

## MÉTODOS ESTATÍSTICOS EM METANÁLISE II: MODELOS DE REGRESSÃO

Suleimy Cristina MAZIN<sup>1</sup>  
Edson Zangiacomi MARTINEZ<sup>2</sup>

- RESUMO: A metanálise é o método estatístico que integra os resultados de diferentes estudos em uma medida síntese. Em um artigo anterior, descrevemos alguns aspectos da metanálise, como as medidas de efeito usuais e as medidas de heterogeneidade entre diferentes estudos. No presente artigo, discutimos a utilidade de modelos de regressão em metanálises. Apresentamos modelos de regressão em um contexto clássico e Bayesiano, e, para exemplificar estes métodos, usamos um conjunto de artigos de uma revisão sistemática da literatura médica.
- PALAVRAS-CHAVE: Metanálise; modelos de regressão; ensaios clínicos; estimação de parâmetros; estatística médica.

### 1 Introdução

A metanálise é uma técnica estatística que combina os resultados de diversos estudos voltados a um conjunto de hipóteses específicas (ver, por exemplo, Haines e Walters, 1995; Whitehead, 2002; Justo et al., 2005 ou Chinchilli, 2007). A metanálise vem sendo amplamente utilizada em estudos médicos, especialmente em revisões sistemáticas de ensaios clínicos aleatorizados (Martinez, 2007). Por exemplo, seja uma revisão sistemática que elegeu para uma metanálise  $J$  ensaios clínicos aleatorizados comparando um novo medicamento com um placebo (fármaco ou procedimento inerte) ou um tratamento padrão. Ao denotarmos genericamente uma medida de efeito para o  $j$ -ésimo estudo por  $Y_j$  ( $j = 1, 2, \dots, J$ ), a metanálise objetiva estimar uma medida resumo  $\hat{\beta}$ , que sintetiza os resultados dos  $J$  estudos

---

<sup>1</sup>Centro de Métodos Quantitativos – CEMEQ, Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP, CEP: 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil. E-mail: [sumazin@pop.com.br](mailto:sumazin@pop.com.br)

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP, CEP: 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil. E-mail: [edson@fmrp.usp.br](mailto:edson@fmrp.usp.br)

envolvidos na revisão sistemática. De acordo com os objetivos da metanálise, a medida  $Y_j$  é expressa por um *odds ratio*, uma redução absoluta de risco, um risco relativo, ou outra quantidade de interesse. Uma estimativa da medida de efeito metanáltica ( $\hat{\beta}$ ) é dada pela média ponderada

$$\hat{\beta} = \frac{\sum_{j=1}^J \hat{y}_j w_j}{\sum_{j=1}^J w_j}, \quad (1)$$

onde  $\hat{y}_j$  é a estimativa de  $Y_j$  em cada estudo e  $w_j$  denota o peso do  $j$ -ésimo estudo, geralmente estimado pelo inverso da variância da medida de efeito.

A estimativa da medida de efeito metanáltica dada pela expressão (1) tem por pressuposto que a variabilidade observada entre os resultados dos estudos que compõem a metanálise é devida apenas a flutuações amostrais aleatórias. Nesta situação, dizemos que os estudos são homogêneos (Colditz et al., 1995; Berlin, 1995; Engels et al., 2000). Quando a variabilidade entre os estudos tem origem não aleatória, dizemos que os estudos são heterogêneos. Song et al. (2001) citam que as possíveis causas da heterogeneidade podem ter origem nas diferenças entre protocolos empregados, definição da doença, planejamento do estudo, variações entre tratamentos ou variabilidades demográficas nas populações sob estudo. Assim, a expressão (1) assume que o  $j$ -ésimo estudo está estimando uma medida de efeito em metanálise  $y_j$  com distribuição comum, com média  $\beta$  e variância  $\sigma_j^2$  para  $j = 1, \dots, J$ . A heterogeneidade entre os estudos na metanálise é usualmente testada pelo teste  $Q$  de Cochran (1954) ou quantificada pela estatística  $I^2$  (Higgins e Thompson, 2002).

Para estimar a medida de efeito metanáltica são utilizados dois tipos de modelos estatísticos: o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios. O modelo de efeitos fixos é útil quando assumimos homogeneidade entre os estudos que compõem a metanálise. Por sua vez, os modelos de efeitos aleatórios são empregados quando os estudos são heterogêneos. Neste artigo, apresentamos uma descrição destes modelos, assim como a sua implementação na teoria clássica e Bayesiana.

## 2 Modelo de efeito fixo

Considere uma metanálise onde  $J$  estudos foram inseridos. Seja  $Y_j$  o logaritmo do *odds ratio* para o  $j$ -ésimo estudo e  $\beta$  o *odds ratio* metanáltico. O modelo de efeito fixo é dado por

$$Y_j = \ln(OR_j) = \beta + \varepsilon_j, \quad (2)$$

onde  $\varepsilon_j$  é o resíduo do modelo, com distribuição normal com média 0 e variância  $\tilde{\sigma}_j^2$  conhecida, dada pelo método de Woolf (1955). Assim,

$$\tilde{\sigma}_j^2 = \frac{1}{d_{1j}} + \frac{1}{n_{1j} - d_{1j}} + \frac{1}{d_{0j}} + \frac{1}{n_{0j} - d_{0j}}. \quad (3)$$

Uma característica deste modelo é que a variância do resíduo não é constante, como é tradicionalmente assumido nos modelos de regressão, mas admite-se que cada estudo possua uma medida  $\tilde{\sigma}_j^2$  de variabilidade conhecida. Considerando  $\varepsilon_j \sim N(0, \tilde{\sigma}_j^2)$ , temos  $Y_j \sim N(\beta, \tilde{\sigma}_j^2)$  e a função de verossimilhança  $L(\beta)$  é dada por

$$L(\beta) = \prod_{j=1}^J \left(2\pi\tilde{\sigma}_j^2\right)^{-\frac{1}{2}} \exp\left[\sum_{j=1}^J \frac{-(y_j - \beta)^2}{2\tilde{\sigma}_j^2}\right] \quad (4)$$

e o logaritmo de  $L(\beta)$  é dado por

$$\ln L(\beta) = -\frac{1}{2} \left[ \sum_{j=1}^J \ln\left(2\pi\tilde{\sigma}_j^2\right) + \sum_{j=1}^J \frac{(y_j - \beta)^2}{\tilde{\sigma}_j^2} \right]$$

