



METANÁLISE



METAANÁLISIS



META-ANALYSIS

4



METANÁLISE



METAANÁLISIS



META-ANALYSIS

Prof. Edson Zangiacomi Martinez

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Universidade de São Paulo (USP)

Ribeirão Preto, Brasil

edson@fmrp.usp.br



EXEMPLO – PASTILHA DE NICOTINA



EJEMPLO – CHICLE DE NICOTINA



EXAMPLE – NICOTINE GUM

- Silagy C. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane review). In: The Cochrane Library Issue 4. Chichester: Wiley, 2003.
- Metanálise de 27 ensaios clínicos controlados sobre o efeito da pastilha de nicotina (*nicotine gum*) sobre a interrupção do hábito de fumar.

Estudo	Tratamento			Controle	
	d_1	n_1		d_0	n_0
Blondal 1989	37	92		24	90
Campbell 1991	21	107		21	105
Fagerstrom 1982	30	50		23	50
Fee 1982	23	180		15	172
Garcia 1989	21	68		5	38
Garvey 2000	75	405		17	203
Gross 1995	37	131		6	46
Hall 1985	18	41		10	36
Hall 1987	30	71		14	68
Hall 1996	24	98		28	103
Hjalmarson 1984	31	106		16	100
Huber 1988	31	54		11	60
Jarvis 1982	22	58		9	58
Jensen 1991	90	211		28	82

Estudo	Tratamento			Controle	
	d_1	n_1		d_0	n_0
Killen 1984	16	44		6	20
Killen 1990	129	600		112	617
Malcolm 1980	6	73		3	121
McGovern 1992	51	146		40	127
Nakamura 1990	13	30		5	30
Niaura 1994	5	84		4	89
Niaura 1999	1	31		2	31
Pirie 1992	75	206		50	211
Puska 1979	29	116		21	113
Schneider 1985	9	30		6	30
Tonnesen 1988	23	60		12	53
Villa 1999	11	21		10	26
Zelman 1992	23	58		18	58

Estudo	Tratamento			Controle	
	d_1	n_1		d_0	n_0
Blondal 1989	37	92		24	90
Campbell 1991	21	107		21	105
Fagerstrom 1980					
Fee 1982					
Garcia 1989					
Garvey 2000					
Gross 1995					
Hall 1985					
Hall 1987					
Hall 1996					
Hjalmarson 1982					
Huber 1988					
Jarvis 1982	22	58		9	58
Jensen 1991	90	211		28	82

Notação:

n_{11} é o número de indivíduos que receberam o tratamento com a pastilha, considerando o estudo 1.

d_{11} é o número de eventos entre os indivíduos que receberam o tratamento com a pastilha, considerando o estudo 1.

n_{01} é o número de indivíduos que receberam o tratamento com placebo, considerando o estudo 1.

d_{01} é o número de eventos entre os indivíduos que receberam o tratamento com placebo, considerando o estudo 1.

Estudo	Tratamento			Controle	
	d_1	n_1		d_0	n_0
Killen 1984	16	44		6	20
Killen 1990	129	600		112	617
					121
					127
					30
					89
					31
					211
					113
					30
					53
					26
Zelman 1992	23	58		18	58



ODDS RATIO



RAZÓN DE MOMIOS



ODDS RATIO

O OR para o j -ésimo estudo é

$$OR_j = \frac{\frac{d_{1j}}{n_{1j} - d_{1j}}}{\frac{d_{0j}}{n_{0j} - d_{0j}}} = \frac{d_{1j}(n_{0j} - d_{0j})}{d_{0j}(n_{1j} - d_{1j})}$$

Estudo	Tratamento			Controle	
	d_1	n_1		d_0	n_0
Blondal 1989	37	92		24	90
Campbell 1991	21	107		21	105
Fagerstrom 1982	30	50		23	50
Fee 1982					127
Garcia 1989					30
Garvey 2000					89
Gross 1995					31
Hall 1985					211
Hall 1987					113
Hall 1996					30
Hjalmarson 19					53
Huber 1988					26
Jarvis 1982	22	58		9	58
Jensen 1991	90	211		28	82

