



Trabalho de Conclusão de Curso

**Metanálise de prevalência: um estudo de
simulação**

Filipe Rammé Figueira

2 de janeiro de 2020

Filipe Rammé Figueira

Metanálise de prevalência: um estudo de simulação

Trabalho de Conclusão apresentado à comissão de Graduação do Departamento de Estatística da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Estatística.

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Klar-
mann Ziegelmann

Porto Alegre
Dezembro de 2019

Filipe Rammé Figueira

Metanálise de prevalência: um estudo de simulação

Este Trabalho foi julgado adequado para obtenção dos créditos da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso em Estatística e aprovado em sua forma final pela Orientadora e pela Banca Examinadora.

Orientadora: _____
Profa. Dra. Patrícia Klarmann Ziegelmann,
UFRGS
Doutora pela University of Kent, Canterbury,
Inglaterra

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Patrícia Klarmann Ziegelmann, UFRGS
Doutora pela University of Kent, Canterbury, Inglaterra

Porto Alegre
Dezembro de 2019

Filipe Rammé Figueira

Metanálise de prevalência: um estudo de simulação

Este Trabalho foi julgado adequado para obtenção dos créditos da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso em Estatística e aprovado em sua forma final pela Orientadora e pela Banca Examinadora.

Orientadora: _____
Profa. Dra. Patrícia Klarmann Ziegelmann,
UFRGS
Doutora pela University of Kent, Canterbury,
Inglaterra

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Patrícia Klarmann Ziegelmann, UFRGS
Doutora pela University of Kent, Canterbury, Inglaterra

Prof. Dr. Guilherme Pumi, UFRGS
Doutor pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, RS

Porto Alegre
Dezembro de 2019

Resumo

Tendo em vista que a metanálise de proporção para estudos de braço único é um assunto pouco explorado na literatura, tampouco há um consenso entre os criadores dos pacotes estatísticos de qual método de estimação de prevalência conjunta utilizar, este trabalho propõe-se a pesquisar sobre metanálise de prevalência, a fim de estabelecer qual desses métodos é mais indicado dadas as características dos estudos presentes na metanálise. Realiza-se, então, uma pesquisa experimental com simulações. Diante disso, verifica-se que os métodos clássicos de estimação de metanálise de prevalência conjunta somente são indicados quando a prevalência dos estudos são próximas de 50% ou quando os estudos têm tamanho amostral grande ou quando um modelo linear generalizado misto não pode ser estimado, o que impõe a constatação de que, em praticamente todos os cenários, o método mais indicado para estimação de uma metanálise de prevalência é por meio de um modelo linear generalizado misto.

Palavras-Chave: Metanálise de prevalência, metanálise para estudos de braço único, transformações para prevalência, método do inverso da variância para prevalência, modelos lineares generalizados mistos para metanálise para prevalência, metanálise de lombalgia.

Abstract

Given that proportion meta-analysis for single-arm studies is little explored in the literature, there is no consensus among the creators of the statistical packages of which joint prevalence estimation method to use, this paper proposes to research on meta-analysis of prevalence in order to establish which of these methods is more appropriate given the characteristics of the studies present in the meta-analysis. An experimental research with simulations is then performed. Given this, it is found that the classical methods of joint prevalence meta-analysis estimation are only indicated when the prevalence of studies is close to 50 % or when the studies have large sample size or when a mixed generalized linear model cannot be estimated. , which requires the realization that, in virtually all scenarios, the most appropriate method for estimating a prevalence meta-analysis is by means of a mixed generalized linear model.

Keywords: Meta-analysis of prevalence, meta-analysis for single arm studies, transformations for prevalence, inverse variance method for prevalence, generalized Linear Mixed Models for prevalence, low back pain meta-analysis.

Sumário

1	Introdução	11
2	Metanálise de prevalência	13
2.1	Modelo de efeitos aleatórios	13
2.2	Modelo clássico	14
2.2.1	Transformações para prevalência	16
2.3	Modelo linear generalizado misto	18
3	Simulações	20
3.1	Cenários	20
3.2	Método de simulação	21
3.3	Método de comparação	21
3.4	Pacotes estatísticos de metanálise	22
3.5	Resultados	23
3.5.1	Cenários com prevalência de 1% e heterogeneidade de 5%	23
3.5.2	Cenários com prevalência de 2% e heterogeneidade de 5%	27
3.5.3	Cenários com prevalência de 5% e heterogeneidade de 5%	30
3.5.4	Cenários com prevalência de 10% e heterogeneidade de 5%	33
3.5.5	Cenários com prevalência de 20% e heterogeneidade de 5%	36
3.5.6	Cenários com prevalência de 50% e heterogeneidade de 5%	39
3.5.7	Comparação de todos os cenários	42
4	Aplicação dos resultados ao estudo de prevalência de lombalgia	44
5	Considerações finais	47
	Referências Bibliográficas	48
	ANEXO A - Código fonte da simulação	52

Lista de Figuras

Figura 3.1: Erro quadrático médio para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 1% e o τ é de 5%.	25
Figura 3.2: Vício para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 1% e o τ é de 5%.	26
Figura 3.3: Probabilidade de cobertura para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise quando a prevalência é de 1% e $\tau = 5\%$	27
Figura 3.4: Erro quadrático médio para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 2% e o τ é de 5%.	28
Figura 3.5: Vício para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 2% e o τ é de 5%.	29
Figura 3.6: Probabilidade de cobertura para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise quando a prevalência é de 2% e $\tau = 5\%$	30
Figura 3.7: Erro quadrático médio para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 5% e o τ é de 5%.	31
Figura 3.8: Vício para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 5% e o τ é de 5%.	32
Figura 3.9: Probabilidade de cobertura para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise quando a prevalência é de 5% e $\tau = 5\%$	33

Figura 3.10: Erro quadrático médio para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 10% e o τ é de 5%.	34
Figura 3.11: Vício para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 10% e o τ é de 5%.	35
Figura 3.12: Probabilidade de cobertura para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise quando a prevalência é de 10% e $\tau = 5\%$	36
Figura 3.13: Erro quadrático médio para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 20% e o τ é de 5%.	37
Figura 3.14: Vício para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 20% e o τ é de 5%.	38
Figura 3.15: Probabilidade de cobertura para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise quando a prevalência é de 20% e $\tau = 5\%$	39
Figura 3.16: Erro quadrático médio para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 50% e o τ é de 5%.	40
Figura 3.17: Vício para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 50% e o τ é de 5%.	41
Figura 3.18: Probabilidade de cobertura para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise quando a prevalência é de 50% e $\tau = 5\%$	42
Figura 4.1: Estimação da prevalência de lombalgia em idosos brasileiros com 60 anos ou mais pelo software Comprehensive Meta-Analysis. . . .	45

Lista de Tabelas

Tabela 2.1: Exemplo da influência do valor da prevalência nos pesos do MIV.	16
Tabela 4.1: Tabela dos 13 estudos de prevalência pontual de lombalgia em idosos brasileiros com 60 anos ou mais utilizados por Leopoldino et al. (2016).	45
Tabela 4.2: Tabela de resultados da metanálise para prevalência de lombalgia em idosos brasileiros com 60 anos ou mais obtidas pelo pacote <i>meta</i> do software estatístico R.	46

1 Introdução

Tipicamente na literatura existem diversos estudos relacionados a determinado tema e que tratem da mesma questão de pesquisa. Por vários motivos, é desejável a união da informação de todos esses estudos com a posterior geração de uma estatística que resuma o resultado quantitativo deles. Isso é feito por meio da revisão sistemática e da metanálise.

A revisão sistemática é conceituada como um processo de seleção de todos os estudos que tratem da mesma questão de pesquisa (Sampaio, 2007; Sousa e Ribeiro, 2009). Já a metanálise é conceituada como a combinação dos resultados provenientes de estudos semelhantes com o objetivo de produzir uma medida de efeito (ME) conjunta que resuma a conclusão quantitativa deles (Rodrigues e Ziegelmann, 2011; Torgerson, 2003; Barendregt et al., 2013; Ziegelmann, 2014).

A metanálise tem se tornado uma área da estatística utilizada em cada vez mais trabalhos científicos. Dados mostram que desde a criação do termo metanálise (Glass, 1976) até o ano 2000 foram produzidas aproximadamente 400.000 publicações utilizando suas ferramentas; nos anos seguintes, mais de 1.000.000 (Google, 2019). Esse aumento se deve principalmente ao vasto e crescente volume de pesquisas clínicas e à necessidade de decisões oportunas na saúde pública (Whitehead, 2002; Ahrens e Pigeot, 2013).

Ainda que esteja ocorrendo a popularização da metanálise, a metanálise de proporção para estudos de braço único (estudos com um único grupo, sem comparação entre proporções) é um assunto pouco explorado na literatura, pois a maioria dos autores está interessada em tratar de metanálise de proporção em ensaios clínicos de comparação, a qual tem como objetivo comparar proporções de diferentes grupos. Isso pode ser observado na elaboração da função *metaprop*, que estima modelos de metanálise de prevalência, no pacote de metanálise *meta*, do *software* estatístico R: ela só começou a ser implementada no ano de 2009 (versão 1.0-6 do pacote), enquanto o termo metanálise existe desde 1976 e o próprio pacote *meta* desde 2005 (Schwarzer, 2019).

Os principais avanços na literatura sobre metanálise de prevalência começaram em 2008 quando Hamza et al. (2008) propôs a utilização de modelos lineares generalizados mistos (MLGM) para estimação de metanálise de proporção em estudos de braço único. Nesse artigo o autor gerou dados simulados e comparou proporções estimadas por meio do MLGM e por meio do método do inverso da variância (MIV) com transformação logito, chegando a conclusão de que aquele método traz resultados mais satisfatórios do que este método clássico para a estimação da metanálise de proporção.

Em 2013 houve a publicação do artigo "*Meta-analysis of prevalence*" (Barendregt et al., 2013), que foi o pioneiro na comparação entre métodos clássicos de estimação de metanálise de prevalência (estimada pelo MIV). No trabalho houve a comparação das estimações de metanálises quando a prevalência era: não transformada, transformada por meio da transformação logito e transformada pela transformação arco seno duplo de Freeman-Tukey. Concluiu-se que a arco seno duplo de Freeman-Tukey era a melhor opção para estimação da ME.

Posteriormente foi demonstrado que a inversa dessa transformação, na estimação pelo método clássico de metanálise de prevalência, as vezes, poderia não ser adequada, pois não retornava valores verdadeiros para essa ME (Schwarzer et al., 2019). Além disso, por meio de dados não simulados, o autor concluiu que o MLGM é o método ideal de estimação de prevalência conjunta, com a transformação arco seno sendo a melhor alternativa entre os métodos clássicos de estimação.

Entretanto ainda não existe na literatura uma comparação de todos os métodos clássicos e do MLGM utilizando dados simulados. O resultado dessa lacuna é que os poucos autores de metanálises de prevalência e dos principais pacotes estatísticos de metanálise usam e indicam somente parte dos métodos clássicos de estimação de prevalência conjunta, não se preocupando com a existência de possíveis vieses e não se atentando a métodos mais usuais de estimação da ME.

Por esses motivos, esta monografia tem como objetivo principal a comparação de sete métodos de estimação de metanálise de prevalência a fim de estabelecer qual deles é mais indicado em determinado cenário. Esses métodos são: MIV com transformação logito, MIV com transformação arco seno, MIV com transformação arco seno duplo de Freeman-Tukey (utilizando quatro diferentes propostas para transformação inversa) e modelo linear generalizado misto. Para esse propósito foram realizadas simulações de diversos cenários que levaram em consideração as características dos dados presentes na metanálise que deveriam variar.

Para explicar alguns conceitos utilizamos um exemplo prático de metanálise que estimou a prevalência de lombalgia conjunta em idosos brasileiros com 60 anos ou mais (Leopoldino et al., 2016).

Dessa maneira, no Capítulo 2 foram introduzidos os modelos de metanálise de prevalência e seus métodos de estimação; no Capítulo 3 apresentamos a forma como foi realizada a simulação, a maneira como foram realizadas as comparações, os principais pacotes estatísticos de metanálise e a análise dos resultados; no Capítulo 4 aplicamos os resultados encontrados no capítulo anterior no exemplo prático de prevalência de lombalgia; no Capítulo 5 foram apresentadas as considerações finais desse trabalho.

2 Metanálise de prevalência

A prevalência é definida como a proporção de indivíduos de uma população que possui uma doença ou uma condição em um determinado ponto do tempo. A incidência, por outro lado, é a proporção considerada em um período de tempo. Ambas estão limitadas ao intervalo unitário $[0, 1]$ (Ahrens e Pigeot, 2013). Neste trabalho estamos enfatizando metanálise de prevalência, porém todos os resultados e interpretações aqui apresentados são válidos para incidência.

Pode-se denotar prevalência como: seja X_i uma variável aleatória que indica a contagem de indivíduos no estudo i com uma característica de interesse, e x_i a quantidade observada nessa variável aleatória, o estimador de máxima verossimilhança da proporção de indivíduos com essa característica, p_i , é dado por $\hat{p}_i = x_i/n_i$, com variância de p_i estimada como $\text{Var}(\hat{p}_i) = \hat{p}_i(1 - \hat{p}_i)/n_i$, em que n_i representa o tamanho da amostra do i -ésimo estudo.

Como é comum existir mais de um estudo que trate sobre a mesma questão de pesquisa e que estime prevalência, faz sentido querer fazer uma estimativa única dessa medida. Desse modo surge a metanálise, que realiza a sumarização das estatísticas desses estudos e produz uma ME que resume a conclusão quantitativa deles. O termo ME surgiu do fato que a metanálise originalmente era utilizada em ensaios clínicos de comparação para demonstrar o efeito de um tratamento sobre o outro. Com a utilização de metanálise em estudos observacionais, o termo ME continuou sendo utilizado e se referindo a uma prevalência.

Dessa maneira, por exemplo, caso X_i seja uma variável aleatória que represente a contagem de idosos brasileiros com 60 anos ou mais que possuam lombalgia no estudo i , além de se poder fazer uma estimativa individual da prevalência de lombalgia em cada estudo, pode-se fazer, por meio de metanálise, uma estimativa da prevalência conjunta que reúna os resultados quantitativos desses trabalhos.

2.1 Modelo de efeitos aleatórios

O objetivo da metanálise é a obtenção de uma estatística conjunta que resume o resultado quantitativo dos estudos que tratem sobre a mesma questão de pesquisa. Para consecução desse objetivo são utilizados dois modelos: o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios.