Derivando esta expressão em relação a  $\beta$  e igualando o resultado a zero, temos que o estimador  $\hat{\beta}_{MV}$  de máxima verossimilhança de  $\beta$  é dado por

$$\hat{\beta}_{MV} = \frac{\sum_{j=1}^J \frac{y_j}{\tilde{\sigma}_j^2}}{\sum_{j=1}^J \frac{1}{\tilde{\sigma}_j^2}}. \quad (5)$$

Notar que o estimador de máxima verossimilhança de  $\beta$  é igual ao *odds ratio* metanáltico dado pela expressão (1), se  $w_j$  é o inverso da variância da medida de efeito do  $j$ -ésimo estudo (ou seja,  $w_j^{-1} = \tilde{\sigma}_j^2$ ). Sob suposição de normalidade assintótica temos

$$\hat{\beta}_{MV} \sim N \left[ \beta, \left( \sum_{j=1}^J \frac{1}{\tilde{\sigma}_j^2} \right)^{-1} \right],$$

e um intervalo de confiança 95% para  $\beta$  é dado por

$$\hat{\beta}_{MV} \pm \frac{1,96}{\sqrt{\sum_{j=1}^J \frac{1}{\tilde{\sigma}_j^2}}}.$$

### 3 Modelo de efeitos aleatórios

O modelo de efeito aleatório pode ser escrito da forma

$$Y_j = \ln(OR_j) = \beta + \zeta_j + \varepsilon_j, \quad (6)$$

onde  $\zeta_j$  são efeitos aleatórios e  $\varepsilon_j$  são os resíduos, para  $j = 1, 2, \dots, J$ . Ao considerarmos  $\zeta_j \sim N(0, \tau^2)$  e  $\varepsilon_j \sim N(0, \tilde{\sigma}_j^2)$ , onde  $\zeta_j$  e  $\varepsilon_j$  são independentes,

temos marginalmente  $Y_j \sim N(\beta, \tau^2 + \tilde{\sigma}_j^2)$ . O parâmetro  $\tau^2$  representa a variabilidade entre os estudos e quantifica a heterogeneidade na metanálise. Assumindo que  $\tilde{\sigma}_j^2$  são quantidades conhecidas, dadas por (3), temos que a função de verossimilhança  $L(\beta, \tau^2)$  é dada por

$$L(\beta, \tau^2) = \prod_{j=1}^J \left[ 2\pi (\tau^2 + \tilde{\sigma}_j^2) \right]^{-\frac{1}{2}} \exp \left[ \frac{1}{2} \sum_{j=1}^J \frac{-(y_j - \beta)^2}{\tau^2 + \tilde{\sigma}_j^2} \right], \quad (7)$$

e seu logaritmo é

$$\ln L(\beta, \tau^2) = -\frac{1}{2} \sum_{j=1}^J \ln \left[ 2\pi (\tau^2 + \tilde{\sigma}_j^2) \right] - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^J \frac{(y_j - \beta)^2}{\tau^2 + \tilde{\sigma}_j^2}. \quad (8)$$

Derivando  $\ln L(\beta, \tau^2)$  em relação a  $\beta$  temos

$$\frac{\partial}{\partial \beta} \ln L(\beta, \tau^2) = \sum_{j=1}^J \frac{y_j - \beta}{\tau^2 + \tilde{\sigma}_j^2} = \sum_{j=1}^J \frac{y_j}{\tau^2 + \tilde{\sigma}_j^2} - \beta \sum_{j=1}^J \frac{1}{\tau^2 + \tilde{\sigma}_j^2}.$$

Igualando este resultado a zero, temos que o estimador de máxima verossimilhança  $\hat{\beta}_{MV}$  de  $\beta$  é dado por

$$\hat{\beta}_{MV} = \frac{\sum_{j=1}^J \frac{y_j}{\hat{\tau}^2 + \tilde{\sigma}_j^2}}{\sum_{j=1}^J \frac{1}{\hat{\tau}^2 + \tilde{\sigma}_j^2}}, \quad (9)$$

onde  $\hat{\tau}^2$  será definido adiante. Notar que (5) e (9) são idênticos quando  $\hat{\tau}^2 = 0$ . Podemos observar também que a expressão (9) é igual ao estimador da medida metanalítica proposta por DerSimonian e Laird (1986). Sob a suposição de normalidade assintótica (Brockwell e Gordon, 2001), temos

$$\hat{\beta}_{MV} \sim N \left[ \beta, \left( \sum_{j=1}^J \frac{1}{\hat{\tau}^2 + \tilde{\sigma}_j^2} \right)^{-1} \right].$$

Derivando  $\ln L(\beta, \tau^2)$  em relação a  $\tau^2$  temos

$$\frac{\partial}{\partial \tau^2} \ln L(\beta, \tau^2) = -\frac{1}{2} \sum_{j=1}^J \frac{1}{\tilde{\sigma}_j^2 + \tau^2} + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^J \frac{(y_j - \beta)^2}{(\tilde{\sigma}_j^2 + \tau^2)^2}.$$

Igualando este resultado a zero, temos

$$\hat{\tau}^2 = \frac{\sum_{j=1}^J \frac{(y_j - \hat{\beta}_{MV})^2 - \hat{\sigma}_j^2}{(\hat{\sigma}_j^2 + \hat{\tau}^2)^2}}{\sum_{j=1}^J \frac{1}{(\hat{\sigma}_j^2 + \hat{\tau}^2)^2}}. \quad (10)$$

Como  $\hat{\sigma}_j^2$  pode ser superior a  $(y_j - \hat{\beta}_{MV})^2$  para um dado  $j$ , consideraremos o estimador de máxima verossimilhança  $\hat{\tau}_{MV}^2$  de  $\tau^2$  dado por

$$\hat{\tau}_{MV}^2 = \begin{cases} 0, & \text{se } \hat{\tau}^2 \leq 0 \\ \hat{\tau}^2, & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

Notar que  $\hat{\beta}_{MV}$  e  $\hat{\tau}_{MV}^2$  só podem ser obtidos através de um método iterativo (Brockwell e Gordon, 2001).

