatísticos Padrões:

- SPSS
- SAS
- R – Project (gratuito): O R é um software estatístico programável e livre, pode ser obtido diretamente do site www.r-project.org. O R possui alguns pacotes básicos que já vêm instalados juntamente com o programa e outros que são colaborações que o software recebe. Estes, incluindo o pacote para metanálise, devem ser instalados separadamente.
- BioEstat – Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Bio-Médicas
- MIX (versão gratuita): MIX é um software adicional para Metanálise em Excel que permite a execução completa da metanálise em um ambiente familiar que é o Excel. Detalhes podem ser encontrados no site <http://www.meta-analysis-made-easy.com/>
- EXCEL: Planilhas eletrônicas como o EXCEL também podem ser utilizadas, mas com aproximações tanto para um modelo de efeito fixo quanto para um de efeito aleatório.

Softwares Estatísticos Específicos para Meta - Análise:

- Meta - Analysis (gratuito)
- META (Meta Analysis Easyto Answer) (gratuito): Mais informações sobre o software podem ser encontradas em <http://davidakenny.net/metain.htm>
- CMA (Comprehensive Meta – Analysis) (versão demo gratuito): Mais informações podem ser encontradas em http://www.meta-analysis.com/pages/why_use.html
- Metawin (versão demo gratuito): A versão demo pode ser baixada pelo site <http://www.metawinsoft.com>, onde também se encontra uma descrição do Metawin e mais informações.
- **Outros:** Advanced Basic Meta – Analysis, MetaDOS, META Program Information, Comprehensive Meta-Analysis (gratuito), POWER PRECISION (gratuito)