O modelo de efeito fixo assume que a ME de interesse deveria ser a mesma para todos os estudos e que as diferenças encontradas são devidas apenas a erros de amostragem, ou seja, supõem-se que todos os estudos sejam provenientes da mesma população. Todavia, geralmente, essa suposição não é válida, porque, por exemplo,

estudos para estimar a prevalência de lombalgia em idosos com 60 anos ou mais nas populações de duas cidades brasileiras podem ser influenciados por fatores que diferem entre elas, como gasto anual com políticas públicas de saúde ou o índice de desenvolvimento humano municipal. Portanto o uso do modelo de efeitos aleatórios é mais indicado, pois além de levar em conta a variação dentro dos estudos, ele também considera que exista uma variação (heterogeneidade) entre os estudos e que as ME desses estudos estejam ligadas através de uma distribuição de probabilidade (Rodrigues e Ziegelmann, 2011; Borenstein et al., 2009; Leandro, 2007). Por esse motivo, nesta monografia consideramos apenas modelos de efeitos aleatórios.

2.2 Modelo clássico

Na metanálise clássica, assume-se normalidade para a ME. Dessa maneira a estimação é realizada por meio do método do inverso da variância. O MIV agrega os resultados dos estudos, atribuindo pesos a eles. Denotando V_i como a variância da ME do i -ésimo estudo, então $w_i = 1/V_i$, em que w_i representa o peso para esse i -ésimo estudo, de forma que quanto maior a variância da ME do estudo, menor o seu peso para a estimação da prevalência conjunta e quanto menor a variância, maior o seu peso (Rodrigues e Ziegelmann, 2011; Leandro, 2007). Como no MIV são utilizadas transformações para as prevalências (*ver Seção 2.2.1*), usaremos nas notações θ ao invés de p , em que p representa a prevalência e θ pode representar tanto p quanto uma prevalência que sofreu uma transformação.

Assim, sejam K estudos e θ_i^* a ME estimada no i -ésimo estudo, com $i = 1, 2, \dots, K$, denota-se o modelo clássico como:

$$\theta_i^* = \theta + \zeta_i + \epsilon_i, \quad (2.1)$$

em que θ é a ME comum entre os estudos, ϵ_i é o erro aleatório do i -ésimo estudo, ζ_i é o efeito aleatório do estudo i .

Esse modelo também pode ser escrito como um modelo de dois níveis denotado, respectivamente, por um modelo dentro e um modelo entre os estudos:

$$\theta_i^* \sim N(\theta_i, \sigma_i^2) \quad \text{e} \quad \theta_i \sim N(\theta, \tau^2), \quad (2.2)$$

em que θ_i representa a verdadeira ME do i -ésimo estudo, σ_i^2 representa a variância dentro do estudo i e τ^2 representa a variação entre os estudos. Juntos esses modelos são chamados de modelo Normal-Normal (Stijnen et al., 2010). Observa-se que como ζ_i e ϵ_i são independentes, então $\theta_i^* \sim N(\theta, \sigma_i^2 + \tau^2)$. Dessa forma, a partir da verossimilhança abaixo podemos estimar os parâmetros do modelo, via máxima verossimilhança:

$$\prod_{i=1}^K \int L_i(\theta_i^*) \frac{1}{\tau} \phi\left(\frac{\theta_i - \theta}{\tau}\right) d\theta_i^* \quad \text{com} \quad L_i(\theta_i^*) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_i^2}} \exp\left(-\frac{1}{2\sigma_i^2}(\theta_i^* - \theta_i)^2\right). \quad (2.3)$$

Na verossimilhança acima, θ_i^* e σ_i^2 são quantidades estimadas em cada estudo, ϕ é a densidade da distribuição normal representando o modelo entre os estudos e $L_i(\theta_i^*)$ é a densidade da distribuição normal representando o modelo dentro dos estudos. Os parâmetros a serem estimados por essa verossimilhança são θ e τ .

O estimador de máxima verossimilhança de θ fica igual a:

$$\begin{aligned}\hat{\theta} &= \frac{\sum_{i=1}^K \frac{\theta_i^*}{\sigma_i^2 + \hat{\tau}^2}}{\sum_{i=1}^K \frac{1}{\sigma_i^2 + \hat{\tau}^2}} = \dots \\ \hat{\theta} &= \frac{\sum_{i=1}^K w_i \theta_i^*}{\sum_{i=1}^K w_i},\end{aligned}\tag{2.4}$$

em que $w_i = 1/\sigma_i^2 + \hat{\tau}^2$.

A variância de $\hat{\theta}$ pode ser estimada como:

$$\hat{\sigma}_{\hat{\theta}}^2 = \frac{1}{\sum_{i=1}^K w_i}.$$

O intervalo de confiança de θ possui limite inferior e limite superior, respectivamente, iguais a:

$$\begin{aligned}LI_{\theta} &= \hat{\theta} - Z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{\sigma}_{\hat{\theta}}^2} \\ LS_{\theta} &= \hat{\theta} + Z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{\sigma}_{\hat{\theta}}^2},\end{aligned}$$

em que $Z_{\alpha/2}$ representa o quantil com $\alpha/2$ de probabilidade de uma distribuição normal padrão.

O método mais utilizado para estimação de τ^2 é o método de DerSimonian e Liard que utiliza o método dos momentos. Quando esse método é iterativo, ele retorna o mesmo resultado que o método da máxima verossimilhança restrita (Stijnen et al., 2010). Ele é denotado como:

$$\hat{\tau}^2 = \frac{Q - gl}{C},\tag{2.5}$$

em que:

$$\begin{aligned}Q &= \sum_{i=1}^K w_i \theta_i^{*2} - \frac{\left(\sum_{i=1}^K w_i \theta_i^*\right)^2}{\sum_{i=1}^K w_i}, \\ C &= \sum_{i=1}^K w_i - \frac{\sum_{i=1}^K w_i^2}{\sum_{i=1}^K w_i}, \\ w_i &= \frac{1}{\sigma_i^2 + \hat{\tau}^2},\end{aligned}$$

$$gl = K - 1,$$

em que K é o número de estudos. Devido à possibilidade de que seja estimado $\tau^2 < 0$, na prática utiliza-se:

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

Como alternativa, pode ser utilizado o método da máxima verossimilhança que é dado por:

$$\hat{\tau}^2 = \frac{\sum_{i=1}^K \frac{(\theta_i^* - \hat{\theta})^2 - \sigma_i^2}{(\sigma_i^2 + \tau^2)^2}}{\sum_{i=1}^K \frac{1}{(\sigma_i^2 + \tau^2)^2}}. \quad (2.6)$$

Como essa estimativa depende de θ , ela deve ser obtida por meio de métodos iterativos (Whitehead, 2002).

Além dos dois métodos acima, no pacote "meta", versão 4.9-7, do software estatístico R existem outras formas de estimação de τ^2 : via máxima verossimilhança restrita, via estimador de Hunter-Schmidt, via estimador de Sidik-Jonkman, via estimador de Hedges e via estimador empírico de Bayes (Schwarzer, 2019).

2.2.1 Transformações para prevalência

Embora o método clássico considere que exista suposição de normalidade da ME, nem sempre essa estatística pode ter comportamento normal, devido a possibilidade dos estudos terem pequenos tamanhos de amostra. Uma das consequências dessa não normalidade é que no momento do cálculo do intervalo de confiança para uma estimativa conjunta por meio do MIV, os limites desse intervalo podem vir a ser menores que 0 ou maiores que 1 (Barendregt et al., 2013; Schwarzer et al., 2019).

Ademais, o MIV pode superestimar a contribuição para o cálculo de p pelos pesos dos estudos individuais (a variância não é estabilizada) (Barendregt et al., 2013; Schwarzer et al., 2019). Nesse caso, quando as prevalências dos estudos individuais estão próximas dos limites do intervalo unitário, $[0, 1]$, elas tendem a ter variâncias pequenas, fazendo com que seus pesos, w_i , fiquem superestimados. Por exemplo, suponha que foram realizados quatro estudos com o mesmo tamanho amostral ($n_i = 100$) para estimar a prevalência de lombalgia em idosos brasileiros com 60 anos ou mais. Caso esses estudos estimem as prevalências da Tabela (2.1), então observa-se que os pesos desses estudos para estimação da prevalência conjunta são superestimados quando \hat{p}_i se afasta de 50%.

Tabela 2.1: Exemplo da influência do valor da prevalência nos pesos do MIV.

\hat{p}_i	$Var(\hat{p}_i)$	w_i
10%	0,0009	1111,11
40%	0,0024	416,67
50%	0,0025	400
80%	0,0016	625

A fim de contornar esses problemas, são utilizadas transformações nas prevalências para o cálculo da ME conjunta e seus intervalos de confiança. Após isso é realizada a transformação inversa com o objetivo de facilitar a interpretação dos resultados.

Denotando X_i como uma variável aleatória que indica a contagem de indivíduos do estudo i que possui determinada doença ou característica de interesse em determinado ponto do tempo, em que x_i representa a quantidade observada para essa variável aleatória no i -ésimo estudo com tamanho amostral n_i , então as principais transformações para prevalência utilizadas em metanálise são:

- **Logito:** é a transformação mais popular para proporções. Apesar dessa transformação impedir que os limites do intervalo de confiança sejam menores que 0 ou maiores que 1, ela não consegue estabilizar a variância do MIV (impedir que ela varie junto com sua média, ou junto com p) (Barendregt et al., 2013; Schwarzer et al., 2019). A transformação e sua inversa são denotadas, respectivamente, como:

$$g_1(p_i) = \log\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right),$$

$$g_1^{-1}(p_i) = \frac{\exp(g_1(p_i))}{1 + \exp(g_1(p_i))},$$

em que $p_i = x_i/n_i$.

A variância aproximada da transformação logito é dada por:

$$\hat{\sigma}_{g_1(p_i)}^2 = \frac{1}{x_i} + \frac{1}{n_i - x_i}.$$

- **Arco seno:** além de impedir que os limites do intervalo de confiança sejam menores que 0 ou maiores que 1 e de estabilizar a variância, ela é considerada a melhor transformação para prevalência em metanálise clássica (Schwarzer et al., 2019). A transformação e sua inversa são denotadas, respectivamente, como:

$$g_2(p_i) = \arcsin(\sqrt{p_i}),$$

$$g_2^{-1}(p_i) = \sin(g_2(p_i))^2,$$

em que $p_i = x_i/n_i$.

A variância aproximada da transformação arco seno é dada por:

$$\hat{\sigma}_{g_2(p_i)}^2 = \frac{1}{4n_i}.$$

- **Arco seno duplo de Freeman-Tukey:** além de impedir que os limites do intervalo de confiança sejam menores que 0 ou maiores que 1, ela estabiliza a variância do MIV (Barendregt et al., 2013). A transformação e sua inversa são denotadas, respectivamente, como:

$$g_3(p_i) = 0,5 \left(\arcsin\left(\sqrt{\frac{x_i}{n_i + 1}}\right) + \arcsin\left(\sqrt{\frac{x_i + 1}{n_i + 1}}\right) \right),$$

$$g_3^{-1}(p_i) = 0,5 \left\{ 1 - \operatorname{sgn}(\cos(g_3(p_i))) \left[1 - \left(\sin(2g_3(p_i)) + \sin(g_3(p_i)) - \frac{1}{\frac{\sin(g_3(p_i))}{n_i}} \right) \right]^2 \right\}^{1/2},$$

em que $\operatorname{sgn}(\cdot)$ representa a função sinal e $p_i = x_i/n_i$.

A variância aproximada da transformação arco seno duplo de Freeman-Tukey é dada por:

$$\hat{\sigma}_{g_3(p_i)}^2 = \frac{1}{4n_i + 2}.$$

Como são utilizados K estudos na metanálise e o tamanho da amostra n_i é inserido na fórmula da transformação inversa, geralmente é utilizada a média harmônica dos n_i (Miller, 1978):

$$\text{MH} = \frac{K}{\sum_{i=1}^K \frac{1}{n_i}}.$$

Schwarzer et al. (2019) não indica o uso da média harmônica na transformação inversa, pois quando os tamanhos de amostra dos estudos individuais são muito esparsos com prevalências pequenas, a transformação inversa pode retornar valores não esperados para as estimativas da prevalência conjunta. Como alternativa o autor diz que pode ser utilizada ou a média aritmética dos n_i :

$$\text{MA} = \frac{\sum_{i=1}^K n_i}{K},$$

ou a média geométrica dos n_i :

$$\text{MG} = \left(\prod_{i=1}^K n_i \right)^{1/K}.$$

Barendregt et al. (2013) indica o uso do inverso da variância conjunta no lugar de n_i :

$$\text{IVC} = \sum_{i=1}^K w_i.$$

2.3 Modelo linear generalizado misto

O método clássico de estimação de uma metanálise para proporção em estudos de braço único vem sendo criticado por alguns autores (Hamza et al., 2008; Stijnen et al., 2010; Chu et al., 2010; Bakbergenuly e Kulinskaya, 2018). Esse método faz uma aproximação da verossimilhança binomial entre os estudos por uma verossimilhança normal, o que torna a estimativa da ME viesada quando os tamanhos de amostras são pequenos e quando as prevalências dos estudos são próximas de 0 ou de 1. Mesmo quando o método realizar uma boa estimativa para a ME conjunta, pode haver viés devido a ele não levar em conta a correlação entre a prevalência estimada pelos estudos e sua variância.

Uma alternativa ao método clássico, é apresentada por Hamza et al. (2008) onde os autores propõem trocar a verossimilhança aproximada normal do modelo entre os estudos por uma verossimilhança exata. Denotando X_i como uma variável aleatória que indica a contagem de indivíduos do estudo i que possui determinada doença ou característica de interesse em determinado ponto do tempo, em que x_i

representa a quantidade observada para essa variável aleatória no i -ésimo estudo com tamanho amostral n_i , então utilizando a ME como o logito da prevalência $\theta_i = g_1(p_i)$, consideramos que:

$$X_i \sim \text{Binomial}\left(n_i, \frac{\exp(\theta_i^*)}{1 + \exp(\theta_i^*)}\right).$$

Desse modo, (Stijnen et al., 2010) passa a chamar o modelo Normal-Normal de Binomial-Normal, quando se substitui a verossimilhança $L_i(\theta_i^*)$ na Equação (2.3) por:

$$L_i(\theta_i^*) = \frac{\exp(\theta_i^*)^{x_i}}{(1 + \exp(\theta_i^*))^{n_i}},$$

obtendo-se um modelo linear generalizado misto, equivalente a um um modelo logístico com intercepto aleatório. No modelo Binomial-Normal, não há problema na correlação entre as prevalências observadas e sua variância porque não é mais preciso calcular a variância dentro dos estudos (Hamza et al., 2008).

Assim, a estimativa de θ e de τ^2 por meio de um MLGM pode ser obtida utilizando a máxima verossimilhança ordinária ou a restrita, a partir da verossimilhança abaixo:

$$\prod_{i=1}^K \int L_i(\theta_i^*) \frac{1}{\tau} \phi\left(\frac{\theta_i - \theta}{\tau}\right) d\theta_i^* \quad \text{com} \quad L_i(\theta_i^*) = \frac{\exp(\theta_i^*)^{x_i}}{(1 + \exp(\theta_i^*))^{n_i}}, \quad (2.7)$$

em que ϕ é a densidade da distribuição normal representando o modelo entre os estudos.

A integral acima exige métodos numéricos como a quadratura gaussiana para ser calculada (Hamza et al., 2008; Stijnen et al., 2010).

Quando se utiliza a verossimilhança aproximada normal para estimação da ME, o cálculo dos limites do intervalo de confiança são baseados na distribuição normal padrão. Utilizando a verossimilhança exata, geram-se limites do intervalo de confiança pelo método exato de Clopper-Pearson (Schwarzer, 2019).

Após a estimação da ME conjunta, faz-se necessária a aplicação da transformação inversa do logito, $g_1^{-1}(p)$, em θ para facilitar a interpretação. Segundo Schwarzer et al. (2019), a desvantagem do uso de MLGM para estimação de uma proporção simples é que não é possível estimar a contribuição (peso) individual de cada estudo para a medida e efeito conjunta, a qual pode ser obtida pelo MIV.

3 Simulações

Um estudo de simulação foi utilizado para estimar, em diferentes cenários, modelos de metanálise por meio dos sete métodos descritos no Capítulo anterior: MIV com transformação logito, MIV com transformação arco seno, MIV com transformação arco seno duplo de Freeman-Tukey (com cada uma das quatro transformações inversas) e MLGM. A finalidade foi comparar esses métodos de estimação de metanálise de prevalência conjunta. A simulação é uma replicação de um processo ou de um cenário que possui incertezas e que muitas vezes não podem ser analiticamente mensuradas, e através dela pode-se aprender sobre diferentes características de um modelo e de suas soluções aproximadas (Chan e Wong, 2006; Law e Kelton, 1999).

3.1 Cenários

Os cenários foram criados considerando a variação das características que podem influenciar na estimação da prevalência conjunta. Desse modo diferentes características como: o número de estudos presentes na metanálise, a verdadeira prevalência da população, o tamanho amostral dos estudos e a heterogeneidade entre eles devem ser levadas em conta no momento da simulação (Bakbergenuly, 2017; Barendregt et al., 2013).

Foram estabelecidos 504 cenários gerados, cada um, a partir da combinação de:

- um dentre sete números de estudos: $K \in \{3, 5, 10, 15, 20, 30, 40\}$;
- uma dentre seis prevalências: $p \in \{1\%, 2\%, 5\%, 10\%, 20\%, 50\%\}$;
- um dentre quatro tamanhos amostrais dos estudos individuais, (n_i) :
 - pequeno: composto por números inteiros sorteados de uma distribuição uniforme discreta com intervalo de 20 a 30;
 - médio: composto por números inteiros sorteados de uma distribuição uniforme discreta com intervalo de 200 a 250;
 - grande: composto por números inteiros sorteados de uma distribuição uniforme discreta com intervalo de 800 a 1.000;
 - misto: composto por números inteiros sorteados de uma distribuição uniforme discreta com intervalo de 20 a 1.000;
- uma dentre três medidas de heterogeneidades entre os estudos: $\tau \in \{5\%, 15\%, 30\%\}$.

3.2 Método de simulação

Denotando X_i como uma variável aleatória que representa a quantidade de indivíduos no estudo i que possuem determinada doença ou característica de interesse em um ponto do tempo, com x_i representando a quantidade que essa variável apresenta no i -ésimo estudo com tamanho amostral n_i , as simulações foram executadas sorteando-se para cada um dos 504 cenários:

- inicialmente: a prevalência do estudo i , p_i , de uma distribuição normal com média p e variância $(p\tau)^2$, isto é:

$$p_i \sim N(p, (p\tau)^2),$$

em que p representa a prevalência da população e τ a medida de heterogeneidade escolhida.

- posteriormente: uma amostra aleatória de sucessos de uma distribuição Binomial:

$$X_i \sim \text{Binomial}(n_i, p_i).$$

Por conveniência, para cada cenário, tomamos o número de simulações iguais a 1.000. O código fonte utilizado para simulação pode ser consultado no *ANEXO A*.

3.3 Método de comparação

A comparação das simulações foi feita por meio de métodos gráficos utilizando as medidas de erro quadrático médio (EQM), de vício e de probabilidade de cobertura (PC). O EQM é útil para comparação de estimadores, pois ele agrega o erro médio (vício) e a variância desses estimadores em uma única medida quantitativa. Sendo R igual o número de simulações, o EQM é denotado como:

$$EQM = \frac{\sum_{j=1}^R (p - \hat{p}_j)^2}{R},$$

em que p representa a verdadeira prevalência da população e \hat{p}_j representa a prevalência conjunta estimada pela metanálise na j -ésima simulação.

O vício permite a análise do quanto a estimativa se afasta do valor esperado sem levar em conta sua variação. Ele é denotado como:

$$\text{Vício} = p - \frac{\sum_{j=1}^R \hat{p}_j}{R}.$$

A probabilidade de cobertura é adequada para analisar a probabilidade do intervalo de confiança estimado conter a verdadeira prevalência. Seja I_j uma variável aleatória indicando se a verdadeira prevalência está contida no intervalo de confiança estimado na simulação j , então:

$$PC = \frac{\sum_{j=1}^R I_j}{R}.$$

O desejado eram EQM e vícios próximos de 0 e PC próximas do tamanho do intervalo de confiança escolhido, ou seja, 95% para essa monografia.

3.4 Pacotes estatísticos de metanálise

O uso crescente da metanálise contribuiu para o surgimento de diversos pacotes estatísticos. Da mesma forma, surge a dúvida de qual deles utilizar para realizar uma metanálise de prevalência. Muitas vezes esses *softwares* possuem apenas parte dos diferentes métodos de estimação de uma prevalência conjunta.

O principal desses pacotes é o *RevMan*. O *RevMan* foi desenvolvido pela *Cochrane Collaboration*, que é uma rede global de pesquisadores que se dedica a realizar revisões sistemáticas para apresentar a melhor evidência científica a respeito de um tema (Cochrane, 2019). Em seu *handbook*, versão 6.0 do ano de 2019, não existem informações sobre metanálise em estudos de braço único, portanto o *RevMan* não realiza metanálise de prevalência (Higgins et al., 2019).

Um pacote muito utilizado é o *Comprehensive Meta-Analysis* (CMA). O CMA possui uma interface de fácil utilização com ótimos guias para novos usuários. Apesar da facilidade de uso o CMA é um *software* pago. Para uma metanálise de prevalência, ele utiliza apenas o MIV com transformação logito (Borenstein et al., 2014).

Outra opção de pacote estatístico é o *STATA*. Ele é um *software* pago que realiza uma metanálise de prevalência a partir do MIV com transformação logito ou transformação arco seno duplo de Freeman-Tukey com transformação inversa utilizando a média harmônica dos tamanhos amostrais dos estudos individuais. O *STATA* também realiza a estimação de uma metanálise de prevalência a partir de um MLGM (Nyaga et al., 2014).

Por meio do *add-on MetaXL* do *software Excel* é possível estimar uma prevalência conjunta. Esse *add-on* tem seu uso gratuito. A aplicação permite a estimação via MIV com transformação logito e transformação arco seno duplo de Freeman-Tukey com transformação inversa utilizando a média harmônica ou o inverso da variância conjunta dos tamanhos amostrais dos estudos individuais (Borenstein e Suhail, 2016).

Por sua vez, o *IBM SPSS* é um *software* estatístico pago e é o principal utilizado na área epidemiológica, devido principalmente por sua facilidade de uso. Apesar disso, esse *software* não realiza metanálise em estudos de braço único (IBM, 2019).

O *software* estatístico R é um pacote estatístico gratuito e que possui todos os métodos conhecidos para a estimação de uma metanálise de prevalência conjunta. A partir do pacote *meta* é possível estimar prevalência por meio do MIV ou do MLGM. O padrão de estimação pela função *metaprop* utiliza MLGM com intervalos exatos de Clooper-Pearson (Schwarzer, 2019).

Assim como o R, o *Statistical Analysis System* (SAS) também possui todos os métodos conhecidos para estimação de uma metanálise de prevalência, porém ele não é um pacote estatístico gratuito, sendo necessária uma licença para o seu uso. Além disso o SAS não possui uma interface amigável para estimação de uma metanálise de prevalência (SAS, 2019).

Como para realização da simulação era necessária a escolha de um pacote estatístico de metanálise, por ser o mais completo em relação aos métodos de estimação, por ser gratuito e por ser o *software* e por ter uma menor curva de aprendizado, optou-se pela utilização do *software* R na versão 3.5.3.

3.5 Resultados

Os resultados das simulações foram organizados em figuras com 28 cenários presentes em cada uma (com 7 K , 4 n_i , 1 p e 1 τ). Cada figura apresenta os resultados para os diferentes tamanhos amostrais (n_i) e número de estudos (K) tendo fixo a prevalência (p) e a heterogeneidade entre os estudos (τ). Desse modo foram analisados o EQM, o vício e a PC, com as devidas interpretações, para os diferentes métodos de estimação nos diferentes cenários.

Inicialmente foram estabelecidos 504 cenários, mas os resultados mostraram que a medida de heterogeneidade não causava diferença nas estimações. Dessa forma foram apresentadas apenas as figuras dos cenários com heterogeneidade entre os estudos igual a 5%.

3.5.1 Cenários com prevalência de 1% e heterogeneidade de 5%

Os resultados de EQM, vício e probabilidade de cobertura são apresentados respectivamente, na Figura (3.1), na Figura (3.2) e na Figura (3.3).

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais pequeno:

- o MIV com transformação logito retornou o maior EQM para todos os K . Em $K = 3$, os EQM do MIV com transformação logito e do MIV com transformação arco seno duplo IVC foram até quatro vezes maiores do que os EQM dos demais métodos de estimação. Ao passo que K aumentou, todos os EQM diminuíram. O MLGM foi o método com menor EQM;
- em $K = 3$ e $K = 5$ o MLGM apresentou vício diferente do esperado, se tornando constante em torno de 0 para os K restantes. Os demais métodos de estimação tiveram vícios maiores que o MLGM, sendo que o MIV com transformação logito obteve o maior vício dentre todos eles;
- a partir de $K = 3$ o MIV com transformação logito possui PC bem inferior a 95% para todos os números de estudos. O MIV com transformação arco seno, de $K = 5$ em diante também teve PC menor que o esperado e diferente dos demais métodos. Para $K > 10$ o MIV com transformação arco seno duplo (para todas as transformações inversas) teve esse mesmo comportamento. O MLGM apresentou PC constante em torno de 95% para todos os K .

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais médio:

- o MIV com transformação arco seno duplo MG teve EQM maior que os demais métodos de estimação;
- não se nota grande diferença entre os vícios dos métodos de estimação para todos os K ;
- as PC para os métodos de estimação em $K = 3$ e $K = 5$ não são diferentes. Para os K restantes, o MIV com transformação logito é o menor entre eles, enquanto somente em $K = 15$ observa-se os demais métodos de estimação tendo sua PC diminuída e diferente do esperado, exceto pelo MLGM que apresentou PC constante em torno de 95% para todos os K .

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais grande:

- não se notou diferença entre os EQM dos métodos de estimação;
- não se nota diferença entre os vícios dos métodos de estimação para todos os K ;
- observa-se que a PC do MIV com transformação logito é menor que as demais a partir de $K = 20$. Não se observou diferença entre as PC dos demais métodos de estimação;

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais misto:

- os EQM do MIV com transformação arco seno duplo MG e do MIV com transformação arco seno duplo MH foram maiores que os demais para todos os K ;
- não se nota diferença entre os vícios dos métodos de estimação para todos os K , exceto para o MIV com transformação arco seno duplo MH, que retorna um vício diferente dos demais;
- em todos os K a PC do MIV com transformação arco seno duplo MH é diferente (menor) que as demais. Para $K \geq 5$ a PC desse método é acompanhada pela PC do MIV com transformação arco seno duplo MG. A partir de $K = 15$ o MIV com transformação logito também é inferior ao restante. O MLGM apresentou PC constante em torno de 95% para todos os K .

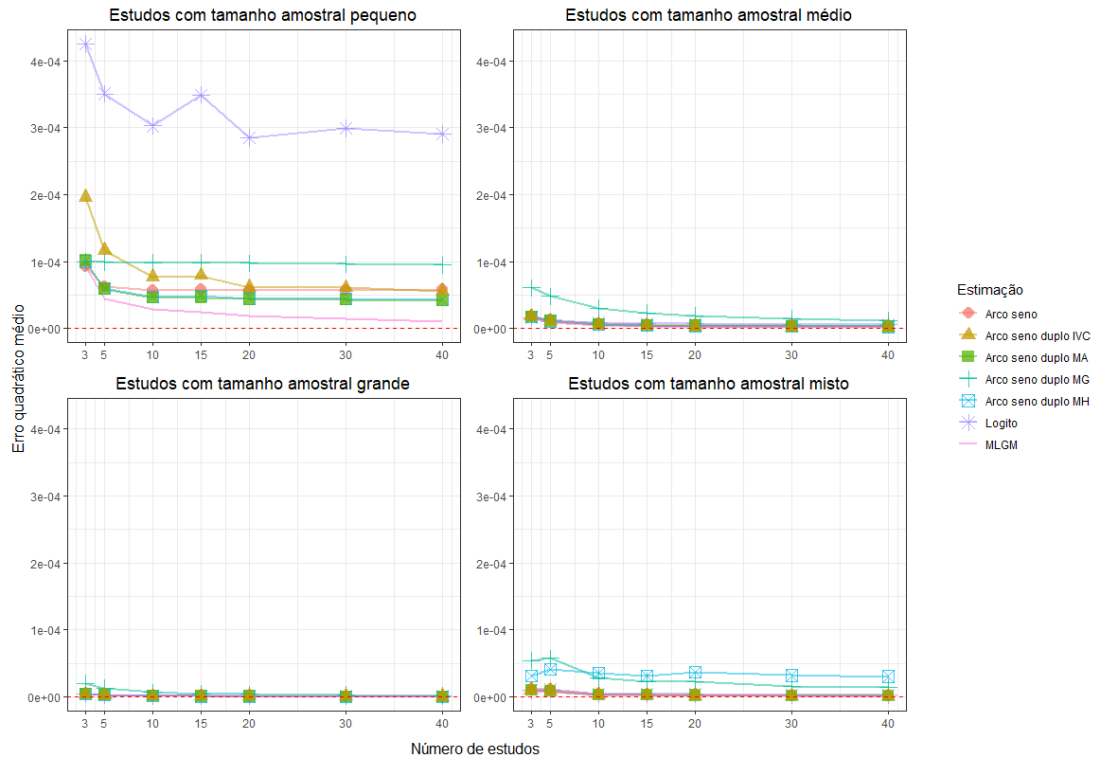


Figura 3.1: Erro quadrático médio para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 1% e o τ é de 5%.