Estudo	Tratamento			Controle	
	d_1	n_1		d_0	n_0
Killen 1984	16	44		6	20
Killen 1990	129	600		112	617
Malcolm 1980	6	73		3	121

Seja o estudo de Blondal (1989)

	Pararam de fumar	Não pararam de fumar	Total
Tratados	37	55	92
Controles	24	66	90

$$OR = \frac{37 \times 66}{24 \times 55} = \frac{2442}{1320} = 1,85$$

Zelman 1992	23	58		18	58
-------------	----	----	--	----	----



ODDS RATIO



RAZÓN DE MOMIOS



ODDS R

Estudo	Tratamento			Controle		OR
	d_1	n_1		d_0	n_0	
Blondal 1989	37	92		24	90	1,85
Campbell 1991	21	107		21	105	0,98
Fagerstrom 1982	30	50		23	50	1,76
Fee 1982	23	180		15	172	1,53
Garcia 1989	21	68		5	38	2,95
Garvey 2000	75	405		17	203	2,49
Gross 1995	37	131		6	46	2,62
Hall 1985	18	41		10	36	2,03
Hall 1987	30	71		14	68	2,82
Hall 1996	24	98		28	103	0,87
Hjalmarson 1984	31	106		16	100	2,17
...	...	...		...	...	...


```

library(meta)

# Dados, pastilha de nicotina
d0<-c(24, 21, 23, 15, 5, 17, 6, 10, 14, 28, 16, 11, 9,
      28, 6, 112, 3, 40, 5, 4, 2, 50, 21, 6, 12, 10, 18)