Hardy e Thompson (1996) propuseram intervalos de confiança  $\gamma(100\%)$  para  $\beta$  e  $\tau^2$  baseados na estatística de razão de verossimilhança. Considerando

$$\begin{aligned} -2 \ln \left( \frac{L_1^*(\beta)}{L_1^*(\hat{\beta}_{MV})} \right) &< \chi_{(1,1-\gamma)}^2, \text{ ou seja,} \\ \ln \left( \frac{L_1^*(\beta)}{L_1^*(\hat{\beta}_{MV})} \right) &> -\frac{\chi_{(1,1-\gamma)}^2}{2}, \end{aligned}$$

um intervalo de confiança  $\gamma(100\%)$  para  $\beta$  é dado pelos valores de  $\beta$  que satisfazem a

$$l_1^*(\beta) - l_1^*(\hat{\beta}_{MV}) > -\frac{\chi_{(1,1-\gamma)}^2}{2},$$

onde  $l_1^*(\beta) = l(\beta, \hat{\tau}_{MV}^2(\beta))$  é a função de log-verossimilhança para  $\beta$  considerando  $\hat{\tau}_{MV}^2(\beta)$  a estimativa de máxima verossimilhança de  $\tau^2$  no ponto  $\beta$ , e  $\chi_{(1,1-\gamma)}^2$  é o percentil  $(1-\gamma)100\%$  de uma distribuição qui-quadrado com um grau de liberdade. Analogamente, um intervalo de confiança  $\gamma(100\%)$  para  $\tau^2$  é dado pelos valores de  $\tau^2$  que satisfazem a

$$l_1^*(\tau^2) - l_1^*(\hat{\tau}_{MV}^2) > -\frac{\chi_{(1,1-\gamma)}^2}{2},$$

onde  $l_1^*(\tau^2) = l(\hat{\beta}_{MV}(\tau^2), \tau^2)$  é a função de log-verossimilhança para  $\tau^2$  considerando  $\hat{\beta}_{MV}(\tau^2)$  a estimativa de máxima verossimilhança de  $\beta$  no ponto  $\tau^2$ .

## 4 Modelos Bayesianos

Os métodos Bayesianos tratam os parâmetros desconhecidos como variáveis aleatórias, atribuindo a eles distribuições de probabilidade que refletem conhecimentos a priori ou opiniões subjetivas. O uso de métodos Bayesianos em ensaios clínicos é discutido por Louis (2005) e Goodman (2005).

### 4.1 Modelo Bayesiano de efeito fixo

Considerando o modelo (2), assumiremos uma distribuição normal a priori para  $\beta$ , ou seja  $\pi(\beta) \sim N(a, b^2)$ , com  $a$  e  $b$  conhecidos. A distribuição a posteriori para  $\beta$  é proporcional ao produto  $L(\beta)\pi(\beta)$ , onde  $L(\beta)$  é dado por (4), ou seja,

$$\begin{aligned} \beta | a, b, \tilde{\sigma}^2, \mathbf{y} &\propto \exp \left[ \sum_{j=1}^J \frac{-(y_j - \beta)^2}{2\tilde{\sigma}_j^2} \right] \times \exp \left[ \frac{-(\beta - a)^2}{2b^2} \right] \\ &\propto \exp \left[ -\frac{1}{2} \left( \sum_{j=1}^J \frac{1}{\tilde{\sigma}_j^2} - \frac{1}{b^2} \right) \left( \beta - \frac{\sum_{j=1}^J \frac{y_j}{\tilde{\sigma}_j^2} + \frac{a}{b^2}}{\sum_{j=1}^J \frac{1}{\tilde{\sigma}_j^2} - \frac{1}{b^2}} \right)^2 \right]. \end{aligned}$$

onde  $\mathbf{y} = (y_1, y_2, \dots, y_j)$  e  $\tilde{\sigma}^2 = (\tilde{\sigma}_1^2, \tilde{\sigma}_2^2, \dots, \tilde{\sigma}_j^2)$ . Assim,

$$\beta | a, b, \tilde{\sigma}^2, \mathbf{y} \sim N \left( \frac{\sum_{j=1}^J \frac{y_j}{\tilde{\sigma}_j^2} + \frac{a}{b^2}}{\sum_{j=1}^J \frac{1}{\tilde{\sigma}_j^2} - \frac{1}{b^2}}, \frac{1}{\sum_{j=1}^J \frac{1}{\tilde{\sigma}_j^2} - \frac{1}{b^2}} \right).$$

O estimador Bayesiano de  $\beta$  é dado pela média a posteriori

$$\hat{\beta}_{Bayes} = \frac{\sum_{j=1}^J \frac{y_j}{\tilde{\sigma}_j^2} + \frac{a}{b^2}}{\sum_{j=1}^J \frac{1}{\tilde{\sigma}_j^2} - \frac{1}{b^2}}. \quad (11)$$

Notar que quando  $b$  tende ao infinito, estimador Bayesiano  $\hat{\beta}_{Bayes}$  torna-se próximo ao estimador de máxima verossimilhança (5).