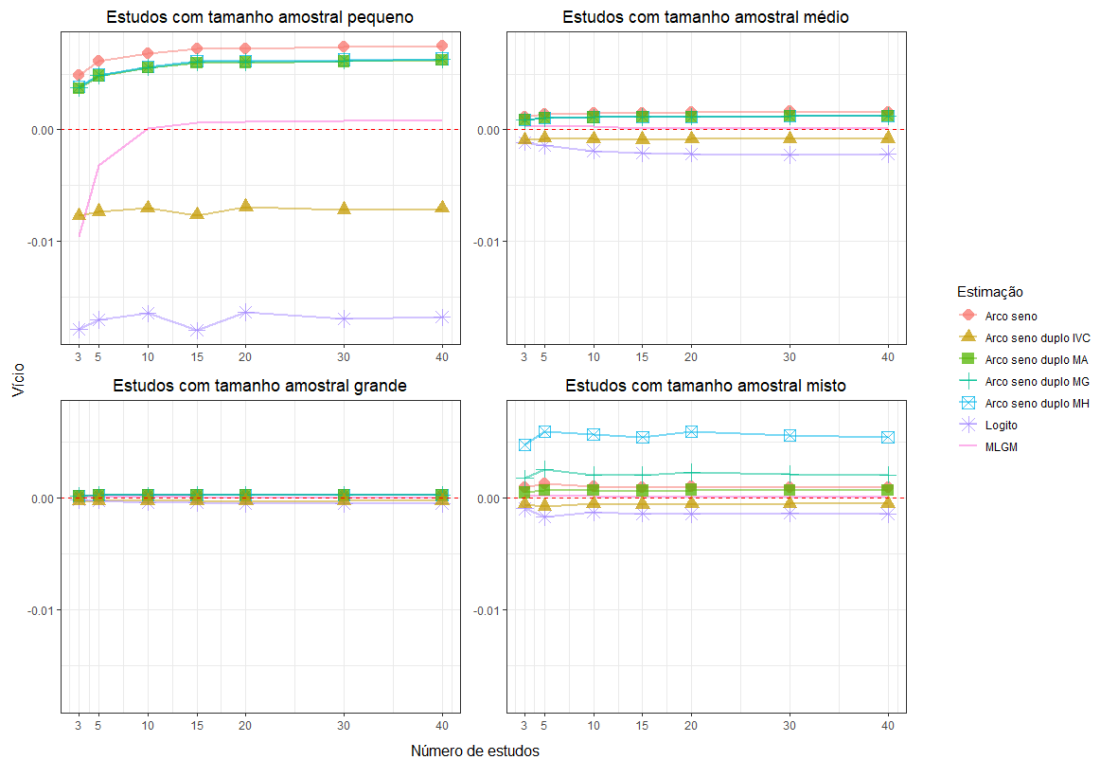


Figura 3.2: Vício para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 1% e o τ é de 5%.

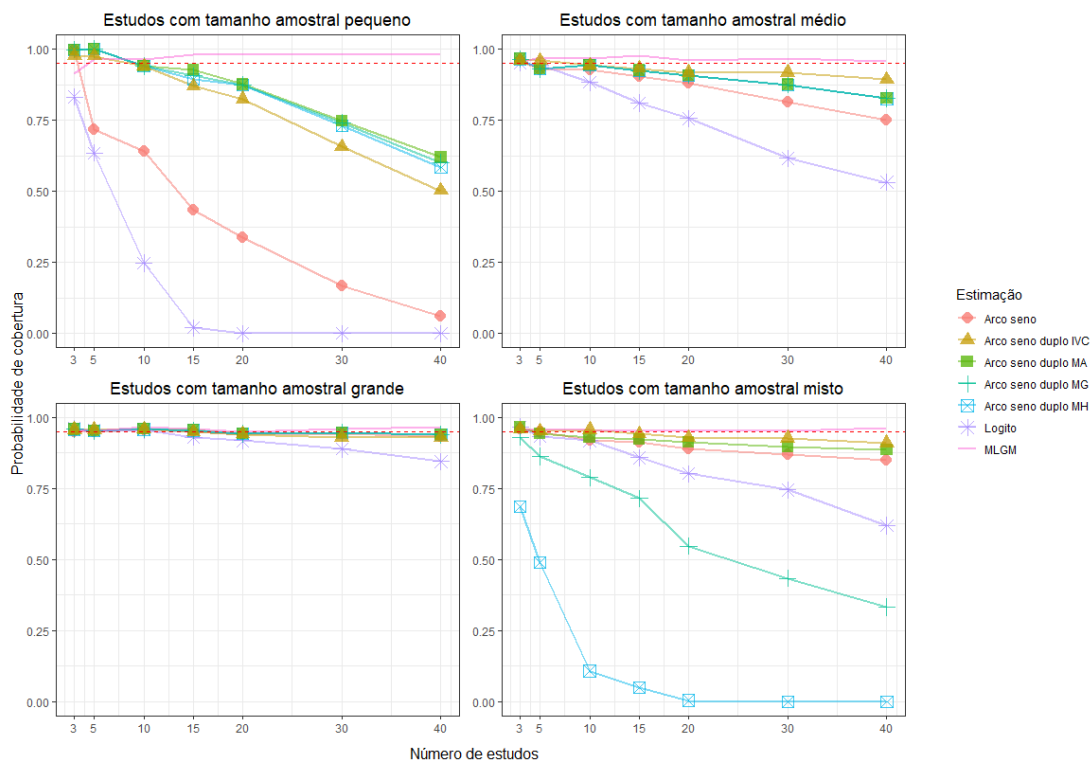


Figura 3.3: Probabilidade de cobertura para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise quando a prevalência é de 1% e $\tau = 5\%$.

3.5.2 Cenários com prevalência de 2% e heterogeneidade de 5%

Os resultados de EQM, vício e probabilidade de cobertura são apresentados respectivamente, na Figura (3.4), na Figura (3.5) e na Figura (3.6).

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais pequeno:

- o MIV com transformação arco seno duplo MG passou a ter o mesmo comportamento que MIV com transformação logito em $p = 1\%$. O aumento de K causou uma diminuição dos EQM. O MLGM foi o método com menor EQM;
- para o vício, o resultado de $p = 1\%$ se manteve;
- observou-se que a PC do MIV com transformação arco seno para $K = 3$ foi bem abaixo do esperado, enquanto a PC do MIV com transformação logito se aproximou de 95%. Em $p = 1\%$ o MIV com transformação arco seno duplo para todas as transformações inversas era próximo do esperado em $K \leq 10$, agora apenas o MIV com transformação arco seno duplo IVC tem essa condição, decaindo conforme K aumenta. O MLGM apresentou PC constante em torno de 95% para todos os K .

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais médio:

- para o EQM, o resultado de $p = 1\%$ se manteve;
- para o vício, o resultado de $p = 1\%$ se manteve;
- até $K = 15$ não se observou diferença nas PC. Para $K > 15$ o MIV com transformação logito passou a ter PC abaixo do esperado. O MLGM teve PC constante em torno de 95% para todos os K .

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais grande:

- não se notou diferença entre os EQM dos métodos de estimação;
- para o vício, o resultado de $p = 1\%$ se manteve;
- não se observou diferença nas PC dos métodos de estimação.

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais misto:

- para o EQM, o resultado de $p = 1\%$ se manteve;
- para o vício, o resultado de $p = 1\%$ se manteve;
- para a PC, o resultado de $p = 1\%$ se manteve.

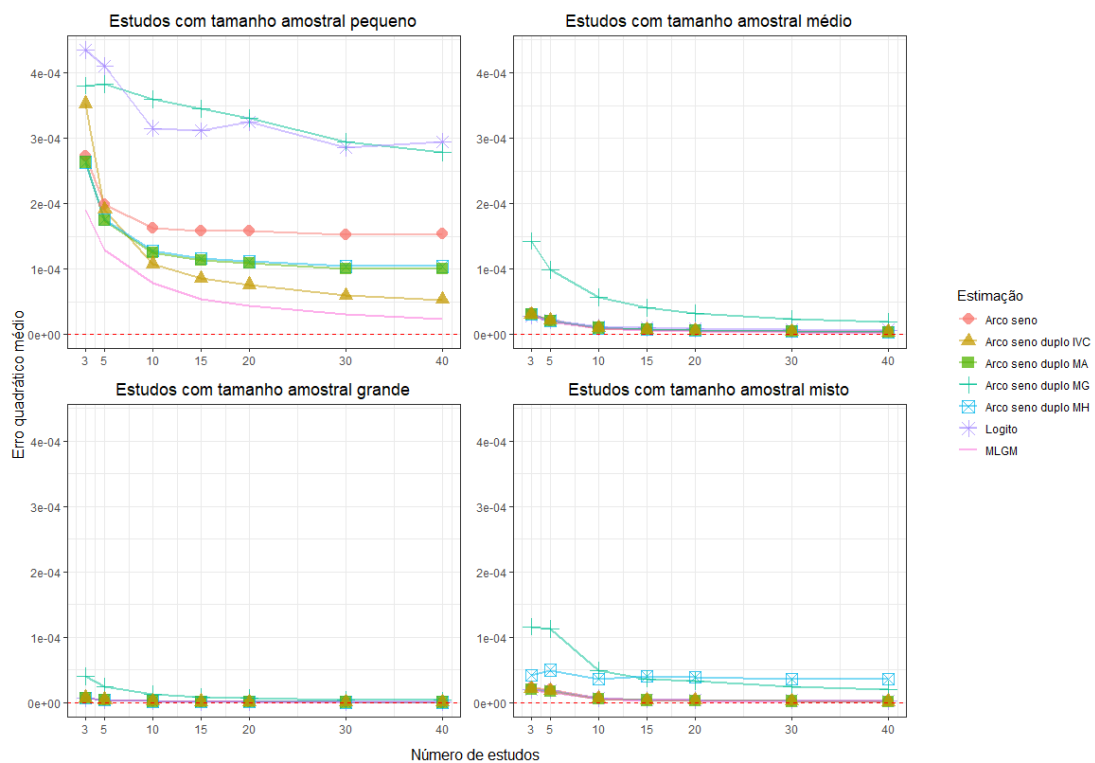


Figura 3.4: Erro quadrático médio para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 2% e o τ é de 5%.

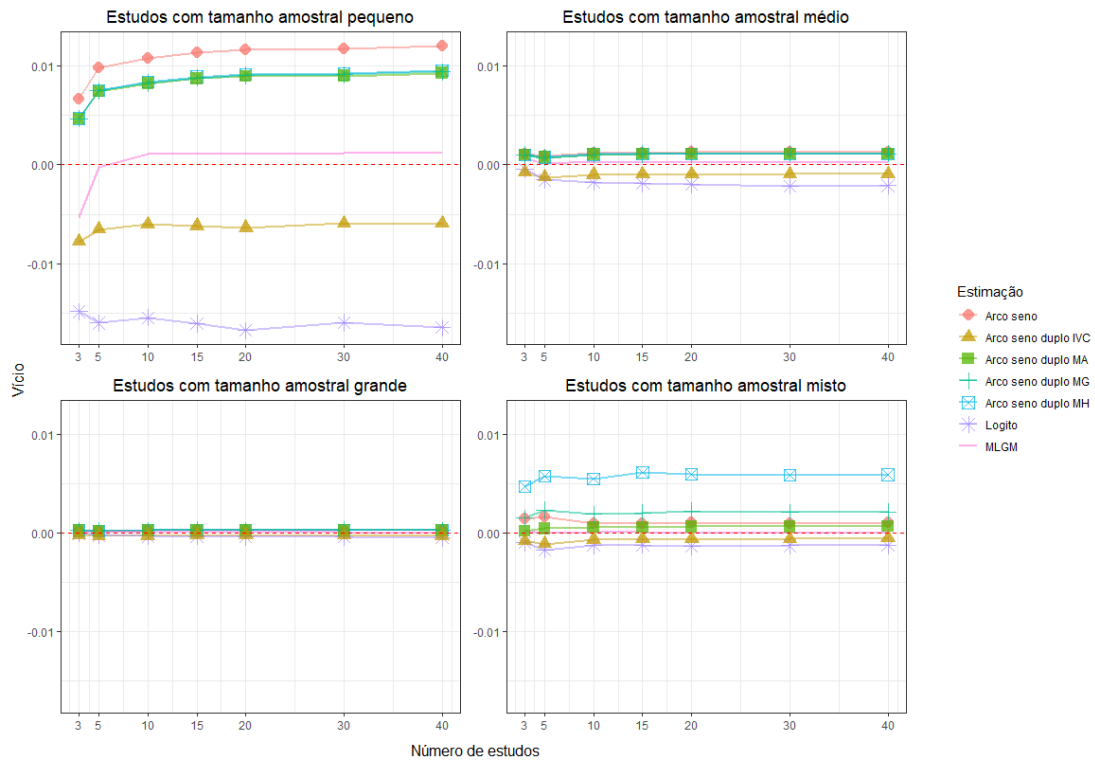


Figura 3.5: Vício para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 2% e o τ é de 5%.

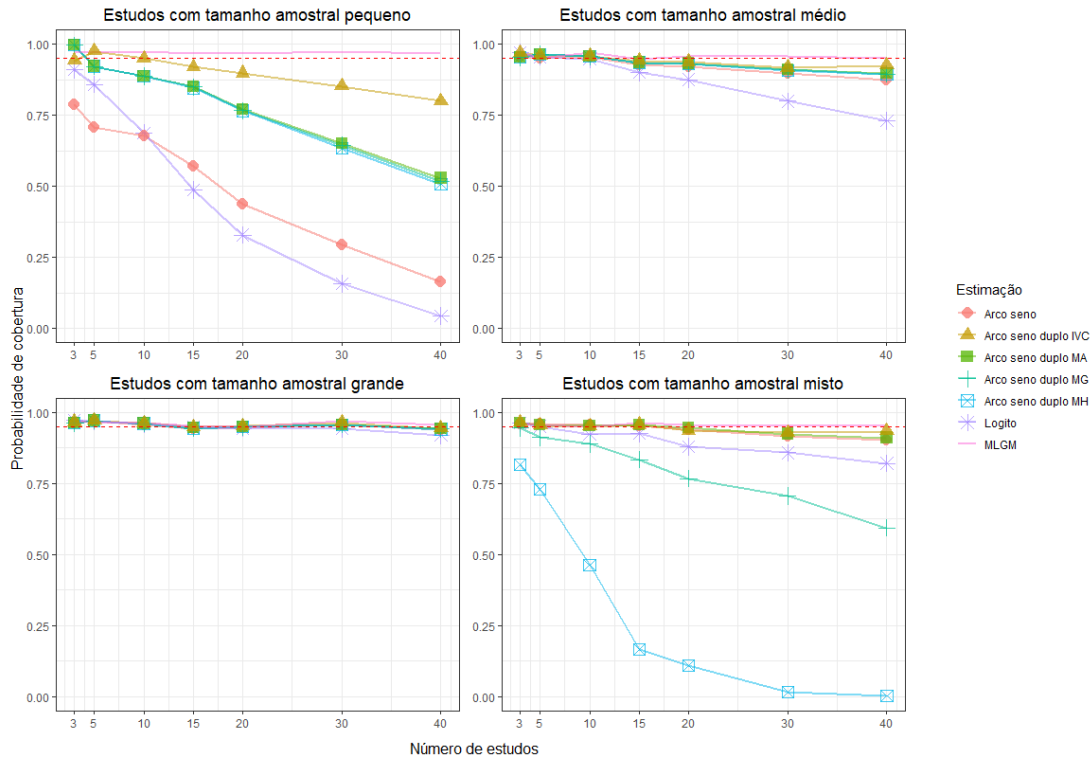


Figura 3.6: Probabilidade de cobertura para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise quando a prevalência é de 2% e $\tau = 5\%$.

3.5.3 Cenários com prevalência de 5% e heterogeneidade de 5%

Os resultados de EQM, vício e probabilidade de cobertura são apresentados respectivamente, na Figura (3.7), na Figura (3.8) e na Figura (3.9).

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais pequeno:

- o MIV com transformação logito teve EQM semelhante aos demais, exceto pelo MIV com transformação arco seno duplo MG que passou isoladamente a ter o maior EQM, que decaiu conforme K aumentou;
- a única alteração no vício em relação a $p = 2\%$ é que o MLGM passou a ter vício constante em torno de 0 para todos os K ;
- enquanto apenas o MIV com transformação arco seno ficou bem abaixo do esperado em $K = 3$, em $K = 5$ não se observou diferença nas PC dos métodos. Porém as PC decaem conforme K aumenta, exceto pela PC do MLGM que continuou constante em torno de 95% com o aumento do número de estudos.

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais médio:

- o resultados anteriores se mantiveram;
- para o vício, o resultado de $p = 2\%$ se manteve;

- só foi observada PC abaixo de 95% para o MIV com transformação logito em $K = 40$.

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais grande:

- não se notou diferença entre os EQM dos métodos de estimação;
- para o vício, o resultado de $p = 2\%$ se manteve;
- não se observou diferença nas PC dos métodos de estimação;

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais misto:

- o MIV com transformação arco seno duplo MG figurou entre os maiores EQM, passando a não ser diferente dos demais quando $K = 10$. O EQM do MIV com transformação arco seno duplo MH se tornou semelhante ao restante para todos os K .
- para o vício, o resultado de $p = 2\%$ se manteve;
- os mesmos resultados observados em $p = 2\%$ foram observados aqui, exceto pelo MIV com transformação logito que se aproximou de 95%.

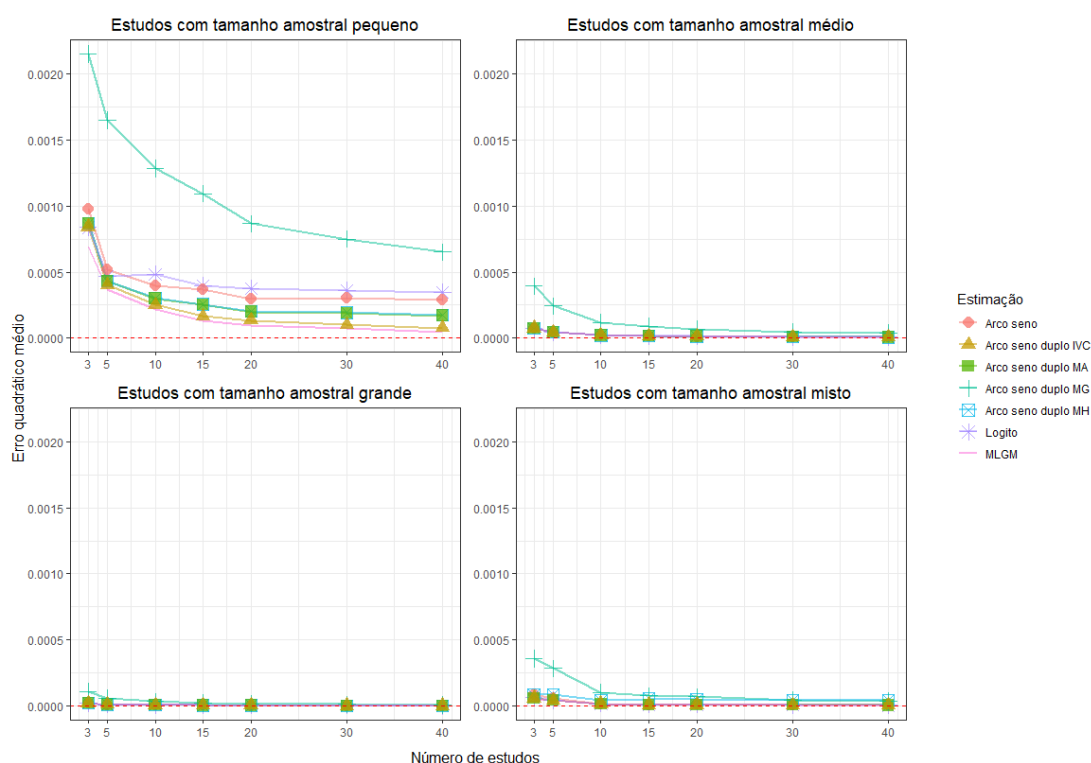


Figura 3.7: Erro quadrático médio para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 5% e o τ é de 5%.

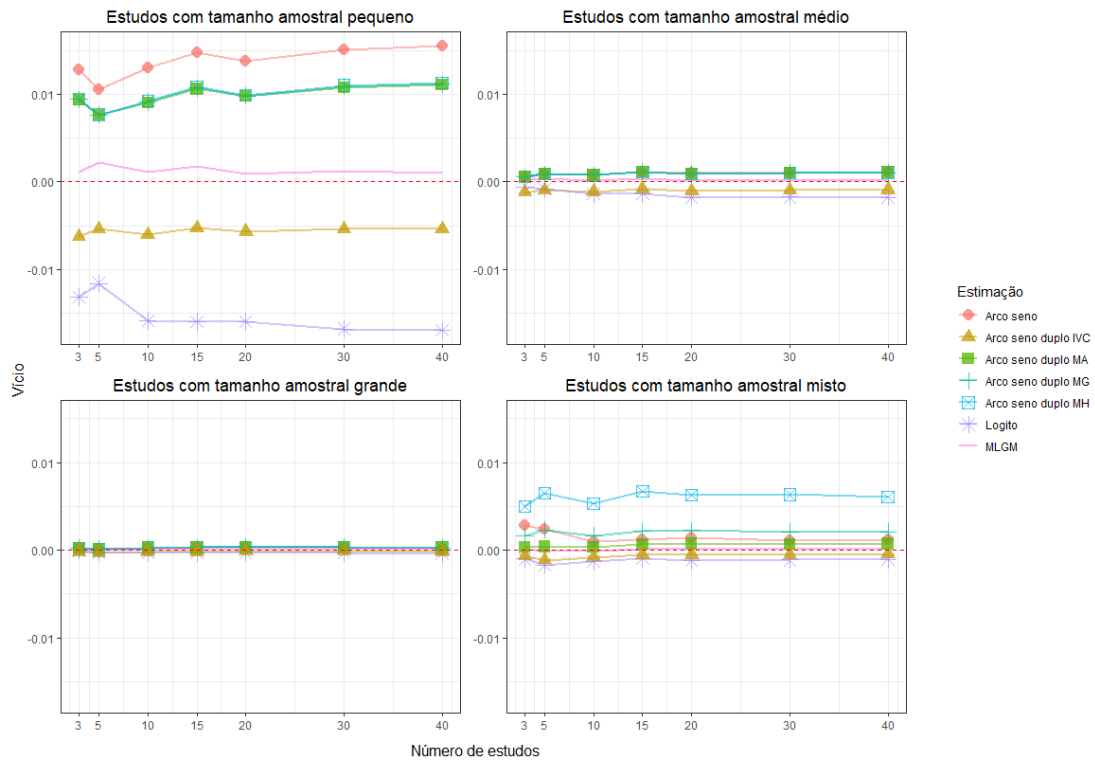


Figura 3.8: Vício para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 5% e o τ é de 5%.

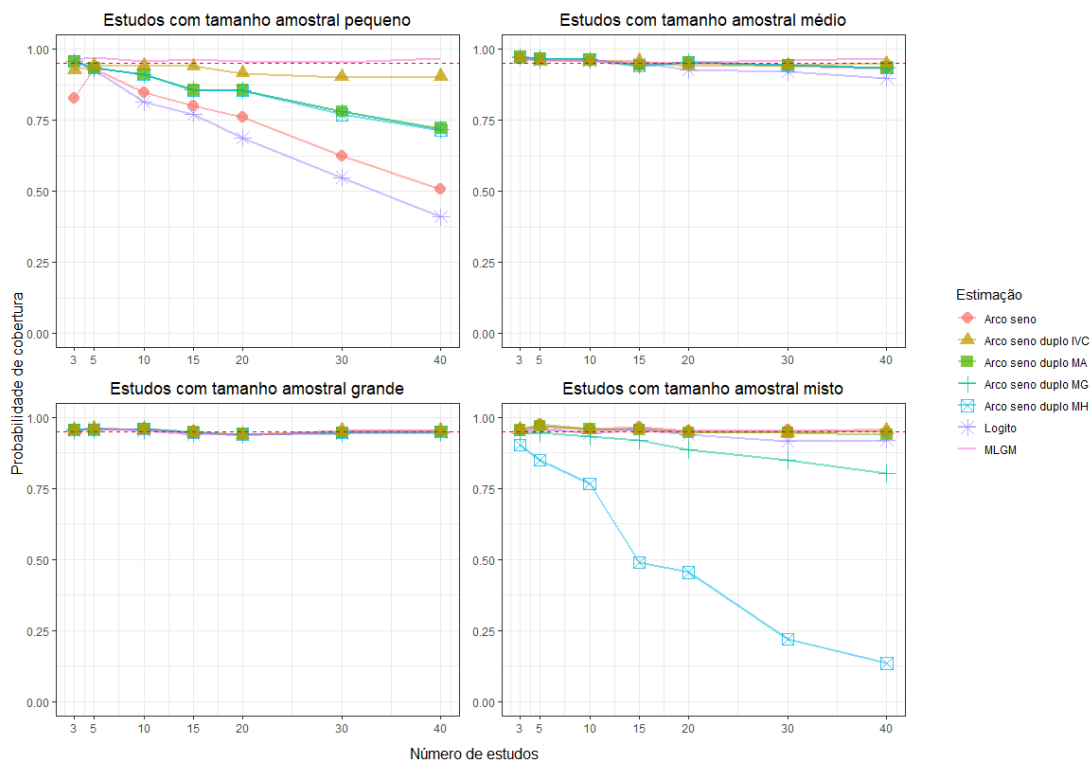


Figura 3.9: Probabilidade de cobertura para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise quando a prevalência é de 5% e $\tau = 5\%$.

3.5.4 Cenários com prevalência de 10% e heterogeneidade de 5%

Os resultados de EQM, vício e probabilidade de cobertura são apresentados respectivamente, na Figura (3.10), na Figura (3.11) e na Figura (3.12).

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais pequeno:

- para o EQM, o resultado de $p = 5\%$ se manteve;
- a única alteração no vício é que em $K = 3$ o MIV com transformação logito apresentou vício mais próximo do valor esperado;
- em $K = 3$ e em $K = 5$ o MIV com transformação arco seno passou a ter PC bem próxima de 95%, enquanto nos demais K os mesmos resultados observados em $p = 5\%$ se aplicam.

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais médio:

- para o EQM, o resultado de $p = 5\%$ se manteve;
- para o vício, o resultado de $p = 5\%$ se manteve;
- não se observou diferença nas PC dos métodos de estimação.

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais grande:

- para o EQM, o resultado de $p = 5\%$ se manteve;
- para o vício, o resultado de $p = 5\%$ se manteve;
- para a PC, o mesmo resultado observado em $p = 5\%$ foram observados.

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais misto:

- para o EQM, o resultado de $p = 5\%$ se manteve;
- para o vício, o resultado de $p = 5\%$ se manteve;
- para a PC, o mesmo resultado observado em $p = 5\%$ foram observados.

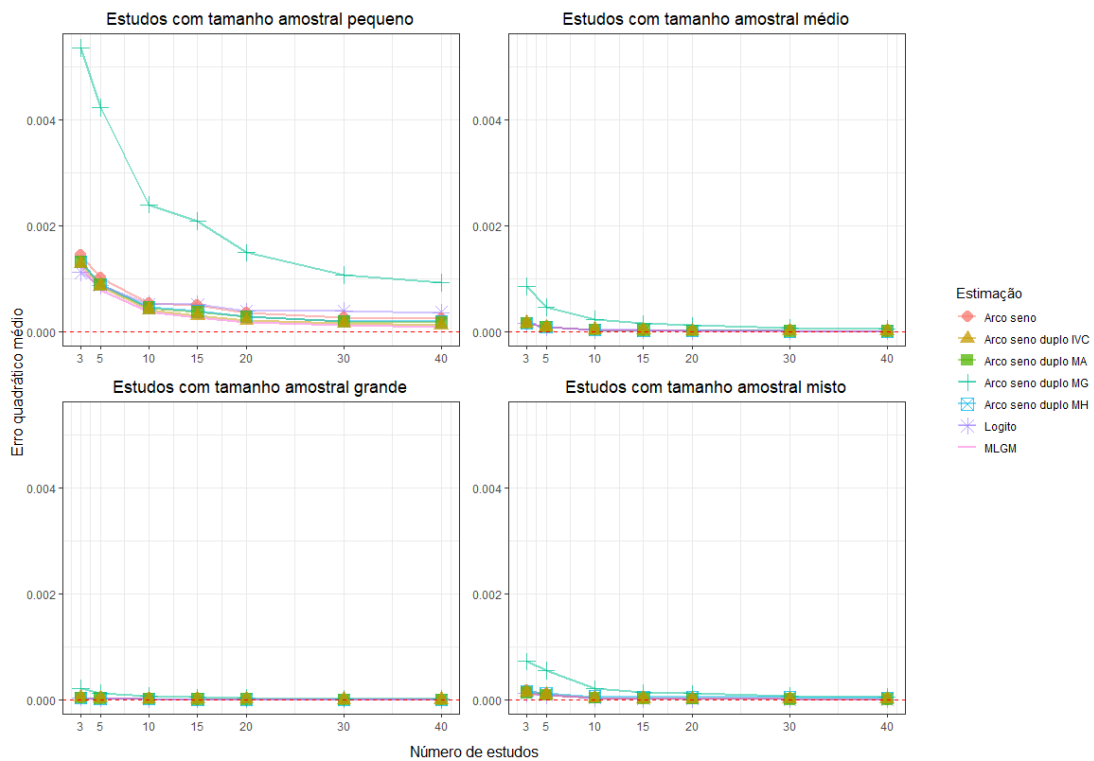


Figura 3.10: Erro quadrático médio para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 10% e o τ é de 5%.

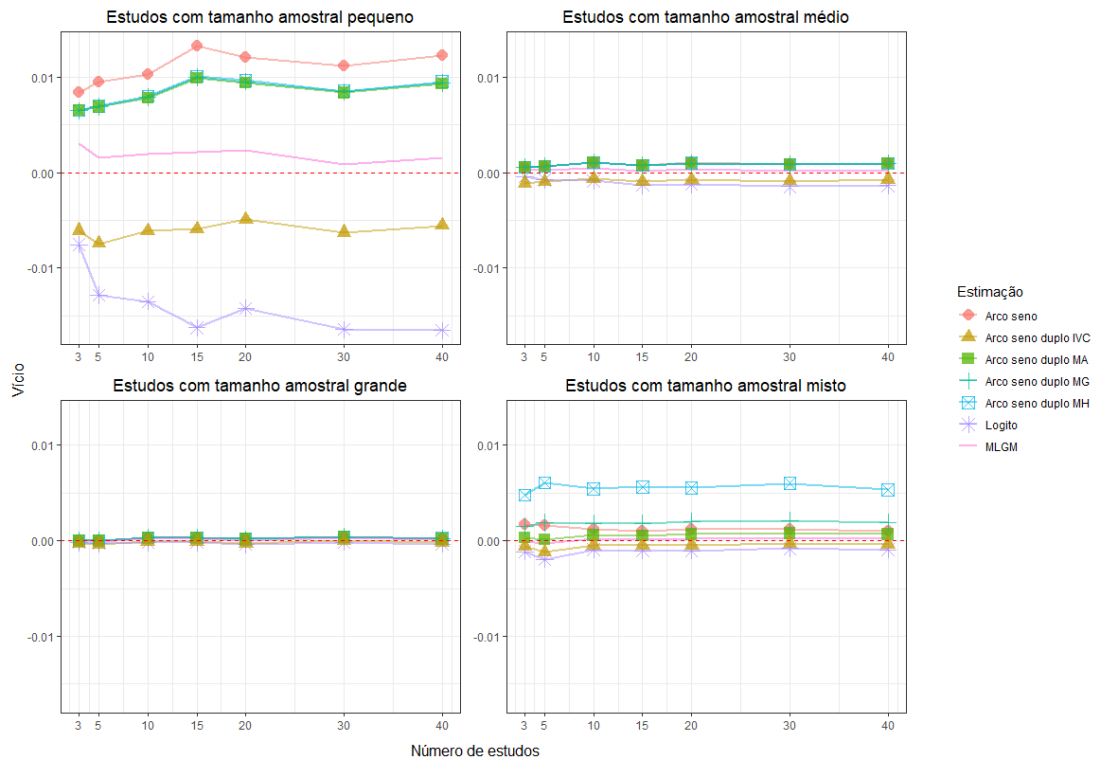


Figura 3.11: Vício para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 10% e o τ é de 5%.

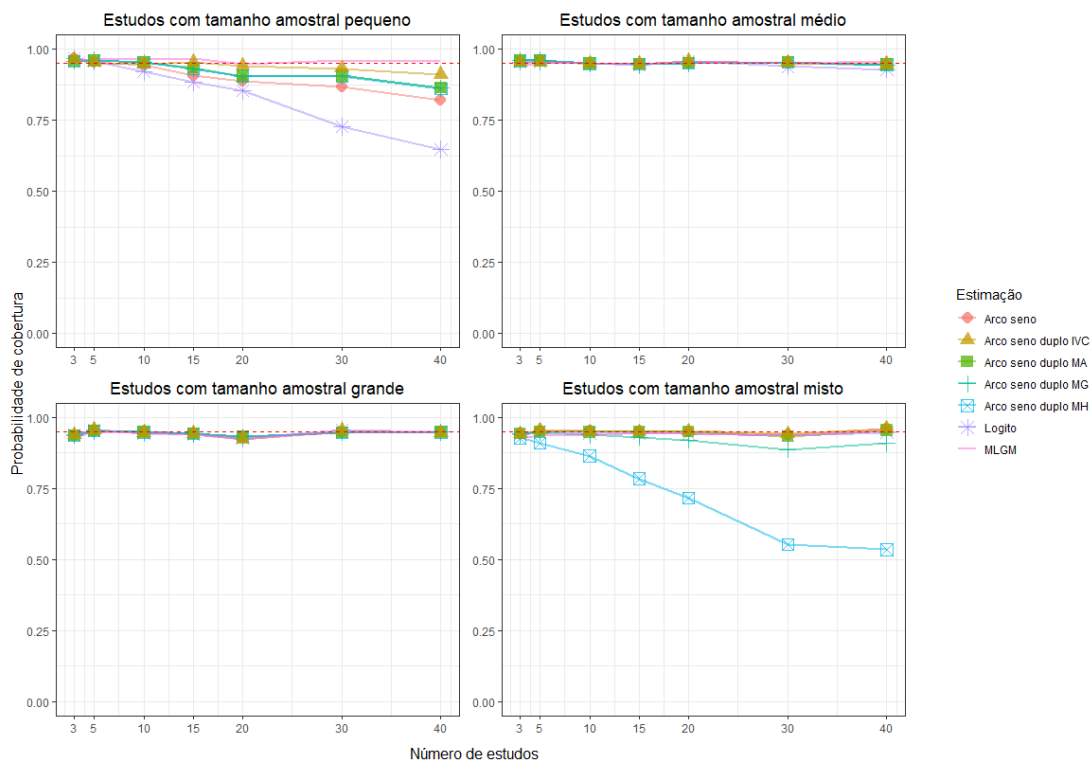


Figura 3.12: Probabilidade de cobertura para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise quando a prevalência é de 10% e $\tau = 5\%$.

3.5.5 Cenários com prevalência de 20% e heterogeneidade de 5%

Os resultados de EQM, vício e probabilidade de cobertura são apresentados respectivamente, na Figura (3.13), na Figura (3.14) e na Figura (3.15).

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais pequeno:

- para o EQM, o resultado de $p = 5\%$ se manteve;
- o vício do MIV com transformação logito começou ficar próximo do esperado quanto menor número de estudos presentes na metanálise. Em $K = 3$ ele já é o menor vício observado;
- as PC passaram a se aproximar de 95%. Só se nota diferença entre as PC dos métodos de estimação em $K = 30$ e em $K = 40$ para o MIV com transformação logito, que possui PC abaixo do esperado;

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais médio:

- para o EQM, o resultado de $p = 5\%$ se manteve;
- para o vício, o resultado de $p = 10\%$ se manteve;
- não se observou diferença nas PC dos métodos de estimação;

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais grande:

- para o EQM, o resultado de $p = 5\%$ se manteve;
- para o vício, o resultado de $p = 10\%$ se manteve;
- não se observou diferença nas PC dos métodos de estimação;

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais misto:

- para o EQM, o resultado de $p = 5\%$ se manteve;
- para o vício, o resultado de $p = 10\%$ se manteve;
- enquanto a PC do MIV com transformação arco seno duplo MG foi igual as demais para todos os K , somente a PC do MIV com transformação arco seno duplo MH foi diferente delas para $K \geq 15$.

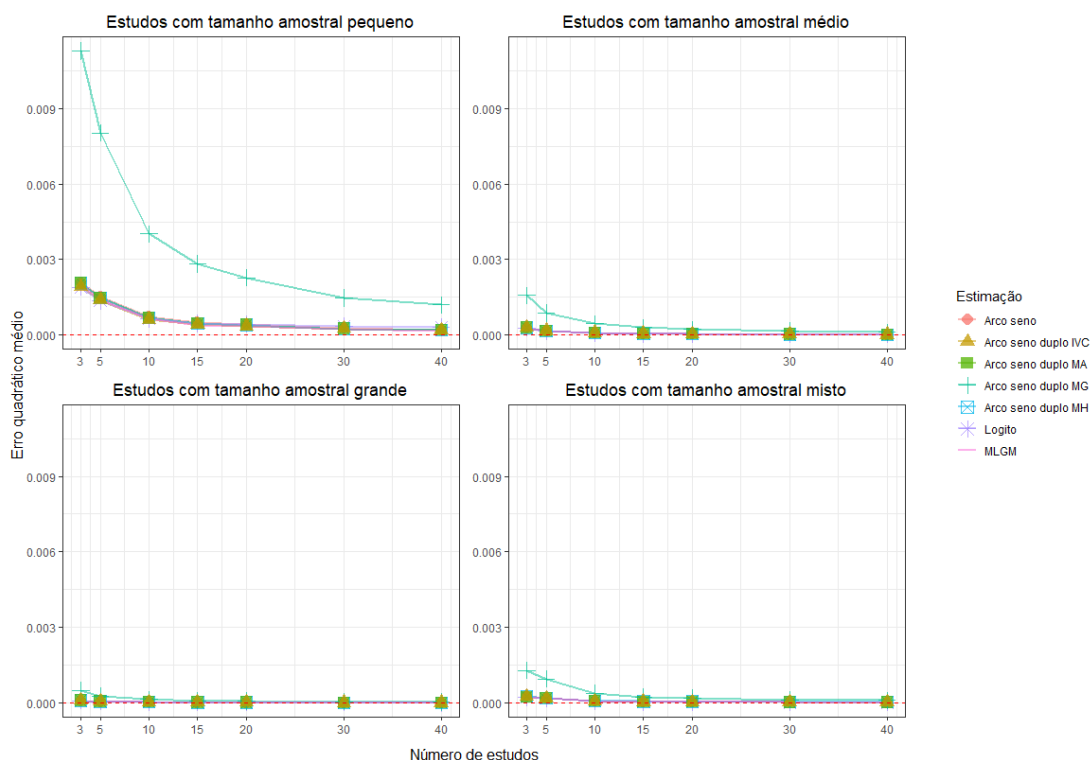


Figura 3.13: Erro quadrático médio para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 20% e o τ é de 5%.

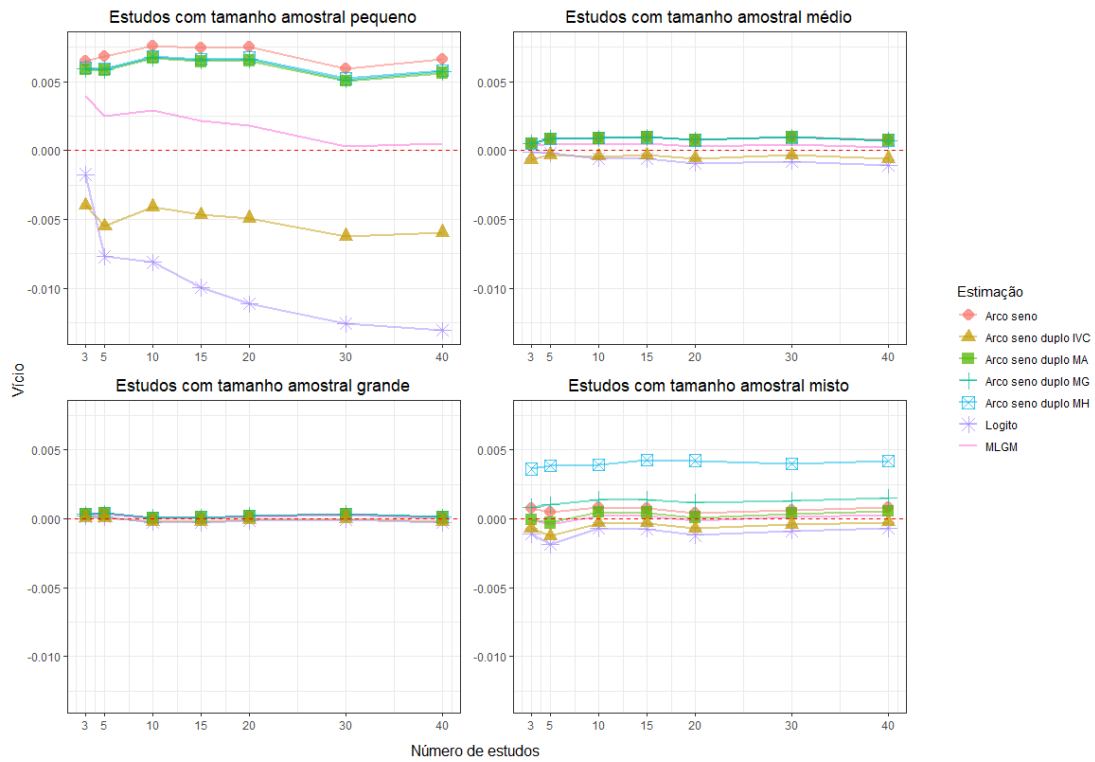


Figura 3.14: Vício para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 20% e o τ é de 5%.