d1<-c(37, 21, 30, 23, 21, 75, 37, 18, 30, 24, 31, 31,
      22, 90, 16, 129, 6, 51, 13, 5, 1, 75, 29, 9, 23, 11, 23)
n0<-c(90, 105, 50, 172, 38, 203, 46, 36, 68, 103, 100,
      60, 58, 82, 20, 617, 121, 127, 30, 89, 31, 211, 113,
      30, 53, 26, 58)
n1<-c(92, 107, 50, 180, 68, 405, 131, 41, 71, 98, 106,
      54, 58, 211, 44, 600, 73, 146, 30, 84, 31, 206, 116, 30, 60, 21, 58)
study<-c("Blondal 1989","Campbell 1991","Fagerstrom 1982","Fee 1982","Garcia
1989","Garvey 2000","Gross 1995","Hall 1985","Hall 1987","Hall
1996","Hjalmarson 1984", "Huber 1988","Jarvis 1982","Jensen 1991","Killen
1984","Killen 1990","Malcolm 1980","McGovern 1992","Nakamura 1990","Niaura
1994","Niaura 1999","Pirie 1992","Puska 1979","Schneider 1985",
"Tonnesen 1988","Villa 1999","Zelman 1992")

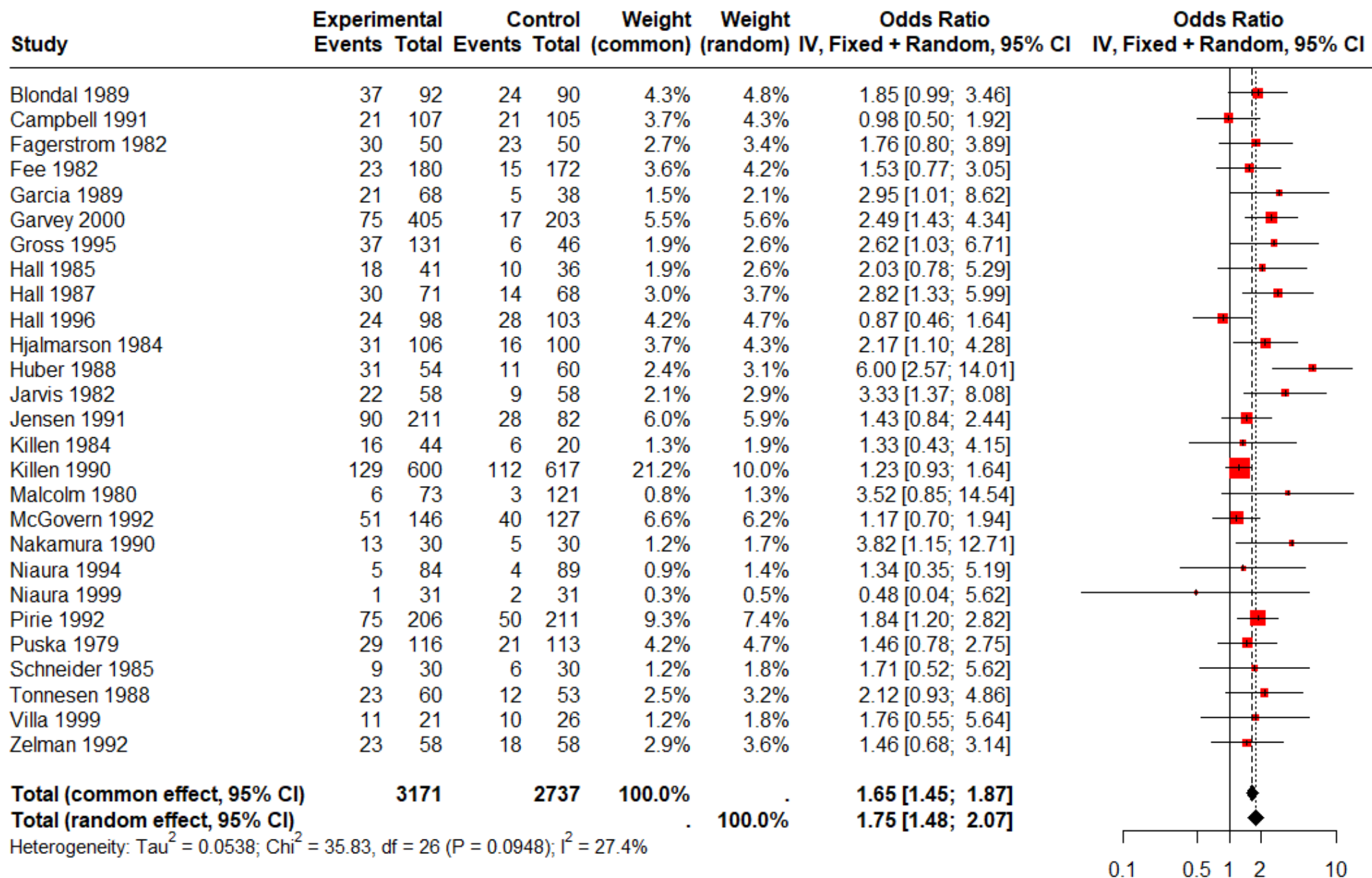
m1 <- metabin(event.e=d1, n.e=n1, event.c=d0, n.c=n0, sm = "OR", method =
"Inverse", studlab = study)

summary(m1)

forest(m1,layout = "RevMan",col.square = "red",col.square.lines = "red")

```





```

library(meta)

# Dados, pastilha de nicotina
d0<-c(24, 21, 23, 15, 5, 17, 6, 10, 14, 28, 16, 11, 9,
      28, 6, 112, 3, 40, 5, 4, 2, 50, 21, 6, 12, 10, 18)
d1<-c(37, 21, 30, 23, 21, 75, 37, 18, 30, 24, 31, 31,
      22, 90, 16, 129, 6, 51, 13, 5, 1, 75, 29, 9, 23, 11, 23)
n0<-c(90, 105, 50, 172, 38, 203, 46, 36, 68, 103, 100,
      60, 58, 82, 20, 617, 121, 127, 30, 89, 31, 211, 113,
      30, 53, 26, 58)
n1<-c(92, 107, 50, 180, 68, 405, 131, 41, 71, 98, 106,
      54, 58, 211, 44, 600, 73, 146, 30, 84, 31, 206, 116, 30, 60, 21, 58)
study<-c("Blondal 1989","Campbell 1991","Fagerstrom 1982","Fee 1982","Garcia
1989","Garvey 2000","Gross 1995","Hall 1985","Hall 1987","Hall
1996","Hjalmarson 1984", "Huber 1988","Jarvis 1982","Jensen 1991","Killen
1984","Killen 1990","Malcolm 1980","McGovern 1992","Nakamura 1990","Niaura
1994","Niaura 1999","Pirie 1992","Puska 1979","Schneider 1985",
"Tonnesen 1988","Villa 1999","Zelman 1992")

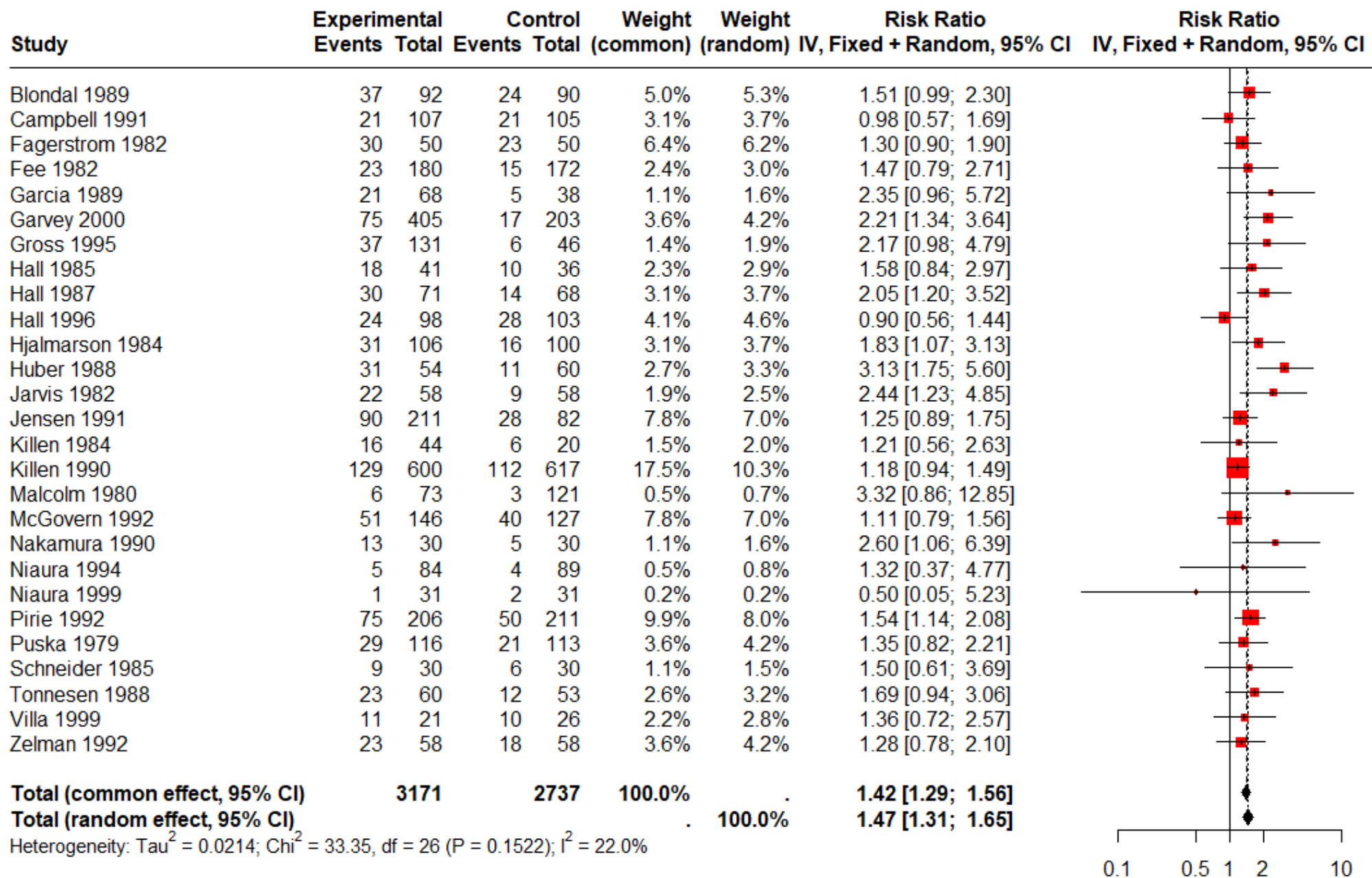
m1 <- metabin(event.e=d1, n.e=n1, event.c=d0, n.c=n0, sm = "RR", method =
"Inverse", studlab = study)

summary(m1)

forest(m1,layout = "RevMan",col.square = "red",col.square.lines = "red")

```







ODDS RATIO DE PETO (ORP)



RAZÓN DE MOMIOS DE PETO



PETO ODDS RATIO

Sendo o OR dado por

$$OR_j = \frac{\frac{d_{1j}}{n_{1j} - d_{1j}}}{\frac{d_{0j}}{n_{0j} - d_{0j}}} = \frac{d_{1j}(n_{0j} - d_{0j})}{d_{0j}(n_{1j} - d_{1j})}$$

notar que se d_{0j} e/ou d_{1j} é igual a zero, não conseguimos estimar OR_j .



ODDS RATIO DE PETO (ORP)



RAZÓN DE MOMIOS DE PETO



PETO ODDS RATIO

O *odds ratio* de Peto (*ORP*) para o j -ésimo estudo é estimado por

$$OR_{P_j} = \exp \left(\frac{O_j - E_j}{V_j} \right)$$

em que O_j é igual a d_{1j} , $E_j = \frac{n_{1j}(d_{1j} + d_{0j})}{n_j}$ e

$$V_j = \frac{n_{1j}n_{0j}(d_{1j} + d_{0j})(n_{1j} + n_{0j} - d_{1j} - d_{0j})}{n_j^2(n_j - 1)}$$



ODDS RATIO DE PETO (ORP)



RAZÓN DE MOMIOS DE PETO



PETO

Estudo	Tratamento			Controle		OR	OR _p
	d_1	n_1		d_0	n_0		
Blondal 1989	37	92		24	90	1,85	1,83
Campbell 1991	21	107		21	105	0,98	0,98
Fagerstrom 1982	30	50		23	50	1,76	1,74
Fee 1982	23	180		15	172	1,53	1,52
Garcia 1989	21	68		5	38	2,95	2,58
Garvey 2000	75	405		17	203	2,49	2,20
Gross 1995	37	131		6	46	2,62	2,27
Hall 1985	18	41		10	36	2,03	1,99
Hall 1987	30	71		14	68	2,82	2,70
Hall 1996	24	98		28	103	0,87	0,87
Hjalmarson 1984	31	106		16	100	2,17	2,11
...	...	...		...	...	...	...



PESO DE UM ESTUDO



PESO DE UN ESTUDIO



WEIGHT OF A STUDY

- Em uma metanálise, a contribuição de cada um dos estudos à determinação de uma medida resumo deve ser relacionada ao tamanho do estudo e ao número de eventos observados.

Peso de um estudo

- Se utilizado o *OR* de Peto, o peso do estudo j é simplesmente V_j

$$V_j = \frac{n_{1j}n_{0j}(d_{1j} + d_{0j})(n_{1j} + n_{0j} - d_{1j} - d_{0j})}{n_j^2(n_j - 1)}$$

Peso de um estudo - exemplo

Estudo	Tratamento		Controle		<i>OR</i> de Peto	IC 95%	<i>V</i>	Peso (%)
	d_1	n_1	d_0	n_0				
1	1	20	6	20	0,185	(0,037 ; 0,925)	1,4808	28,30
2	0	15	2	15	0,126	(0,008 ; 2,116)	0,4828	9,23
3	2	29	8	30	0,251	(0,065 ; 0,969)	2,1115	40,36
4	0	27	5	27	0,120	(0,019 ; 0,741)	1,1570	22,11
Soma		91		92			5,2320	100,00



PESO DE UM ESTUDO



PESO DE UN ESTUDIO



WEIGHT OF A STUDY

- Se utilizado o *OR* tradicional, uma maneira simples de determinar o peso do estudo j é o inverso do logaritmo da variância do seu respectivo *OR*, dada por

$$\text{var}(\ln OR_j) = \frac{1}{d_{1j}} + \frac{1}{n_{1j} - d_{1j}} + \frac{1}{d_{0j}} + \frac{1}{n_{0j} - d_{0j}}$$

- Fórmula de Woolf



PESO DE UM ESTUDO



PESO DE UN ESTUDIO



WEIGHT OF A STUDY

- É importante observar que o peso é baseado no tamanho amostral de cada estudo e no número de eventos observados, mas não diz respeito à qualidade dos estudos. O peso indica quanto cada estudo influenciará nos resultados gerais da metanálise.

OR resumo de Mantel-Haenszel

- Quando utilizados *odds ratios* calculados pela maneira tradicional, o *OR* resumo pode ser determinado pelo método de Mantel e Haenszel.

$$ORM_{MH} = \frac{soma(peso_j \times OR_j)}{soma(peso_j)}$$

OR resumo de Peto

- Quando utilizados *odds ratios* calculados pelo método de Peto, o *OR* resumo é dado por

$$ORP_M = \exp \left(\frac{\sum_{j=1}^J (O_j - E_j)}{\sum_{j=1}^J V_j} \right)$$

OR resumo de Peto

Estudo	Tratamento		Controle		OR de Peto	O	E	O – E	V
	d_1	n_1	d_0	n_0					
1	1	20	6	20	0,185	1	3,500	-2,500	1,4808
2	0	15	2	15	0,126	0	1,000	-1,000	0,4828
3	2	29	8	30	0,251	2	4,915	-2,915	2,1115
4	0	27	5	27	0,120	0	2,500	-2,500	1,1557
Soma		91		92				-8,915	5,2307

$$ORP_M = \exp \left(\frac{\sum_{j=1}^J (O_j - E_j)}{\sum_{j=1}^J V_j} \right) = \exp \left(\frac{-8,915}{5,2307} \right) = 0,1819$$



HETEROGENIDADE



HETEROGENEIDAD



HETEROGENEITY

- É importante destacar que ORM_p e ORM_{MH} são medidas que pressupõem que os estudos considerados são homogêneos, ou seja, a variabilidade entre os estudos é casual, e não devida às possíveis diferenças entre as populações, intervenções e protocolos empregados. A diversidade entre os estudos é um aspecto fundamental na metanálise, pois quanto mais homogêneos forem os resultados a serem combinados, mais confiável será a estimativa combinada.



FONTES DE HETEROGENIDADE



FUENTES DE HETEROGENEIDAD



SOURCES OF HETEROGENEITY

- A heterogeneidade pode ser de origem clínica, metodológica ou estatística (Melsen et al., 2014).
- **Clínica:** diferenças, por exemplo, nas populações de pacientes e no protocolo de tratamento.
- **Metodológica:** diferenças em relação ao delineamento dos estudos incluídos na meta-análise.
- **Estatística:** diferenças entre os resultado dos estudos individuais maiores do que aquelas que poderiam resultar apenas do acaso. Podem resultar de heterogeneidade clínica ou metodológica.



FONTES DE HETEROGENIDADE



FUENTES DE HETEROGENEIDAD



SOURCES OF HETEROGENEITY

Thompson, S. G. (1994). Systematic Review: Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *BMJ*, 309(6965), 1351-1355.

Thompson, S. G., & Sharp, S. J. (1999). Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. *Statistics in Medicine*, 18(20), 2693-2708.

Melsen, W. G., Bootsma, M. C. J., Rovers, M. M., & Bonten, M. J. M. (2014). The effects of clinical and statistical heterogeneity on the predictive values of results from meta-analyses. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(2), 123-129.



MÉTODOS



MÉTODOS



METHODS

- Teste de heterogeneidade de Cochran (Q)
- Estatística I^2
- Gráfico de L'Abbé
- Gráfico de Galbraith
- Gráfico de Baujat
- Método *leave-one-out*
- Análise GOSH



TESTE Q DE HOMOGENEIDADE DE COCHRAN



PRUEBA DE HOMOGENEIDAD DE COCHRAN



COCHRAN'S HOMOGENEITY TEST

- Considerando uma metanálise que abrange J estudos e sob a hipótese que estes estudos são homogêneos, