

O USO DO MÉTODO ESTATÍSTICO DE META-ANÁLISE PARA PRÁTICA DE SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

DE ARAUJO, Cristiano Miranda¹

PADILHA, Eliandro José²

RESUMO

Com o aumento exponencial da literatura científica na área de saúde, a análise adequada das evidências existentes para a tomada da melhor decisão clínica, tornou-se um desafio. Neste sentido, a meta-análise têm sido proposta como um adequado método de síntese quantitativa dos dados existentes na literatura científica, agrupando os resultados de vários estudos, estimando uma única média e variância dos parâmetros de interesse. Devido a necessidade de sintetizar o conhecimento existente, e apontar os campos onde a evidência científica é insuficiente, a área de saúde têm utilizado frequentemente esta técnica estatística. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi revisar na literatura sobre o uso de meta-análises na área de saúde, apresentando o método matemático que envolve a construção da meta-análise e contextualizando o uso deste método estatístico na área de saúde, levantando as condições para o seu uso e a importância da aplicação deste método. Foi possível concluir que devido a possibilidade de gerar uma síntese quantitativa através da meta-análise, acerca da temática escolhida, torna o método ainda mais vantajoso no ponto de vista científico. Este método estatístico possui grande utilidade para a implementação da prática baseada em evidências (PBE), propiciando um maior nível de evidência científica a profissionais da área de saúde.

Palavras-chave: Meta-análise. Estatística. Saúde. Ciência.

1 - INTRODUÇÃO

A literatura científica cresce de maneira exponencial, e este aumento da produtividade científica dificulta a seleção e análise qualificada destas evidências (LOVATTO; LEHNEN; ANDRETTA; CARVALHO *et al.*, 2007). Algumas questões importantes para o avanço do conhecimento científico na área de saúde são estudadas mais de uma vez, em diferentes regiões do mundo por diferentes grupos de pesquisa, sendo que muitas vezes estes múltiplos estudos possuem um tamanho amostral pequeno, com resultados discordantes, dificultando assim a melhor tomada de decisão clínica (HAIDICH, 2010).

¹ Aluno do Centro Universitário Internacional UNINTER, Artigo apresentado como Projeto de pesquisa para o Trabalho de Conclusão de Curso 02-2021

² Professor Orientador do Centro Universitário Internacional UNINTER.

No intuito de solucionar esta problemática, foi proposto um método estatístico, chamado meta-análise, com capacidade de combinar resultados de vários estudos, sintetizando e quantificando estes dados agrupados (LOVATTO; LEHNEN; ANDRETTA; CARVALHO *et al.*, 2007). Este método se tornou uma importante ferramenta estatística, agrupando resultados de diferentes estudos que abordam a mesma questão científica, estimando a média e variância dos parâmetros populacionais, a partir dos resultados obtidos nestes estudos (FIELD; GILLET, 2010). Esta técnica tem como vantagem aumentar o poder estatístico para quantificar efeitos de tratamentos, aumentando a precisão nas estimativas (LOVATTO; LEHNEN; ANDRETTA; CARVALHO *et al.*, 2007).

A evidência científica gerada pela meta-análise é superior a formas tradicionais de revisão literatura, que de maneira geral apenas sintetizam o conhecimento existente em um âmbito qualitativo. Esta ferramenta também possibilita identificar onde a evidência existente é insuficiente para responder alguma pergunta de pesquisa, apontando para necessidade de novos estudos (LOVATTO; LEHNEN; ANDRETTA; CARVALHO *et al.*, 2007). Os resultados obtidos podem melhorar as estimativas já existentes, tornando-as mais precisas pelo agrupamento dos dados, respondendo questões não respondidas a nível dos estudos individuais, dirimindo controvérsias e gerando novas hipóteses (HAIDICH, 2010).

A área de saúde é uma das áreas que mais utiliza a meta-análise como ferramenta de estudo, diminuindo desta forma os custos e implicações éticas que envolvem experimentos em seres humanos. Assim, a meta-análise se apresenta como uma solução eficaz que contorna problemas éticos e econômicos na área de saúde. O aumento do seu uso ao longo dos últimos anos mostra a evolução da técnica e a necessidade de síntese da informação nesta área (MONTEIRO, 2010). A importância deste método para sintetizar e sumarizar os resultados de vários estudos tem aumentado, sintetizando assim dados sobre tratamentos, intervenções e exposições na área de saúde, obtendo uma estimativa mais precisa do tamanho de efeito estudado (RODRIGUES, 2016).