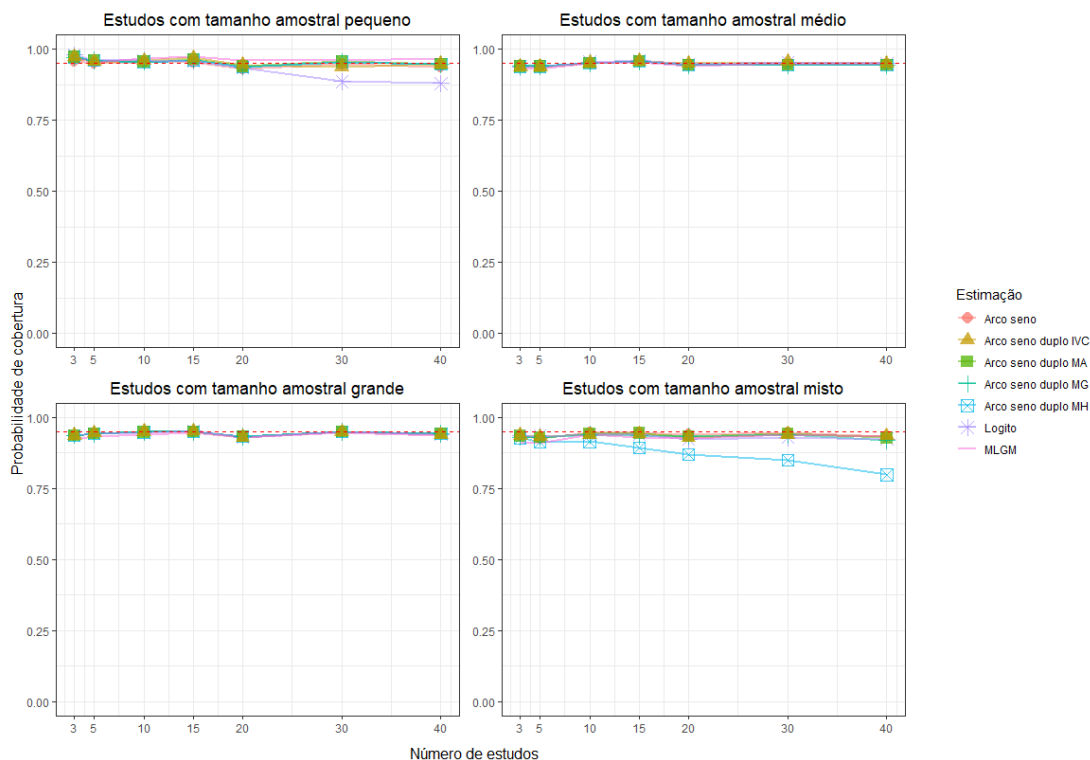


Figura 3.15: Probabilidade de cobertura para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise quando a prevalência é de 20% e $\tau = 5\%$.

3.5.6 Cenários com prevalência de 50% e heterogeneidade de 5%

Os resultados de EQM, vício e probabilidade de cobertura são apresentados respectivamente, na Figura (3.16), na Figura (3.17) e na Figura (3.18).

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais pequeno:

- para o EQM, o resultado de $p = 5\%$ se manteve;
- não se observou diferença nos vícios dos métodos de estimação;
- não se observou diferença nas PC dos métodos de estimação;

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais médio:

- para o EQM, o resultado de $p = 5\%$ se manteve;
- não se observou diferença nos vícios dos métodos de estimação;
- não se observou diferença nas PC dos métodos de estimação;

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais grande:

- para o EQM, o resultado de $p = 5\%$ se manteve;

- não se observou diferença nos vícios dos métodos de estimação;
- não se observou diferença nas PC dos métodos de estimação;

Cenários com tamanho amostral dos estudos individuais misto:

- para o EQM, o resultado de $p = 5\%$ se manteve;
- não se observou diferença nos vícios dos métodos de estimação;
- apenas em $K = 3$ no MLGM se observou PC abaixo das demais. Para os K restantes, não se observou diferença nas PC dos métodos de estimação.

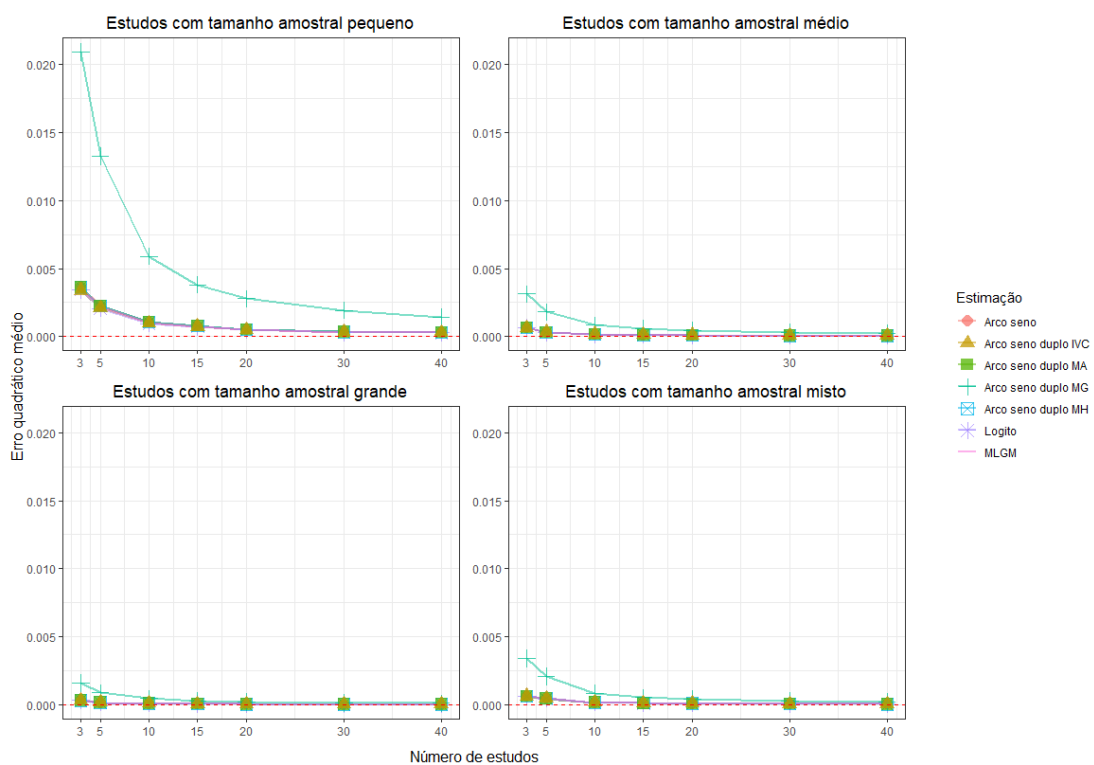


Figura 3.16: Erro quadrático médio para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 50% e o τ é de 5%.

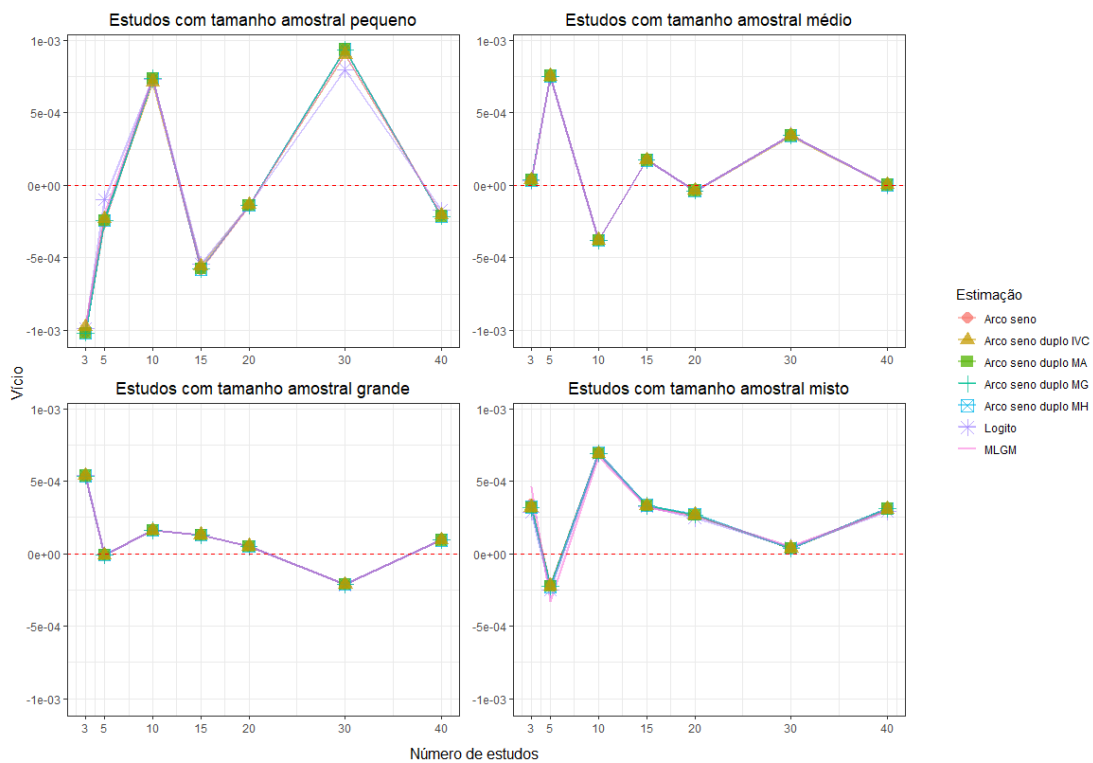


Figura 3.17: Vício para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise, quando a prevalência é de 50% e o τ é de 5%.

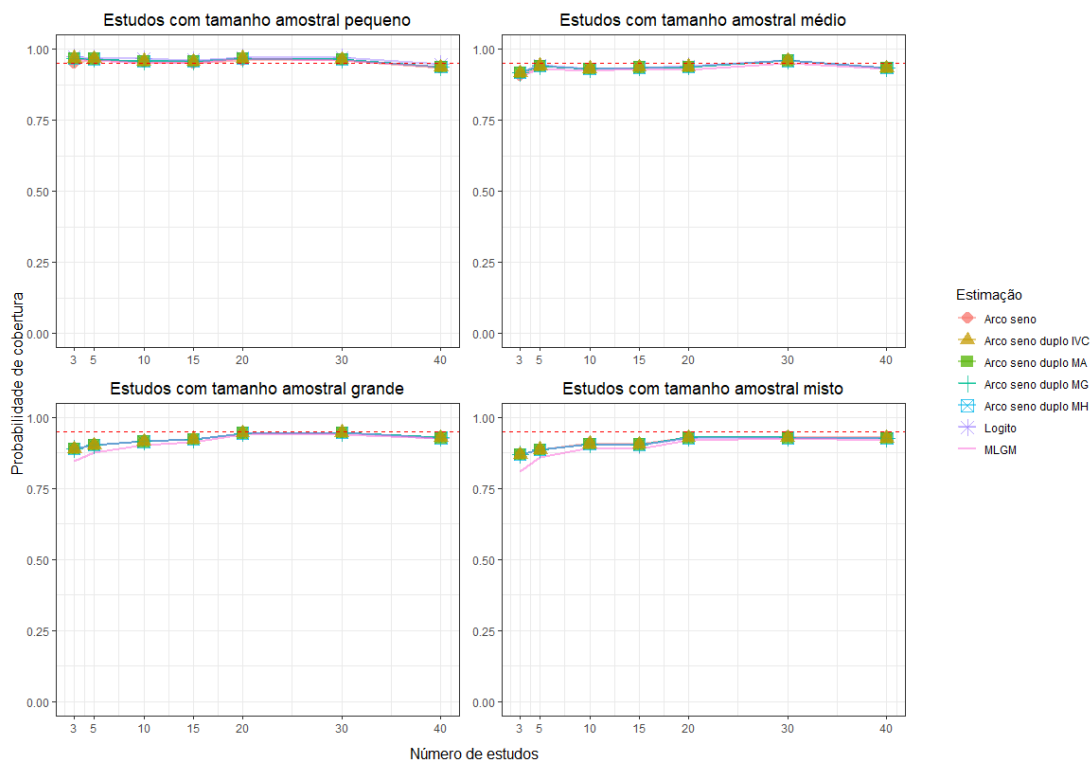


Figura 3.18: Probabilidade de cobertura para cada uma das formas de estimação, variando o tamanho amostral dos estudos individuais e o número de estudos presentes na metanálise quando a prevalência é de 50% e $\tau = 5\%$.

3.5.7 Comparação de todos os cenários

Quando o tamanho amostral dos estudos individuais é pequeno, diferenças maiores entre os EQM dos métodos de estimação foram observadas, havendo a diminuição dessa diferença com o aumento de n_i . Para o tamanho amostral pequeno, quando p ficou mais afastado de 50%, mais ele interferiu no EQM do MIV com transformação logito, pois essa transformação não estabiliza a variância de p . Além disso o MIV com transformação arco seno duplo MH teve EQM alto no tamanho amostral misto quando p é pequeno. Nos respectivos tamanhos amostrais, esses métodos não são boas opções de estimação.

Era esperado que o aumento de K diminuísse a diferença entre os EQM dos diferentes métodos. Foi observado que o MIV com transformação arco seno duplo MG com K pequeno possuiu EQM alto e diferente dos demais, não sendo uma opção de estimação.

Quanto mais p se aproxima dos 50%, menos diferenças são observadas nos EQM dos métodos de estimação. Em todos os cenários o MLGM se mostrou a melhor opção de estimação de uma prevalência conjunta.

O tamanho amostral pequeno dos estudos individuais influenciou fortemente o vício dos métodos de estimação. Conforme aumentava esse tamanho amostral, menos diferenças eram observadas nos vícios. O comportamento do vício no tamanho amostral misto era esperado, conforme pesquisas anteriores. Quanto mais p se aproximou de 50%, melhor ficou a estimação da prevalência pela aproximação da

distribuição normal. Nessa prevalência os mesmos resultados de um MLGM foram observados.

Quando o tamanho amostral dos estudos individuais aumentava (passando de pequeno para médio ou grande), observou-se a convergência da PC para 95%. O tamanho amostral misto apresentou um resultado esperado para o MIV com transformação arco seno duplo MH, pois para esse tamanho amostral esse método pode retornar estimativas irreais, não sendo uma opção, portanto. No restante dos tamanhos amostrais, o MIV com transformação logito se mostrou a pior opção de estimação por não estabilizar a variância.

Não era esperado que o aumento de K diminuísse a PC, pois assintoticamente com o aumento do número de estudos a PC deveria ser mais próxima de 95%.

Em relação a p , quanto mais distante de 50%, menos próxima de 95% é a PC de todas as transformações do MIV. É importante destacar o comportamento da PC quando $p = 50\%$: o MIV passa a ser o melhor método de estimação quando $K = 3$ em estudos com tamanhos amostrais grandes.

Na estimação de um MLGM pode ser que não seja possível a estimação de uma prevalência conjunta. Isso ocorre quando os tamanhos amostrais dos estudos individuais são muito grandes (acima de 10.000) e a prevalência próxima de 50%. Como nessa monografia não utilizamos tamanhos amostrais maiores que 1.000, não analisamos o porquê dessa não estimação.

4 Aplicação dos resultados ao estudo de prevalência de lombalgia

Leopoldino et al. (2016) demonstram a importância da revisão sistemática e da metanálise em um estudo de estimação da prevalência de lombalgia na população idosa brasileira com 60 anos ou mais. Trabalhos anteriores apresentavam prevalências da condição variando de 12,8% a 51%. Devido a alta expectativa de crescimento da população idosa brasileira, surge a necessidade de escolha de melhores políticas públicas para melhoria da qualidade de vida desses idosos. Por essa razão era necessária uma estimativa mais precisa da prevalência de lombalgia nessa população. Assim, para estimar uma prevalência conjunta, os autores realizaram uma revisão sistemática a fim de escolher as melhores pesquisas sobre o tema. Além de uma busca manual, eles selecionaram trabalhos científicos nos bancos de dados SciELO, Lilacs, Medline, Embase, Cinahl e Google Scholar. Totalizando uma amostra de 293 títulos e resumos, os 13 estudos que estimavam uma prevalência em idosos brasileiros com 60 anos ou mais foram incluídos na metanálise.

Na tabela abaixo n representa o tamanho amostral, x representa a quantidade de idosos na amostra que possui lombalgia e \hat{p} representa a estimativa de prevalência do estudo.

Tabela 4.1: Tabela dos 13 estudos de prevalência pontual de lombalgia em idosos brasileiros com 60 anos ou mais utilizados por [Leopoldino et al. \(2016\)](#).

Estudo	n	x	\hat{p}
Almeida et al.	197	36	18,3%
Dellaroza et al.	1271	323	25,4%
Dotta et al.	12916	2067	16%
Lima et al.	1958	589	30,1%
Mascarenhas et al.	353	20	5,7%
Menezes et al.	275	111	40,4%
Panazzolo et al.	245	76	31%
Rosito	1203	173	14,4%
Sampaio et al.	171	40	23,4%
Santos et al.	352	172	48,9%
Silva et al.	229	120	52,4%
Silva et al.	583	30	5,1%
Virtuoso Júnior	227	147	64,8%

Fonte: ([Leopoldino et al., 2016](#)).

Os autores utilizaram o software estatístico "*Comprehensive Meta-Analysis*" (CMA) na versão 2.2.04. Esse software utiliza como padrão e única opção de estimação o MIV com transformação logito, intervalos de confiança aproximados pela distribuição normal padrão e variância entre os estudos estimada via método dos momentos. A estimativa obtida para a prevalência pontual de lombalgia na população idosa brasileira com 60 anos ou mais foi de 25%, variando de 18% a 32% em um intervalo com 95% de confiança. Os resultados podem ser observados na Figura (4.1).

Model	Study name	Statistics for each study					Event rate and 95% CI					
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00	
	Almeida et	0,183	0,135	0,243	-8,125	0,000				+		
	Dellaroza et	0,254	0,231	0,279	-16,712	0,000				+		
	Dotta et al.	0,160	0,154	0,166	-69,084	0,000				+		
	Lima et al.	0,301	0,281	0,322	-17,116	0,000				+		
	Mascarenh	0,057	0,037	0,086	-12,216	0,000				+		
	Menezes et	0,404	0,347	0,463	-3,176	0,001				+		
	Panazzolo	0,310	0,255	0,371	-5,786	0,000				+		
	Rosito	0,144	0,125	0,165	-21,712	0,000				+		
	Sampaio et	0,234	0,176	0,303	-6,567	0,000				+		
	Santos et	0,489	0,437	0,541	-0,426	0,670				+		
	Silva et al.	0,524	0,459	0,588	0,727	0,467				+		
	Silva et al2.	0,051	0,036	0,073	-15,545	0,000				+		
	Virtuoso	0,648	0,583	0,707	4,379	0,000					+	
Fixed		0,206	0,200	0,212	-73,535	0,000				+		
Random		0,252	0,184	0,334	-5,345	0,000				+		

Figura 4.1: Estimação da prevalência de lombalgia em idosos brasileiros com 60 anos ou mais pelo software Comprehensive Meta-Analysis.

Para comparar a estimativa de prevalência de lombalgia em idosos brasileiros com 60 anos ou mais realizada pelos autores com as estimativas pelos demais métodos, utilizamos o pacote *meta*, versão 4.9-7, do software estatístico R. Serão estimados modelos de metanálise através do MIV e através de um MLGM. No MIV utilizare-

mos a transformação logito, a transformação arco seno e a transformação arco seno duplo de Freeman-Tukey. Nesta, no lugar de n_i nas transformações inversas, serão utilizadas: a média harmônica (MH) dos n_i , a média aritmética (MA) dos n_i , a média geométrica (MG) dos n_i e o inverso da variância conjunta (IVC) dos estudos. Portanto realizamos o total de 7 estimações.

Nota-se, na Tabela (4.1), que os 13 estudos possuem tamanhos amostrais médios e grandes. Além disso a prevalência média dos estudos é de 28,9% e, enquanto a prevalência total é de 19,53%.

Utilizando a função *metaprop*, foram obtidos os resultados da Tabela (4.2). Observou-se que as estimativas pelos diferentes métodos não foram iguais. Enquanto o MIV com transformação logito e o MLGM apresentam estimativas pontuais mais próximas do encontrado pelos autores, o MIV com transformação arco seno e o MIV com transformação arco seno duplo tiveram estimativas mais distintas. As amplitudes do intervalo de confiança de 95% do MIV são calculados por aproximação de uma distribuição normal, por isso eles apresentaram medidas mais homogêneas. Por outro lado, o cálculo do intervalo de confiança pelo método exato de Clopper-Pearson obteve uma amplitude maior que as demais.

Tabela 4.2: Tabela de resultados da metanálise para prevalência de lombalgia em idosos brasileiros com 60 anos ou mais obtidas pelo pacote *meta* do software estatístico R.

Estimação	Transformação	Prevalência	IC 95%	
MIV	logito	25,21%	18,44%	33,43%
MIV	arco seno	27%	20,07%	34,54%
MIV	arco seno duplo MH	27%	20,05%	34,55%
MIV	arco seno duplo MA	27,05%	20,12%	34,58%
MIV	arco seno duplo MG	27,02%	20,08%	34,57%
MIV	arco seno duplo IVC	27,02%	20,09%	34,57%
MLGM	logito	25,01%	16,17%	36,57%

Considerando os resultados obtidos das simulações, os quais demonstram que o MLGM realiza a melhor estimativa de uma prevalência conjunta para a maioria dos cenários, conclui-se que apesar de uma maior amplitude do intervalo de confiança, essa estimativa traz os resultados mais satisfatórios. É importante observar que a transformação arco seno tende a superestimar a prevalência. Desse modo a estimativa de prevalência de lombalgia em idosos brasileiros com 60 anos ou mais é de 25,01%, com IC95%: 16,17%; 36,57%.

5 Considerações finais

A metanálise tem envolvido muitos trabalhos aplicados e teóricos nas últimas décadas, porém o foco maior são em metanálises de comparação de dois ou mais grupos. Entretanto métodos para metanálise para estudos de braço único, onde a medida de efeito é uma prevalência, ainda estão sendo discutidos na literatura. No melhor do nosso conhecimento, este é o primeiro trabalho que compara o método do inverso da variância com transformações logito, arco seno, arco seno duplo com as propostas das quatro transformações inversas e modelo linear generalizado misto.

Diante disso a pesquisa teve o objetivo principal atendido que foi a comparação desses métodos de estimação a fim de estabelecer qual deles é mais adequado para determinado cenário. Este trabalho concluiu que, de modo geral, é indicado o uso de um MLGM para estimação de prevalência conjunta, o que vai ao encontro do que é indicado por [Schwarzer et al. \(2019\)](#) e das conclusões de [Hamza et al. \(2008\)](#) e de [Stijnen et al. \(2010\)](#). Algo que até o momento não havia sido mencionado na literatura é o fato de que quando as amostras dos estudos individuais são muito grandes (acima de 10.000) com prevalência próxima de 50%, o MLGM pode não ser estimado. Nesse caso pode-se utilizar qualquer transformação do MIV.

Por outro lado, apesar de ser o método mais utilizado em alguns *softwares* estatísticos, não é indicado o uso do MIV com transformação logito devido a ele não estabilizar a variância, conforme informam [Barendregt et al. \(2013\)](#) e [Schwarzer et al. \(2019\)](#), exceto quando os estudos têm tamanho amostral grande e prevalência próxima de 50%. Ao contrário do que recomenda [Schwarzer et al. \(2019\)](#), não recomendamos o uso do MIV com transformação arco seno duplo MG, pois na maioria dos cenários ele apresentou erro quadrático médio superior aos demais métodos de estimação. Quanto ao MIV com transformação arco seno duplo MH, já era esperado o seu mau comportamento quando os estudos têm tamanho amostral misto, conforme conclusão da pesquisa de [Schwarzer et al. \(2019\)](#).

Diante da metodologia proposta, percebeu-se que nem todos os cenários foram inseridos nas simulações devido à limitação de tempo. Apesar disso, a grande quantidade de cenários tornou a análise dos resultados um tanto quanto trabalhosa. Além do mais a seleção dos pacotes estatísticos de metanálise sofreu influência da bibliografia consultada, possivelmente deixando alguns dos principais aplicativos de fora. Também se deve citar a dificuldade de obtenção de bibliografia sobre metanálise de prevalência, principalmente a respeito da estimação por meio de um modelo linear generalizado misto, já que se trata de um assunto relativamente recente.

A fim de melhorar os resultados, recomenda-se aos estudos posteriores a simulação com a utilização de mais cenários, em que seja considerada uma prevalência baixa

variando de 1% a 5%. Além disso, como não encontramos diferença nos diferentes cenários quando se variava a heterogeneidade entre os estudos, seria interessante considerar heterogeneidades maiores.

Referências Bibliográficas

- Ahrens, W. e Pigeot, I. (2013). *Handbook of Epidemiology*. Springer-Verlag New York Inc.
- Bakbergenuly, I. (2017). *Transformation bias in mixed effects models of meta-analysis*. PhD thesis, University of East Anglia.
- Bakbergenuly, I. e Kulinskaya, E. (2018). Meta-analysis of binary outcomes via generalized linear mixed models: A simulation study. *BMC Medical Research Methodology*, 18:70.
- Barendregt, J. J., Doi, S. A., Lee, Y. Y., Norman, R. E., e Vos, T. (2013). Meta-analysis of prevalence. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 67(11):974–978.
- Borenstein, M., Hedges, L., Higgins, J., e Rothstein, H. (2014). Comprehensive meta-analysis versão 3.0. https://www.meta-analysis.com/pages/cma_manual.php. Acesso em: 02 dezembro 2019.
- Borenstein, M., Hedges, L., P. T. Higgins, J., e Rothstein, H. (2009). *An Introduction to Meta-Analysis*. John Wiley Sons, Ltd.
- Borenstein, M. e Suhail, A. (2016). Metaxl versão 5.3. https://www.epigear.com/index_files/metaxl.html. Acesso em: 02 dezembro 2019.
- Chan, N. e Wong, H. Y. (2006). *Simulation Techniques in Financial Risk Management*, pages 211 – 215. John Wiley Sons, Inc.
- Chu, H., Nie, L., Chen, Y., Huang, Y., e Sun, W. (2010). Bivariate random effects models for meta-analysis of comparative studies with binary outcomes: Methods for the absolute risk difference and relative risk. *Statistical methods in medical research*, 21:621–633.
- Cochrane (2019). Quem é e o que faz a cochrane. <https://brazil.cochrane.org/quem-é-e-o-que-faz-cochrane>. Acesso em: 03 dezembro 2019.
- Glass, G. V. (1976). Primary, secondary, and meta-analysis of research. *American Educational Research Association*, 5:3–8.
- Google (2019). Google scholar. <https://scholar.google.com.br/scholar>. Acesso em: 29 novembro 2019.

- Hamza, T., van Houwelingen, J. H., e Stijnen, T. (2008). The binomial distribution of meta-analysis was preferred to model within-study variability. *Journal of clinical epidemiology*, 61:41–51.
- Higgins, J., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, J., e Welch, A. (2019). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions versão 6.0. www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 02 dezembro 2019.
- IBM (2019). Software ibm spss versão 26. <https://www.ibm.com/br-pt/analytics/spss-statistics-software>. Acesso em: 10 dezembro 2019.
- Law, A. M. e Kelton, D. M. (1999). *Simulation Modeling and Analysis*. McGraw-Hill Higher Education, 3rd edition.
- Leandro, G. (2007). Meta-analysis in medical research: The handbook for the understanding and practice of meta-analysis. *Meta-Analysis in Medical Research: The Handbook for the Understanding and Practice of Meta-Analysis*, pages 1–98.
- Leopoldino, A., Diz, J., Martins, V., Henschke, N., Pereira, L., Dias, R., e Oliveira, V. (2016). Prevalência de lombalgia na população idosa brasileira: revisão sistemática com metanálise. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 56:258–269.
- Miller, J. J. (1978). The inverse of the freeman – tukey double arcsine transformation. *The American Statistician*, 32(4):138–138.
- Nyaga, V. N., Arbyn, M., e Aerts, M. (2014). Metaprop: a stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Archives of Public Health*, 72:39.
- Rodrigues, C. L. e Ziegelmann, P. K. (2011). Metanálise: Um guia prático. *Clinical Biomedical Research*, 30(4):1–10.
- Sampaio, R. (2007). Estudos de revisão sistemática: Um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Revista Brasileira De Fisioterapia - REV BRAS FISIOTER*, 11:83–89.
- SAS (2019). SAS documentation versão 9.4. <https://support.sas.com/en/documentation.html>. Acesso em: 02 dezembro 2019.
- Schwarzer, G. (2019). meta: General package for meta-analysis. <https://cran.r-project.org/web/packages/meta/index.html>. Acesso em: 29 novembro 2019.
- Schwarzer, G., Chemaitelly, H., Abu-Raddad, L., e Rücker, G. (2019). Seriously misleading results using inverse of Freeman Tukey double arcsine transformation in meta analysis of single proportions. *Research Synthesis Methods*, 10:476–483.
- Sousa, M. R. d. e Ribeiro, A. L. P. (2009). Revisão sistemática e metanálise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 92:241 – 251.
- Stijnen, T., Hamza, T., e Ozdemir, P. (2010). Random effects meta-analysis of event outcome in the framework of the generalized linear mixed model with applications in sparse data. *Statistics in Medicine*, 29:3046–67.

Torgerson, C. (2003). *Systematic Reviews*. Continuum.

Whitehead, A. (2002). *Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials*. John Wiley & Sons.

Ziegelmann, P. (2014). Conceptual and practical aspects of meta-analysis / aspectos conceituais e práticos sobre metanálise. *Revista de Enfermagem da UFPI*, 2:8.

ANEXO A - Código fonte da simulação

O código fonte da simulação está disponível em: [https://github.com/filiperfigos/
Codigo-fonte---Metanalise-de-prevalencia-um-estudo-de-simulacao](https://github.com/filiperfigos/Codigo-fonte---Metanalise-de-prevalencia-um-estudo-de-simulacao)