## 4.2 Modelo Bayesiano de efeitos aleatórios

Considerando o modelo (6), seja  $\beta_j = \beta + \zeta_j$ . Assim,  $Y_j = \beta_j + \varepsilon_j$ , e considerando  $\zeta_j \sim N(0, \tau^2)$  e marginalmente  $Y_j \sim N(\beta, \tau^2 + \tilde{\sigma}_j^2)$ , para  $j = 1, 2, \dots, J$ . Seja  $\psi = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_J)'$  um vetor de efeitos aleatórios, tal que  $\hat{\beta}_j = \ln(\widehat{OR}_j)$ . Para o  $j$ -ésimo estudo, temos  $\hat{\beta}_j \sim N(\beta_j, \tilde{\sigma}_j^2)$ . Considerando conhecidas as variâncias  $\tilde{\sigma}_j^2$ , a distribuição (não marginal) dos dados  $\mathbf{y} = (y_1, y_2, \dots, y_j)$  observados é

$$f(\mathbf{y} | \psi) \propto \exp \left\{ - \sum_{j=1}^J \frac{(\hat{\beta}_j - \beta_j)^2}{2\tilde{\sigma}_j^2} \right\}.$$

Considerando  $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_J$  independentes, a distribuição conjunta para  $\psi$  é

$$\pi(\psi | \beta, \tau^2) = \exp \left\{ - \sum_{j=1}^J \frac{(\beta_j - \beta)^2}{2\tau^2} \right\} \left( \frac{1}{\sqrt{2\pi\tau^2}} \right)^J.$$

Do teorema de Bayes, a distribuição a *posteriori* para  $\psi$  é

$$\begin{aligned} \pi(\psi | \mathbf{y}, \beta, \tau^2) &\propto f(\mathbf{y} | \psi) \pi(\psi | \beta, \tau^2) \\ &\propto \left[ \exp \left\{ - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^J \frac{(\hat{\beta}_j - \beta_j)^2}{\tilde{\sigma}_j^2} + \sum_{j=1}^J \frac{(\beta_j - \beta)^2}{\tau^2} \right\} \right], \end{aligned}$$

ou seja,

$$\beta_j | \mathbf{y}, \beta, \tilde{\sigma}_j^2, \tau^2 \sim N \left( \frac{\tau^2 \hat{\beta}_j + \tilde{\sigma}_j^2 \beta}{\tilde{\sigma}_j^2 + \tau^2}; \frac{\tilde{\sigma}_j^2 \tau^2}{\tau^2 + \tilde{\sigma}_j^2} \right). \quad (12)$$

Assim, um estimador Bayesiano de  $\beta_j$ , dado pela média a *posteriori*, é

$$\beta_{j\text{Bayes}} = \frac{\tau^2 \hat{\beta}_j + \tilde{\sigma}_j^2 \beta}{\tilde{\sigma}_j^2 + \tau^2}.$$

Notar que, se  $\tau^2 = 0$ , o estimador Bayesiano de  $\beta_j$  é igual a  $\beta$  para todos os estudos que compõem a metanálise, levando a uma situação em que os estudos são necessariamente homogêneos.

Assumiremos uma distribuição normal a priori para  $\beta$ , ou seja  $\pi(\beta) \sim N(a, b^2)$ , com  $a$  e  $b$  conhecidos. Sendo a distribuição a *posteriori* para  $\beta$  proporcional a  $L(\beta, \tau^2)\pi(\beta)$ , temos

$$\begin{aligned} \beta \mid a, b, \tau^2, \tilde{\sigma}^2, \mathbf{y} &\propto \exp \left[ \frac{1}{2} \sum_{j=1}^J \frac{-(y_j - \beta)^2}{\tau^2 + \tilde{\sigma}_j^2} \right] \times \exp \left[ \frac{-(\beta - a)^2}{2b^2} \right] \\ &\propto \exp \left[ -\frac{1}{2} \left( \sum_{j=1}^J \frac{1}{\tau^2 + \tilde{\sigma}_j^2} - \frac{1}{b^2} \right) \left( \beta - \frac{\sum_{j=1}^J \frac{y_j}{\tau^2 + \tilde{\sigma}_j^2} + \frac{a}{b^2}}{\sum_{j=1}^J \frac{1}{\tau^2 + \tilde{\sigma}_j^2} - \frac{1}{b^2}} \right)^2 \right], \end{aligned}$$

para um valor conhecido de  $\tau^2$ , ou seja,

$$\beta \mid a, b, \tau^2, \tilde{\sigma}_j^2, y_j \sim N \left( \frac{\sum_{j=1}^J \frac{y_j}{\tau^2 + \tilde{\sigma}_j^2} + \frac{a}{b^2}}{\sum_{j=1}^J \frac{1}{\tau^2 + \tilde{\sigma}_j^2} - \frac{1}{b^2}}, \frac{1}{\sum_{j=1}^J \frac{1}{\tau^2 + \tilde{\sigma}_j^2} - \frac{1}{b^2}} \right). \quad (13)$$

O estimador Bayesiano de  $\beta$  é então dado pela média a posteriori

$$\hat{\beta}_{Bayes} = \frac{\sum_{j=1}^J \frac{y_j}{\tau^2 + \tilde{\sigma}_j^2} + \frac{a}{b^2}}{\sum_{j=1}^J \frac{1}{\tau^2 + \tilde{\sigma}_j^2} - \frac{1}{b^2}}.$$

Notar quando  $b$  tende ao infinito, o estimador Bayesiano  $\hat{\beta}_{Bayes}$  torna-se igual ao estimador de máxima verossimilhança (9). E ainda, se  $\tau^2 = 0$ ,  $\hat{\beta}_{Bayes}$  torna-se igual ao estimador Bayesiano (11) obtido do modelo de efeitos fixos.

Se assumirmos uma distribuição *a priori* gama inversa (GI) para  $\tau^2$ ,  $\tau^2 \sim GI(c, d)$ ,  $c$  e  $d$  conhecidos, temos

$$\pi(\tau^2) \propto [\tau^2]^{-(c+1)} \exp\left(-\frac{d}{\tau^2}\right).$$

Considerando a distribuição não marginal  $Y_j \sim N(\beta, \tilde{\sigma}_j^2)$  para  $Y_j$ , a distribuição a posteriori para  $\tau^2$  é

$$\begin{aligned} \pi(\tau^2 \mid y, \psi, \beta) &\propto f(y \mid \psi) \pi(\psi, \beta, \tau^2) \pi(\tau^2) \\ &\propto \pi(\psi, \beta, \tau^2) \pi(\tau^2) \\ &\propto (\tau^2)^{-\frac{J}{2}} (\tau^2)^{-(c+1)} \exp \left\{ - \left[ \sum_{j=1}^J \frac{(\beta_j - \beta)^2}{2\tau^2} + \frac{d}{\tau^2} \right] \right\} \end{aligned}$$



ou seja,

$$\tau^2 | c, d, y, \psi, \beta \sim GI \left( c + \frac{J}{2}; \sum_{j=1}^J \frac{(\beta_j - \beta)^2}{2} + d \right). \quad (14)$$

Assim, as distribuições condicionais para o algoritmo de amostradores de Gibbs (Casella e George, 1992) são dadas por (13), (12) e (14).

Se assumirmos uma distribuição a priori uniforme para  $\tau^2$ ,  $\tau^2 \sim \text{Uniforme}(c, d)$ ,  $c$  e  $d$  conhecidos, temos

$$\pi(\tau^2) \propto \frac{1}{d-c} I_{(c,d)}(\tau^2).$$

Considerando a distribuição não marginal  $Y_j \sim N(\beta, \tilde{\sigma}_j^2)$  para  $Y_j$ , a distribuição a posteriori para  $\tau^2$  é

$$\begin{aligned} \pi(\tau^2 | y, \psi, \beta) &\propto f(y | \psi) \pi(\psi, \beta, \tau^2) \pi(\tau^2) \\ &\propto \pi(\psi, \beta, \tau^2) \pi(\tau^2) \\ &\propto (\tau^2)^{-\frac{J}{2}} \exp \left\{ - \left[ \sum_{j=1}^J \frac{(\beta_j - \beta)^2}{2\tau^2} \right] \right\} (\tau^2) \frac{1}{d-c} I_{(c,d)}(\tau^2). \end{aligned}$$

Notar que, assumindo  $c = 0$  e  $d \rightarrow \infty$ , temos

$$\tau^2 | c, d, y, \psi, \beta \sim GI \left( \frac{J}{2}; \sum_{j=1}^J \frac{(\beta_j - \beta)^2}{2} \right).$$

## 5 Exemplo

Linde et al. (2005) conduziram uma metanálise onde foram analisados 24 ensaios clínicos controlados aleatorizados duplo-cegos, sobre a eficácia do fitoterápico *Hypericum perforatum* no tratamento do transtorno depressivo em adultos (Tabela 1). Em cada estudo, os indivíduos portadores de depressão foram aleatoriamente alocados em um grupo que recebeu a intervenção com o *Hypericum perforatum* ou em outro que não recebeu. O evento de interesse foi a melhora dos sintomas da depressão.

Vamos desconsiderar os estudos de Halama e Osterheider, que apresentam valores de  $d_0$  ou  $d_1$  iguais a zero. A Figura 1 mostra um gráfico da função de log-verossimilhança (8), de acordo com valores de  $\beta$  e  $\tau^2$ , onde as estimativas de máxima verossimilhança se encontram no ponto mais alto da superfície, em relação ao eixo vertical. A Figura 2 representa o perfil para  $\tau^2$  da função de log-verossimilhança (8) considerando  $\beta$  igual à estimativa de máxima verossimilhança, 1,04.

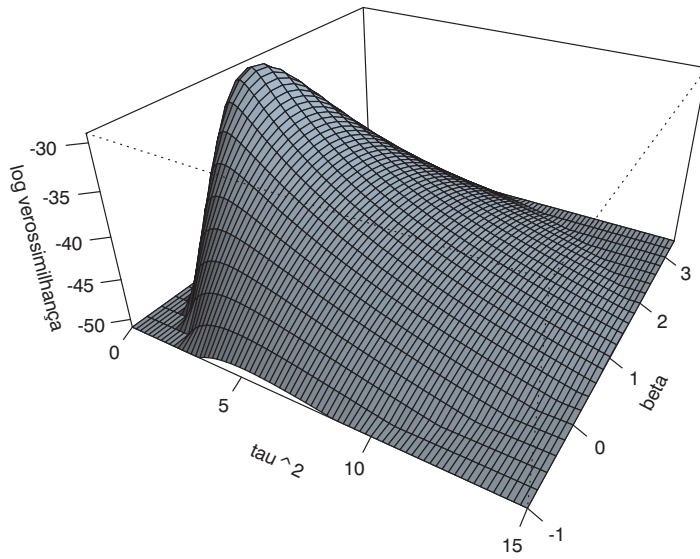


Figura 1 - Gráfico da função de log-verossimilhança (equação (8)), considerando os dados da Tabela 1.

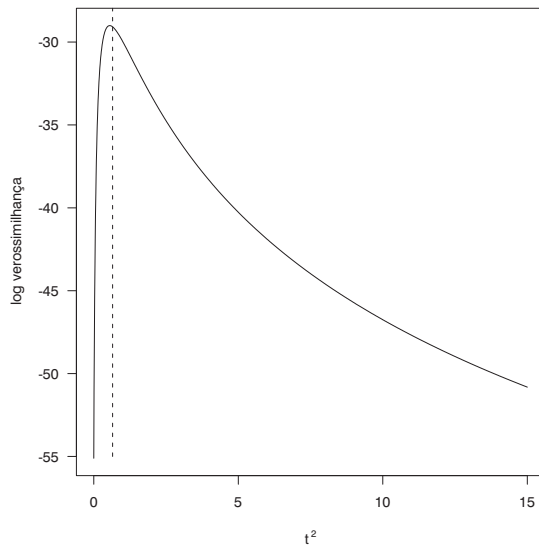


Figura 2 - Perfil para  $\tau^2$  da função de log-verossimilhança (equação (8)), considerando  $\beta = 1,04$ .

A Tabela 2 compara os parâmetros estimados pelos modelos de efeito fixo e efeitos aleatórios. Na análise Bayesiana dos modelos de efeitos fixos e aleatórios, foram geradas a partir do algoritmo de amostradores de Gibbs 105.000 amostras para cada parâmetro de interesse em saltos tamanho 10 para a obtenção de observações independentes, sendo as 5.000 amostras descartadas para evitar algum efeito dos valores iniciais (*burn-in samples*). Foi considerada uma distribuição a priori não informativa normal com média 0 e variância bastante grande para  $\beta$ , e gama inversa para  $\tau^2$  com ambos hiperparâmetros iguais a 0,001. Os modelos Bayesianos foram implementados no programa WinBUGS (Lunn et al., 2000), cujos códigos são mostrados no apêndice. Na modelagem clássica, foi utilizado o procedimento MIXED do programa SAS, sendo os códigos também exibidos no apêndice.

A estatística do teste  $Q$  de Cochran (1954) é igual a  $Q = 89,79$ , o que leva à rejeição da hipótese nula de homogeneidade entre os estudos ( $Q > \chi^2_{21}$ ). A estatística  $I^2$  é igual a 76,8%, evidenciando uma alta heterogeneidade entre os estudos. Consequentemente, as estimativas de  $\beta$  obtidas do modelo de efeito fixo diferem das estimativas do modelo de efeitos aleatórios (ver Tabela 2), tanto para os modelos clássicos quanto os Bayesianos. Observa-se que, se utilizarmos um modelo de efeito fixo, assumindo homogeneidade entre os estudos, temos um *odds ratio* estimado em  $e^{0,707} \simeq 2,0$ , sugerindo um efeito protetor do *Hypericum perforatum* em relação aos sintomas da depressão. O intervalo de confiança 95% para o *odds ratio* obtido do modelo clássico de efeito fixo é dado por  $(e^{0,53}; e^{0,88})$  ou  $(1,70; 2,41)$ . Como este intervalo de confiança não contém o valor 1, temos evidências de que o efeito do fitoterápico é superior ao do placebo. Por outro lado, os modelos de efeitos aleatórios estimam o *odds ratio* em  $e^{1,038} \simeq 2,82$ , com intervalo de confiança 95% dado por  $(1,90; 4,18)$ , mostrando que ao assumirmos que os estudos são entre si heterogêneos, o efeito é ainda maior que aquele estimado considerando os estudos homogêneos. Com base no teste  $Q$  de Cochran e na estatística  $I^2$ , podemos tomar as estimativas obtidas do modelo com efeitos aleatórios como as mais adequadas à metanálise.

Conduzimos uma rápida análise da sensibilidade do modelo Bayesiano de efeitos aleatórios à especificação da distribuição a priori para  $\tau^2$ . Considerando a priori  $\tau^2 \sim Uniforme(0; 10)$ , temos o *odds ratio* estimado em 2,84 e  $\tau^2$  estimado em 0,72 com intervalo de credibilidade 95% dado por  $(0,30; 1,75)$ . Considerando a priori  $\tau^2 \sim Uniforme(0; 50)$ , o *odds ratio* é estimado em 2,82 e  $\tau^2$  estimado em 0,72 com intervalo de credibilidade 95% dado por  $(0,30; 1,72)$ . Considerando a priori  $\tau^2 \sim GI(3; 1)$ , temos o *odds ratio* estimado em 2,84 e  $\tau^2$  estimado em 0,541 com intervalo de credibilidade 95% dado por  $(0,24; 1,06)$ . Observamos então que as estimativas Bayesianas de  $e^\beta$  e de  $\tau^2$  possuem baixa sensibilidade à especificação de  $\tau^2$  em relação a estes ajustes.

Tabela 1 - Estudos sobre a eficácia da erva Hypericum em pacientes com depressão (Linde et. al., 2005)

Estudo	Hypericum		Placebo		$\ln(\widehat{OR}_j)$	$\tilde{\sigma}_j^2$
	$d_1$	$n_1$	$d_0$	$n_0$		
Hansgen 1996	35	53	12	54	1,917	0,191
Kalb 2001	23	37	15	35	0,784	0,231
Laakmann 1998	24	49	16	49	0,683	0,174
Lehri 1993	4	25	2	25	0,784	0,841
Schrader 1998	45	80	12	79	1,971	0,149
Shelton 2001	26	98	19	102	0,456	0,117
HDTSG 2002	46	113	56	116	-0,307	0,071
Lecrubier 2002	98	186	80	189	0,417	0,043
Montgomery 2000	55	123	57	124	-0,050	0,065
Phlipp 1999	57	106	22	47	0,279	0,123
Volz 2000	46	70	34	70	0,707	0,120
Witte 1995	34	48	25	49	0,846	0,182
Halama 1991	10	25	0	25		
Hoffmann 1979	19	30	3	30	2,743	0,514
Osterheider 1992	0	22	0	23		
Quandt 1993	29	44	3	44	3,274	0,459
Schlich 1987	15	25	3	24	2,351	0,547
Schmidt 1989	10	20	4	20	1,386	0,512
Hubner 1993	14	20	9	20	1,048	0,440
Koing 1993	29	55	31	57	-0,067	0,143
Reh 1992	20	25	11	25	1,627	0,412
Schmidt 1993	20	32	6	33	2,015	0,337
Sommer 1994	28	50	13	55	1,414	0,182
Winkel 2000	34	60	17	59	1,173	0,150

Tabela 2 - Estimativa dos parâmetros dos modelos de efeito fixo e aleatórios, considerando uma abordagem clássica e Bayesiana

Modelo	$\beta$ (IC 95%)*	$\tau^2$ (IC 95%)*
Efeito fixo (Clássico)	0,707 (0,53; 0,88)	
Efeito fixo (Bayesiano)	0,707 (0,54; 0,87)	
Efeitos aleatórios (Clássico)	1,038 (0,64; 1,43)	0,554 (0,22; 1,35)
Efeitos aleatórios (Bayesiano)	1,038 (0,64; 1,46)	0,657 (0,24; 1,42)

\* IC 95% denota intervalos de confiança 95% para os modelos clássicos e intervalos de credibilidade 95% para os modelos Bayesianos.

## 6 Discussão

Um outro modelo Bayesiano de efeitos aleatórios para metanálise foi introduzido por Smith et al. (1995), que considera que em cada ensaio clínico que compõe uma metanálise, as proporções do evento de interesse nos dois grupos de tratamentos são dadas pelos parâmetros de duas distribuições binomiais. No exemplo apresentado, foram desconsiderados os estudos de Halama e Osterheider (ver Tabela 1), pois apresentam valores de  $d_0$  ou  $d_1$  iguais a zero, o que prejudica a estimação dos parâmetros. Uma vantagem do modelo introduzido por Smith et al. (1995) é a possibilidade de introduzir na metanálise os estudos com frequências de eventos iguais a zero. O código WinBUGS para o modelo de Smith et al. (1995) encontra-se entre os exemplos apresentados no manual do programa (disponível em <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/manual14.pdf>).

Sutton e Abrans (2001) citam que dentre as desvantagens do uso de técnicas Bayesianas em metanálise estão a complexidade computacional de implementar os algoritmos, o tempo gasto para o processamento, e a falta de programas específicos. O presente artigo demonstra que atualmente estas desvantagens não são mais representativas, dado que os modelos Bayesianos aqui apresentados são facilmente implementados no programa Winbugs (ver apêndice), de domínio público, sendo o tempo de processamento bastante rápido. Sutton e Abrans (2001) destacam também que diferentes distribuições a priori podem trazer resultados diferentes. No exemplo apresentado na Seção anterior, não verificamos mudanças importantes das médias a posteriori dos parâmetros de interesse quando consideradas diferentes distribuições a priori. Entretanto, é sempre recomendável que o uso de modelos Bayesianos em metanálise seja acompanhado de uma análise de sensibilidade. Uma vantagem dos modelos Bayesianos está no fato de suas inferências não dependerem de propriedades assintóticas, o que viabiliza as inferências de metanálises que fazem uso de um número relativamente pequeno de artigos da literatura.

## Agradecimentos

A pesquisa recebeu apoio da Fundação de Amparo ao Ensino, Pesquisa e Assistência (FAEPA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP), Universidade de São Paulo – USP.

MAZIN, S. C.; MARTINEZ, E. Z. Statistical methods in meta-analysis. II: Regression models. *Rev. Bras. Biom.*, São Paulo, v.27, n.2, p.161-178, 2009.

- **ABSTRACT:** *Meta-analysis is a statistical method for combining the results from different studies in a synthesis measure. In a previous article, we describe some aspects of the meta-analysis, as the measures of effect and the measures of heterogeneity among the studies. In the present article, we discuss the utility of regression models in meta-analysis. We describe the regression models in a classical and Bayesian context. We used a set of articles of a systematic review from the medical literature to describe the use of these regression models.*

- **KEYWORDS:** *Meta-analysis; regression models; clinical trials; parameter estimation; statistics in medicine.*

## Referências

- BERLIN, J. A. Invited commentary: benefits of heterogeneity in meta-analysis of data from epidemiologic studies. *Am. J. Epidemiol.*, Baltimore, v.42, p.383-387, 1995.
- BROCKWELL, S. E.; GORDON, R. A comparison of statistical methods for meta-analysis. *Stat. Med.*, New York, v.20, p.825-840, 2001.
- CASELLA, G.; GEORGE, E. I. Explaining the Gibbs sampler. *Am. Stat.*, Washington, v.46, n.3, p.167-174, 1992.
- CHINCHILLI, V. M. General principles for systematic reviews and meta-analyses and a critique of a recent systematic review of long-acting  $\beta_2$ -agonists. *J. Allergy Clin. Immunol.*, St. Louis, v.119, n.2, p.303-306, 2007.
- COCHRAN W. G. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics*, Washington, v.10, p.101-129, 1954.
- COLDITZ, G. A.; BURDICK, E.; MOSTELLER, F. Heterogeneity in meta-analysis of data from epidemiologic studies: a commentary. *Am. J. Epidemiol.*, Baltimore, v.142, n.4, p.371-382, 1995.
- DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials. *Control. Clin. Trials*, New York, v.7, n.3, p.177-188, 1986.
- ENGELS, E. A.; SCHMID, C. H.; TERRIN, N.; OLKIN, I.; LAU, J. Heterogeneity and statistical significance in meta-analysis. Statistics in analysis: an empirical study of 125 meta-analyses. *Stat. Med.*, New York, v.19, n.13, p.1707-1728, 2000.
- GOODMAN, S. N. Introduction to Bayesian methods I: measuring the strength of evidence. *Clin. Trials*, London, v.2, n.4, p.282-290, 2005.
- HAINES, S. J.; WALTERS, B. C. What is metaanalysis? *Surg. Neurol.*, New York, v.44, n.6, p.581-582, 1995.
- HARDY, R. J.; THOMPSON, S. G. A likelihood approach to meta-analysis with random effects. *Stat. Med.*, New York, v.15, n.6, p.619-629, 1996.
- HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med.*, New York, v.21, n.11, p.1539-1558, 2002.
- JUSTO, L. P.; SOARES, B. G. O.; CALIL, H. M. Revisão sistemática, metanálise e medicina baseada em evidências: considerações conceituais. *J. Bras. Psiquiatr.*, Rio de Janeiro, v.54, n.3, p.242-247, 2005.
- LINDE, K.; BERNER, M.; EGGER, M.; MULROW, C. St John's wort for depression Meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Psychiatr.*, London, v.186, p.99-107, 2005.

- LOUIS, T. A. Introduction to Bayesian methods II: fundamental concepts. *Clin. Trials*, London, v.2, n.4, p.291-294, 2005.
- LUNN, D. J.; THOMAS, A.; BEST, N.; SPIEGELHALTER, D. WinBUGS - a Bayesian modelling framework: concepts, structure, and extensibility. *Stat. Comput.*, London, v.10, p.325-337, 2000.
- MARTINEZ, E. Z. Metanálise de ensaios clínicos controlados aleatorizados: aspectos quantitativos. *Rev. Med.*, Ribeirão Preto, v.40, n.2, p.223-235, 2007.
- SMITH, T. C.; SPIEGELHALTER, D. J.; THOMAS, A. Bayesian approaches to random-effects meta-analysis: a comparative study. *Stat. Med.*, New York, v.14, n.24, p.2685-2699, 1995.
- SONG, F.; SHELDON, T. A.; SUTTON, A. J.; ABRAMS K. R.; JONES, D. J. Methods for exploring heterogeneity in meta-analysis. *Eval. Health Prof.*, London, v.24, n.2, p.126-151, 2001.
- SUTTON, A. J.; ABRAMS, K. R. Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. *Stat. Methods Med. Res.*, London, v.10, n.4, p.277-303, 2001.
- WHITEHEAD, A. *Meta-analysis of controlled clinical trials*. Chichester: John Wiley & Sons, 2002. 336p.
- WOOLF, B. On estimating the relationship between blood groups and disease. *Ann. Hum. Genet.*, Oxford, v.19, p.251-253, 1955.

Recebido em 28.01.2009.

Aprovado após revisão em 10.06.2009.

## Apêndice

### 1. Programa SAS para o modelo de efeitos fixos

As variâncias (conhecidas) da medida de efeito de cada estudo devem ser introduzidas no SAS em uma variável com nome "est" (não modificar este nome). No procedimento MIXED, a função PDATA= na linha PARMs lê os valores da variável "est".

```
data dados;
input estudo d1 n1 d0 n0;
lnor=log((d1*(n0-d0))/(d0*(n1-d1)));
est=1/d1+1/(n1-d1)+1/d0+1/(n0-d0);
cards;
  1    35    53    12    54
  2    23    37    15    35
  3    24    49    16    49
  4     4    25     2    25
  5    45    80    12    79
  6    26    98    19   102
  7    46   113    56   116
  8    98   186    80   189
  9    55   123    57   124
 10    57   106    22    47
 11    46    70    34    70
 12    34    48    25    49
 14    19    30     3    30
 16    29    44     3    44
 17    15    25     3    24
 18    10    20     4    20
 19    14    20     9    20
 20    29    55    31    57
 21    20    25    11    25
 22    20    32     6    33
 23    28    50    13    55
 24    34    60    17    59
;
proc mixed method=ml data=dados;
  class estudo;
  model lnor= /s cl;
  repeated / group=estudo;
  parms / pdata = dados eqcons = 1 to 22;
run;
```



## 2. Programa SAS para o modelo de efeitos aleatórios

As estimativas conhecidas das variâncias da medida de efeito de cada estudo devem ser inseridas na linha "parms".

```
proc mixed method=ml data=dados ;
  class estudo;
  model lnor= /s cl;
  random intercept / subject=estudo s;
  repeated / group=estudo;
  parms (0.01 to 2.00 by 0.01) (0.1913) (0.2316) (0.1745)
        (0.8411) (0.1491) (0.1170) (0.07119) (0.04324)
        (0.06536) (0.1234) (0.1206) (0.1825) (0.5139)
        (0.4589) (0.5476) (0.5125) (0.4401) (0.1437)
        (0.4123) (0.3370) (0.1819) (0.1505)
        / eqcons=2 to 23;
  make 'parms' out=Parmsml;
run;
```

Uma outra maneira de obter as estimativas de  $\beta$  e  $\tau^2$  utilizando o programa SAS é a partir do procedimento NLP. Este procedimento oferece um conjunto de técnicas de otimização para minimizar ou otimizar uma função não linear. No nosso caso, usamos o procedimento NLP para obter os valores de  $\beta$  e  $\tau^2$  que maximizam a função de log-verossimilhança, denotada por *vero* nas linhas abaixo.

```
proc nlp data=dados ;
  max vero ;
  decvar beta tau ;
  ln1=-0.5*log(2*3.141617*(tau+est));
  ln2=-0.5*(lnor-beta)*(lnor-beta)/(tau+est);
  ln=ln1+ln2;
  vero=sum(ln);
run;
```

## 3. Programa WinBUGS para o modelo de efeitos fixos

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

```
list(sigma = c(0.19127, 0.23157, 0.17447, 0.84110, 0.14905,
              0.11703, 0.07119, 0.04324, 0.06536, 0.12341, 0.12060,
              0.18251, 0.51391, 0.45887, 0.54762, 0.51250, 0.44012,
              0.14366, 0.41234, 0.33704, 0.18190, 0.15051), y=c(1.91774,
              0.78412, 0.68310, 0.78412, 1.97110, 0.45583, -0.30706,
              0.41695, -0.05053, 0.27906, 0.70775, 0.84648, 2.74377,
              3.27421, 2.35138, 1.38629, 1.04797, -0.06669, 1.62746,
              2.01490, 1.41388, 1.17272), N=22)
```

#### 4. Programa WinBUGS para o modelo de efeitos aleatórios

```
model {
  for (j in 1: J)
  {
    lnor[ j ] ~ dnorm ( beta [ j ], a [ j ])
    beta [ j ] ~ dnorm ( mu, prec.sigma)
    a[ j ] <- 1/varor[ j ]
  }
  mu ~ dnorm (0,0.001)
  prec.sigma ~ dgamma(0.001,0.001)
  sigma2 <- 1/prec.sigma
  or <- exp(mu)
}
list(varor = c(0.19127, 0.23157, 0.17447, 0.84110, 0.14905,
              0.11703, 0.07119, 0.04324, 0.06536, 0.12341, 0.12060,
              0.18251, 0.51391, 0.45887, 0.54762, 0.51250, 0.44012,
              0.14366, 0.41234, 0.33704, 0.18190, 0.15051), lnor =
              c(1.91774, 0.78412, 0.68310, 0.78412, 1.97110, 0.45583,
              -0.30706, 0.41695, -0.05053, 0.27906, 0.70775, 0.84648,
              2.74377, 3.27421, 2.35138, 1.38629, 1.04797, -0.06669,
              1.62746, 2.01490, 1.41388, 1.17272), J=22)
list(mu=1, prec.sigma=1, beta=c(0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,
                                0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0))
```