O estudo das revisões sistemáticas e meta-análises estão inseridas em um campo em constante evolução, com desafios antigos e atuais, que estimulam o debate, pesquisa e inovação desta temática (HIGGINS; THOMAS; CHANDLER; CUMPSTON *et al.*, 2021). A necessidade de respostas para implementação da prática clínica em saúde baseada em evidências científicas impulsionam a necessidade do

conhecimento deste método, desempenhando um papel fundamental no embasamento científico para a tomada de decisões clínicas (HAIDICH, 2010).

É de extrema importância levantar os motivos para realização de meta-análises e quais as vantagens na utilização deste método estatístico. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi revisar na literatura sobre o uso de meta-análises na área de saúde, apresentando o método matemático que envolve a construção da meta-análise e contextualizando o uso deste método estatístico na área de saúde, levantando as condições para o seu uso e a importância da aplicação deste método.

2 - METODOLOGIA

2.1 – Design do estudo

Esta pesquisa é de caráter descritivo, e foi realizada através de uma revisão bibliográfica, sintetizando o conhecimento que responda ao objetivo estipulado. Para a organização do presente estudo, foi realizado um levantamento bibliográfico da literatura científica, compilando trabalhos publicados em revistas científicas e livros especializados.

2.2 – Estratégia de busca nas bases de dados eletrônica

Para encontrar os artigos de interesse para o presente estudo, descritores e termos livres apropriados foram selecionados e adaptados para as seguintes bases de dados eletrônica: Pubmed/Medline, Scopus e Google Scholar. Para a procura nestas bases, os termos utilizados para a busca foram todos no idioma inglês, contudo estudos escritos em inglês, espanhol e português foram considerados elegíveis para inclusão. Para a inclusão do artigo na síntese, não houve restrição de data de publicação ou do delineamento utilizado.

Além disto, também foram consultados livros de autores com expertise na temática.

2.3 – Elegibilidade e método de síntese

A avaliação da elegibilidade dos artigos para a síntese foi realizada através da leitura exploratória do material selecionado, avaliando se o artigo era pertinente para responder o objetivo estabelecido, seguido da leitura seletiva e aprofundada para registro das informações de interesse.

A síntese do conhecimento foi realizada de maneira qualitativa, extraíndo e sintetizando as informações mais relevantes e que atendiam ao objetivo estipulado.

2.4 – Coleta de dados

As seguintes informações foram consideradas relevantes e extraídas dos estudos incluídos na presente síntese: histórico do uso da meta-análise e conceitos matemáticos envolvendo a utilização e construção da meta-análise.

3 – O USO DA META-ANÁLISE E A PRÁTICA DE SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

3.1 – Contexto histórico da meta-análise e o seu uso na prática de saúde baseada em evidências

No ano de 1861, em um livro publicado por George Biddel Airy, em conjunto com os matemáticos Johann Carl Friedrich Gauss e Pierre-Simon Laplace, descreveram a primeira técnica matemática para sumarizar os resultados de diferentes estudos, o que futuramente foi chamado de meta-análise (O'ROURKE, 2007). Em 1904, Karl Pearson, um dos precursores deste método estatístico, combinou resultados de pequenos estudos no intuito de responder sobre a eficácia de uma intervenção para febre entérica (PEARSON, 1904). Esta técnica estatística ao agrupar diferentes estudos consegue sanar uma das principais limitações existentes nos estudos científicos na área de saúde, o tamanho amostral dos estudos individuais, incluindo assim diversas amostras em uma mesma análise e se apresentando como uma valiosa ferramenta para avaliar novas hipóteses científicas (HAIDICH, 2010). Outro estatístico que incentivou a aplicação e teve grande importância no desenvolvimento e uso deste método foi Ronald Fisher, incentivando cientistas a resumir suas estimativas através da meta-análise (HIGGINS, 2018).

A prática de saúde baseada em evidências (PBE) é uma abordagem sistemática, que por meio do uso de métodos quantitativos, obtém informações valiosas para a prática clínica. A meta-análise ao agrupar os resultados de diferentes estudos, desempenha uma importante ferramenta na prática de saúde baseada em evidências (HAIDICH, 2010). Na área de saúde, o uso da meta-análise associada a revisões sistemáticas forma um pilar de grande importância na PBE, propiciando que profissionais apoiem suas decisões baseados nos melhores dados empíricos disponíveis. Revisões sistemáticas e meta-análises são utilizadas para sintetizar evidências acerca de uma pergunta de pesquisa, por este motivo várias agências governamentais e institutos de saúde de diversos países, têm incentivado a condução deste método de pesquisa (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009e).

3.2 – Conceituação matemática da meta-análise

O cálculo da meta-análise envolve a obtenção de estimativas baseadas em um agrupamento dos resultados de diversos estudos, sendo composta por duas etapas. A primeira é o cálculo da estatística resumida (ER) para cada estudo, descrevendo assim o efeito observado de maneira individual, podendo esta estatística resumida ser obtida para dados binários ou contínuos. Em um segundo momento, a estimativa de efeito do agrupamento é calculada através de uma média ponderada (MP) dos efeitos observados nos estudos individuais, sendo definida como:

$$MP = \frac{\sum ER_i \times p_i}{\sum p_i}$$

Onde:

MP – Média ponderada;

ER_i – efeito estimado a nível individual do *i*ésimo estudo;

p_i – peso dado ao *i*ésimo estudo;

Fonte: (HIGGINS; THOMAS; CHANDLER; CUMPSTON *et al.*, 2021)

A ponderação influencia significativamente o resultado obtido na análise. Baseado na equação apresentada, quanto maior o peso dado ao *i*ésimo estudo, maior a sua influência para o resultado médio. O objetivo da meta-análise é fornecer estimativas que representem as descobertas existentes, tendo a capacidade de incorporar informações em seu cálculo como a própria confiabilidade e precisão existente nos estudos primários, ponderando estudos maiores e mais bem relatados (MIKOLAJEWICZ; KOMAROVA, 2019). A forma de ponderação é baseada nas características dos dados incluídos na análise, e serão discutidas em uma seção adiante.

3.3 – Medidas de efeito utilizadas em meta-análise para dados contínuos

Quando estudos avaliam o desfecho de interesse através de dados contínuos, relatando valores de média e desvio-padrão, as medidas de efeito mais utilizadas para estimar os resultados da síntese meta-analítica são:

a) Diferença média bruta

É uma estatística que mensura a diferença absoluta entre os valores médios obtidos entre os dois grupos de interesse, estimando a quantidade de diferença existente entre os dois grupos. Esta medida de efeito deve ser utilizada quando os estudos incluídos na análise mensuram o desfecho de interesse em uma mesma escala (HIGGINS; THOMAS; CHANDLER; CUMPSTON *et al.*, 2021).

O cálculo desta estimativa é definido pela seguinte equação, quando considerado grupos independentes:

$$\Delta_i = \mu_t - \mu_c$$

Onde:

Δ_i – Diferença entre as médias amostrais;

μ_t – Média do grupo experimental;

μ_c – Média do grupo controle;

Fonte: (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009b)

Se assumirmos que os dois grupos possuem a mesma variância, sendo $\sigma_T^2 = \sigma_C^2 = \sigma$, a variância (V) de Δ_i será calculada pela seguinte equação:

$$V_{\Delta_i} = \frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2} \cdot S_{agrupado}^2$$

Onde:

V_{Δ_i} – Variância para a diferença;

n_1 – Tamanho amostral do grupo experimental;

n_2 – Tamanho amostral do grupo controle;

$S_{agrupado}^2$ – Variância amostral combinada;

Fonte: (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009b)

onde, o valor de $S_{agrupado}^2$ é dada por:

$$S_{agrupado}^2 = \frac{(n_1 - 1) \cdot S_T^2 + (n_c - 1) \cdot S_C^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

Onde:

$S_{agrupado}^2$ – Variância amostral combinada;

n_1 – Tamanho amostral do grupo experimental;

n_2 – Tamanho amostral do grupo controle;

S_T^2 – Variância do grupo experimental;

S_C^2 – Variância do grupo controle;

Fonte: (RODRIGUES, 2016)

Se assumirmos que os dois grupos não possuem a mesma variância, o cálculo da variância da diferença será dado por:

$$V_{\Delta_i} = \frac{S_T^2}{n_1} + \frac{S_C^2}{n_2}$$

Fonte: (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009b)

b) Diferença média padronizada

Esta medida de efeito é utilizada quando as unidades de medidas dos estudos incluídos na análise diferem entre si. Para obter a diferença média em uma mesma escala nos estudos, o valor da diferença média é dividido pelo desvio padrão, gerando então o cálculo da diferença média padronizada (DMP). Estas estimativas demonstram o tamanho de efeito em relação à variância geral, medidas como o *d* de *Cohen*, *g* de *Hedges* ou Δ de *Glass* podem ser utilizadas (COHEN, 1969; 1987; HEDGES; OLKIN, 1985; MIKOLAJEWICZ; KOMAROVA, 2019). O *d* de *Cohen* é a medida mais utilizada para relatar a DMP, contudo, o Δ de *Glass* é preferível quando há diferença considerável entre o desvio padrão dos dois grupos (ANDRADE, 2020).

Quando é assumido que a variância populacional é a mesma entre os dois grupos, sendo $\sigma_T^2 = \sigma_C^2 = \sigma^2$, o cálculo desta medida de efeito é dado por:

$$\Delta_{DMP} = \frac{\mu_T - \mu_C}{\sigma_i}$$

Onde:

Δ_{DMP} – Diferença média padronizada entre grupos;

μ_T – Média populacional do grupo experimental;

μ_C – Média populacional do grupo controle;

σ_i – Desvio padrão populacional;

Fonte: (RODRIGUES, 2016)

A DMP também pode ser calculada através de estimativas obtidas de amostras, e um desvio padrão combinado dos desvios amostrais de cada grupo, com o cálculo do *d* de *Cohen*:

$$d = \frac{X_T - X_C}{S_{entre\ grupos}}$$

Onde:

d – Diferença média padronizada calculada pelo *d* de *Cohen*;

X_T – Média amostral do grupo experimental;

X_C – Média amostral do grupo controle;

$S_{entre\ grupos}$ – Desvio padrão combinado dos desvios de cada grupo;

Fonte: (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009b)

Onde o valor do $S_{entre\ grupos}$ é calculado da seguinte forma:

$$S_{entre\ grupos} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \cdot S_T^2 + (n_2 - 1) \cdot S_C^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

Onde:

$S_{entre\ grupos}$ – Desvio padrão combinado dos desvios de cada grupo;

n_1 – Tamanho amostral do grupo experimental;

n_2 – Tamanho amostral do grupo controle;

S_T^2 – Variância do grupo experimental;

S_C^2 – Variância do grupo controle;

Fonte: (RODRIGUES, 2016)

A DMP calculada através do d de *Cohen* tende a superestimar o verdadeiro tamanho do efeito, principalmente em casos onde o tamanho da amostra é pequeno ($n < 20$) (ANDRADE, 2020), cenário comumente visualizado em meta-análises na área da saúde. Baseado nesta limitação, uma outra medida de tamanho de efeito pode ser utilizada, onde um fator de correção é aplicado, sendo esta conhecida como g de *Hedges* (ANDRADE, 2020). Para o cálculo pode ser utilizado a seguinte equação:

$$g = J \times d$$

Onde:

g – g de *Hedges*;

J – Fator de correção;

d – d de *Cohen*;

Fonte: (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009b)

Onde o fator de correção (J) é calculado pela seguinte equação:

$$J = 1 - \frac{3}{4(n_T + n_C - 2) - 1}$$

Onde:

J – Fator de correção;

d – d de *Cohen*;

n_T – Tamanho amostral do grupo experimental;

n_C – Tamanho amostral do grupo controle;

Fonte: (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009b)

A variância é calculada da seguinte forma:

$$S_g^2 = J^2 \times S_d^2$$

Onde:

S_g^2 – Variância para o g de *Hedges*;

J – fator de correção;

S_d^2 – Variância para o d de *Cohen*;

Fonte: (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009b)

O cálculo da DMP não corrige a direção da escala, desta forma se as escalas incluídas na análise não avaliam a mesma direção do efeito em relação a sua interpretação, os valores médios do conjunto devem ser multiplicados por -1, garantindo que as escalas apontem para uma mesma direção (HIGGINS; THOMAS; CHANDLER; CUMPSTON *et al.*, 2021).

3.4 – Medidas de efeito utilizadas em meta-análise para dados binários

Quando meta-análises avaliam desfechos binários, ou seja, quando o resultado do desfecho pode ser uma de duas possibilidades, geralmente são utilizadas as seguintes medidas de efeito:

a) Razão de Risco (RR)

Esta medida de efeito é também chamada de risco relativo, e representa especialmente na área de saúde, a probabilidade de ocorrência de um evento (na maior parte das vezes relacionado a um desfecho negativo), correspondendo a razão entre dois riscos (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009a). Em outras palavras, é o risco do evento em um grupo em relação ao outro (ANDRADE, 2015), permitindo comparar o risco de ocorrência de um evento em determinado grupo (experimental ou controle) (RODRIGUES, 2016), tendo a vantagem de sua interpretação ser intuitiva e de fácil compreensão (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009a).

O RR é definido como a razão entre o coeficiente de incidência do grupo exposto e o grupo não exposto, e pode ser utilizado a seguinte fórmula para o seu cálculo:

$$RR = \frac{\frac{I_1}{n_1}}{\frac{I_2}{n_2}}$$

Onde:

RR – Razão de risco;

*I*₁ – Incidência do evento no grupo exposto;

*I*₂ – Incidência do evento no grupo não-exposto;

*n*₁ – Tamanho amostral no grupo exposto;

*n*₂ – Tamanho amostral no grupo não-exposto;

Fonte: (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009a)

Para o cálculo desta medida de efeito, os dados obtidos são transformados em uma escala logarítmica, para após os cálculos serem convertidos para sua escala

original (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009a). Para transformação do RR em uma escala logarítmica o seguinte cálculo deve ser realizado:

$$\text{LogRR} = \ln(\text{RR})$$

Onde a variância é calculada com a seguinte equação:

$$\text{VARLogRR} = \frac{1}{I_1} - \frac{1}{n_1} + \frac{1}{I_2} - \frac{1}{n_2}$$

Onde:

VARLogRR – Variância do RR em escala logarítmica;

*I*₁ – Incidência do evento no grupo exposto;

*I*₂ – Incidência do evento no grupo não-exposto;

*n*₁ – Tamanho amostral no grupo exposto;

*n*₂ – Tamanho amostral no grupo não-exposto;

Fonte: (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009a)

O cálculo de razões de risco em geral está em uma escala que pode variar de 0 a infinito, onde o valor de 1 corresponde a ausência de risco. Esta escala numérica é assimétrica, sendo então necessária a transformação logarítmica para tornar a escala simétrica (HIGGINS; THOMAS; CHANDLER; CUMPSTON *et al.*, 2021). Usamos a razão de risco de log e sua variação para produzir as estimativas de intervalo de confiança em unidades de log (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009a).

O cálculo do intervalo de confiança, em um grau de confiança de (1 – α) × 100%, em unidades de log, pode ser realizado através da seguinte fórmula:

$$\text{Limite Inferior IC}_{\ln(\text{RR})} = \ln(\text{RR}) - z_{1-\frac{\alpha}{2}} \times S$$

$$\text{Limite Superior IC}_{\ln(\text{RR})} = \ln(\text{RR}) + z_{1-\frac{\alpha}{2}} \times S$$

Onde:

ln (RR) – Logaritmo natural do risco relativo;

*z*_{1- $\frac{\alpha}{2}$} – Quantil de probabilidade 1 – $\frac{\alpha}{2}$ da distribuição normal padrão;

S – Erro padrão do *ln (RR)*;

Fonte: (RODRIGUES, 2016)

Como as estimativas para a RR são calculadas em unidades logarítmicas, após o cálculo é necessário retornar os valores às unidades originais, através da operação inversa pela exponenciação:

$$\text{Limite Inferior IC}_{(RR)} = e^{\text{Limite inferior}_{\ln(RR)}}$$

$$\text{Limite Superior IC}_{(RR)} = e^{\text{Limite superior}_{\ln(RR)}}$$

Fonte: (RODRIGUES, 2016)

b) Razão de chance (RC)

A RC também é uma razão de risco, sendo uma boa aproximação de RR, principalmente no caso de o evento estudado ter baixa prevalência. Quando a prevalência de eventos não é rara, a RC não é uma boa aproximação de RR, tendendo a superestimar o risco, além de fornecer intervalos de confiança mais amplos (maior imprecisão)(DE ALMEIDA FILHO; BARRETO, 2011).

Baseado nas propriedades estatísticas da RC, é a medida de risco preferível para o cálculo de meta-análise de dados binários, além de possibilitar o seu cálculo para qualquer desenho de estudo na área de saúde (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009a; FLEISS; BERLIN, 2009). Esta medida de risco corresponde a razão entre probabilidades, e pode ser calculada através da seguinte fórmula:

$$RC = \frac{a}{b} \div \frac{c}{d} = \frac{ad}{bc}$$

Onde:

a – Frequência da ocorrência do evento no grupo experimental;

b – Frequência da não-ocorrência do evento no grupo experimental;

c – Frequência da ocorrência do evento no grupo controle;

d – Frequência da não-ocorrência do evento no grupo controle;

Fonte: (RODRIGUES, 2016)

Da mesma forma que no RR, a RC é apresentada em uma escala assimétrica (0 a infinito, onde 1 indica ausência de chance), sendo também necessária a transformação logarítmica para o cálculo das estimativas. Desta forma o cálculo da sua variância é dado pela seguinte equação:

$$VARLogRC = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}$$

Onde:

VARLogRC – Variância do log da razão de chance

a – Frequência da ocorrência do evento no grupo experimental;

b – Frequência da não-ocorrência do evento no grupo experimental;

c – Frequência da ocorrência do evento no grupo controle;

d – Frequência da não-ocorrência do evento no grupo controle;

Fonte: (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009a)

O cálculo do intervalo de confiança, em um grau de confiança de $(1 - \alpha) \times 100\%$, em unidades de log, pode ser realizado através da seguinte fórmula:

$$\text{Limite Inferior IC}_{\ln(RC)} = \ln(RC) - z_{1-\frac{\alpha}{2}} \times S$$

$$\text{Limite Superior IC}_{\ln(RC)} = \ln(RC) + z_{1-\frac{\alpha}{2}} \times S$$

Onde:

$\ln(RC)$ – Logaritmo natural da razão de chance;

$z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ – Quantil de probabilidade $1 - \frac{\alpha}{2}$ da distribuição normal padrão;

S – Erro padrão do $\ln(RC)$;

Fonte: (RODRIGUES, 2016)

Da mesma forma que na RR, as estimativas geradas em unidades logarítmicas são novamente transformadas para a unidade original através da operação matemática inversa, onde:

$$\text{Razão de Chance} = e^{\ln(RC)}$$

$$\text{Limite Inferior IC}_{(RR)} = e^{\text{Limite inferior}_{\ln(RR)}}$$

$$\text{Limite Superior IC}_{(RR)} = e^{\text{Limite superior}_{\ln(RR)}}$$

Fonte: (RODRIGUES, 2016)

3.5 – Modelo de efeito em meta-análise

Os dois modelos estatísticos mais utilizados para determinar o peso dos estudos na meta-análise são chamados de modelo de efeito fixo e modelo de efeitos aleatórios (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009f; TUFANARU; MUNN; STEPHENSON; AROMATARIS, 2015).

A decisão sobre qual modelo utilizar depende de diversos fatores, que devem ser ponderados no momento da escolha, sendo eles:

a) Generalização dos resultados

O modelo de efeito aleatório é o mais apropriado quando se tem a intenção de generalizar as estimativas obtidas. Este é um ponto que geralmente é objetivo em pesquisas, desta forma o modelo de escolha para meta-análises com este intuito deve ser o modelo de efeito aleatório (TUFANARU; MUNN; STEPHENSON; AROMATARIS, 2015) O modelo de efeito fixo é indicado para situações onde o pesquisador deseja calcular o tamanho do efeito comum para uma população específica (a que está incluída na análise), e não generalizar para outras populações (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009d). As conclusões de uma meta-análise de efeito fixo devem ser restritas apenas à população incluída na análise (NIKOLAKOPOULOU; MAVRIDIS; SALANTI, 2014).

b) Número de estudos incluídos

Quando poucos estudos são incluídos na análise, a escolha do modelo de efeito fixo deve ser considerada (KONSTANTOPOULOS; HEDGES, 2009). O modelo de efeito aleatório são adequados para análises com um número maior de estudos, tendo sido sugerido um número igual ou maior que cinco estudos, onde seja possível apoiar inferências de generalização além dos estudos incluídos (TUFANARU; MUNN; STEPHENSON; AROMATARIS, 2015). Contudo, os critérios para embasar a decisão de qual modelo utilizar, deve ser realizada em conjunto com os outros pontos abordados.

c) Heterogeneidade estatística

O modelo de efeito fixo pressupõem que existe um efeito comum (verdadeiro) entre os diferentes estudos, e qualquer diferença entre os tamanhos de efeito são devidos ao erro de amostragem (NIKOLAKOPOULOU; MAVRIDIS; SALANTI, 2014). Neste modelo, todos os possíveis fatores de confusão para o tamanho de efeito são similares entre os diferentes estudos, portanto a única diferença está no erro aleatório inerente a cada estudo, não havendo diferença entre o tamanho de efeito caso todas as populações incluídas tivessem tamanho infinito e erro próximo a zero (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009c). Neste modelo de efeito os estudos são ponderados baseados no inverso de sua variância, sendo atribuído o peso de cada estudo baseado na seguinte equação:

$$Peso_i = \frac{1}{Var_i}$$

Onde:

Var_i – Variância dentro do estudo, para o i -ésimo estudo;

Fonte: (RODRIGUES, 2016)

O tamanho do efeito do agrupado então é calculado através da média ponderada, com os pesos determinados de maneira inversa a sua variância, atribuindo maior peso para estudos com menor erro amostral (estudos maiores ganham peso maior dentro da análise).

Por outro lado, o modelo de efeito aleatório pressupõem que o verdadeiro tamanho de efeito varia de estudo para estudo, e as diferenças existentes não são somente devido ao erro de amostragem, mas também a variação no tamanho de efeito verdadeiro em cada estudo (NIKOLAKOPOULOU; MAVRIDIS; SALANTI, 2014). Sendo assim, é presumido que o verdadeiro tamanho de efeito de cada estudo foi

amostrado a partir de uma distribuição de tamanhos de efeitos verdadeiros (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009g). Da mesma forma que no modelo de efeito fixo, nas análises baseadas no modelo de efeito aleatório, os pesos atribuídos a cada estudo na análise são iguais ao inverso da sua variância (Var_i), contudo também é considerado a variância entre os estudos (heterogeneidade) (NIKOLAKOPOULOU; MAVRIDIS; SALANTI, 2014):

$$Peso_i = \frac{1}{VarI_i + VarE_i}$$

Onde:

$VarI_i$ – Variância dentro do estudo, para o i -ésimo estudo;

$VarE_i$ – Variância entre os estudos;

Fonte: (BORENSTEIN; HEDGES; HIGGINS; ROTHSTEIN, 2009g)

A variância entre os estudos ($VarE_i$), pode ser estimada através do cálculo do parâmetro Tau^2 (τ^2), determinando a variância dos tamanhos dos efeitos entre todos os estudos incluídos na análise. Um método para determinar os valores de τ^2 em meta-análises é através do método de DerSimonian and Laird (DERSIMONIAN; LAIRD, 1986), que ajusta a variância com a variância entre os estudos, baseando-se na estatística *Q de Cochran* (avalia a heterogeneidade na meta-análise) (RODRIGUES, 2016). Ao incorporar outra estimativa de variância além do erro aleatório, o modelo de efeito aleatório proporciona maior peso a estudos com amostras menores, quando comparado ao modelo de efeito fixo. Como este modelo de efeito incorpora a heterogeneidade existente na ponderação dos estudos, as estimativas geradas conseguem prever de uma melhor maneira o tamanho de efeito em estudos futuros, gerando estimativas com intervalos mais conservadores. Na presença de pouca variância entre os estudos (heterogeneidade) ambos os modelos fornecerão estimativas semelhantes (NIKOLAKOPOULOU; MAVRIDIS; SALANTI, 2014).

4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o aumento da literatura científica na área de saúde, a tomada de decisão na prática clínica é comprometida, devido a falta de tempo para leitura de todas as informações existentes e pela velocidade de novas informações sendo produzidas/publicadas. Desta forma, no âmbito qualitativo o uso de revisões sistemáticas torna-se um método efetivo para melhoria da prática da PBE. Contudo,

a possibilidade de gerar uma síntese quantitativa através da meta-análise, acerca da temática escolhida, torna o método ainda mais vantajoso no ponto de vista científico. A meta-análise é uma ferramenta estatística de grande valia para a PBE na área de saúde, uma vez que permite agrupar diferentes estudos, possibilitando desta forma um aumento do poder estatístico da análise e também uma diminuição do erro amostral. A escolha da medida de efeito é baseada na característica dos dados obtidos pelos estudos primários incluídos na revisão, sendo possível sintetizar através das seguintes medidas: diferença média bruta, diferença média padronizada, razão de risco e razão de chance. Outro ponto a ser observado é o modelo de efeito a ser utilizado, sendo esta escolha dependente dos seguintes aspectos: intenção de generalização dos resultados, número de estudos incluídos e heterogeneidade estatística existente na análise. Sendo assim, é possível concluir e constatar a grande utilidade desta ferramenta para a PBE, propiciando um maior nível de evidência científica a profissionais da área de saúde.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, C. Understanding relative risk, odds ratio, and related terms: as simple as it can get. **J Clin Psychiatry**, 76, n. 7, p. e857-861, Jul 2015.

ANDRADE, C. Mean Difference, Standardized Mean Difference (SMD), and Their Use in Meta-Analysis: As Simple as It Gets. **J Clin Psychiatry**, 81, n. 5, Sep 22 2020.

BORENSTEIN, M.; HEDGES, L. V.; HIGGINS, J. P. T.; ROTHSTEIN, H. R. Effect Sizes Based on Binary Data (2x2 Tables). **Introduction to Meta-Analysis**, p. 33-39, 2009/03/13 2009a. <https://doi.org/10.1002/9780470743386.ch5>.

BORENSTEIN, M.; HEDGES, L. V.; HIGGINS, J. P. T.; ROTHSTEIN, H. R. Effect Sizes Based on Means. *In: Introduction to Meta-Analysis*, 2009b. p. 21-32.

BORENSTEIN, M.; HEDGES, L. V.; HIGGINS, J. P. T.; ROTHSTEIN, H. R. Fixed-Effect Model. **Introduction to Meta-Analysis**, p. 63-67, 2009/03/13 2009c. <https://doi.org/10.1002/9780470743386.ch11>.

BORENSTEIN, M.; HEDGES, L. V.; HIGGINS, J. P. T.; ROTHSTEIN, H. R. Fixed-Effect Versus Random-Effects Models. **Introduction to Meta-Analysis**, p. 77-86, 2009/03/13 2009d. <https://doi.org/10.1002/9780470743386.ch13>.

BORENSTEIN, M.; HEDGES, L. V.; HIGGINS, J. P. T.; ROTHSTEIN, H. R. Front Matter. *In: Introduction to Meta-Analysis*, 2009e. p. i-xxix.

BORENSTEIN, M.; HEDGES, L. V.; HIGGINS, J. P. T.; ROTHSTEIN, H. R. Overview. **Introduction to Meta-Analysis**, p. 59-62, 2009/03/13 2009f. <https://doi.org/10.1002/9780470743386.ch10>.

BORENSTEIN, M.; HEDGES, L. V.; HIGGINS, J. P. T.; ROTHSTEIN, H. R. Random-Effects Model. **Introduction to Meta-Analysis**, p. 69-75, 2009/03/13 2009g. <https://doi.org/10.1002/9780470743386.ch12>.

COHEN, J. **Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences**. New York, NY: Academic Press, 1969.

COHEN, J. **Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences**. Hillside, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1987.

DE ALMEIDA FILHO, N.; BARRETO, L. B. **Epidemiologia & Saúde - Fundamentos, Métodos e Aplicações**. Grupo GEN, 2011.

DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials. **Control Clin Trials**, 7, n. 3, p. 177-188, Sep 1986.

FIELD, A. P.; GILLETT, R. How to do a meta-analysis. **Br J Math Stat Psychol**, 63, n. Pt 3, p. 665-694, Nov 2010.

FLEISS, J. L.; BERLIN, J. A. Effect Sizes for Dichotomous Data. *In*: COOPER, H.; HEDGES, L. V., *et al* (Ed.). **The handbook of research synthesis and meta-analysis**. 2nd edition ed.: Russell Sage Foundation, 2009.

Haidich, A. B. Meta-analysis in medical research. **Hippokratia**, 14, n. Suppl 1, p. 29-37, Dec 2010.

HEDGES, L.; OLKIN, I. **Statistical Methods for Meta-analysis**. San Diego, CA: Academic Press, 1985.

HIGGINS, J. P. T.; THOMAS, J.; CHANDLER, J.; CUMPSTON, M. *et al*. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)**. Cochrane, 2021, 2021.

HIGGINS, S. A Brief History of Meta-analysis. *In*: HIGGINS, S. (Ed.). **Improving Learning: Meta-analysis of Intervention Research in Education**. Cambridge: Cambridge University Press, 2018. p. 25-40.

KONSTANTOPOULOS, S.; HEDGES, L. V. Analyzing effect sizes: Fixed-effects models. *In*: COOPER, H.; HEDGES, L. V., *et al* (Ed.). **The handbook of research synthesis and meta-analysis**: Russell Sage Foundation, 2009.

LOVATTO, P. A.; LEHNEN, C. R.; ANDRETTA, I.; CARVALHO, A. D. *et al*. Meta-análise em pesquisas científicas - enfoque em metodologias. **Revista Brasileira de Zootecnia**, 36, p. 285-294, 2007.

MIKOLAJEWICZ, N.; KOMAROVA, S. V. Meta-Analytic Methodology for Basic Research: A Practical Guide. **Front Physiol**, 10, p. 203, 2019.

MONTEIRO, R. N. **Metodologias de meta-análise aplicada nas ciências da saúde**. 2010. (Mestrado em aplicações de estatística às ciências da saúde, da vida e do ambiente) - Departamento de Matemática, Universidade da Beira Interior, Covilhã.

NIKOLAKOPOULOU, A.; MAVRIDIS, D.; SALANTI, G. How to interpret meta-analysis models: fixed effect and random effects meta-analyses. **Evid Based Ment Health**, 17, n. 2, p. 64, May 2014.

O'ROURKE, K. An historical perspective on meta-analysis: dealing quantitatively with varying study results. **J R Soc Med**, 100, n. 12, p. 579-582, Dec 2007.

PEARSON, K. Report on Certain Enteric Fever Inoculation Statistics. **Br Med J**, 2, n. 2288, p. 1243-1246, Nov 5 1904.

RODRIGUES, C. L. N. **Meta-análise em investigação clínica**. 2016. Dissertação (Master) - Matemática e Aplicações, Universidade de Aveiro.

TUFANARU, C.; MUNN, Z.; STEPHENSON, M.; AROMATARIS, E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. **Int J Evid Based Healthc**, 13, n. 3, p. 196-207, Sep 2015.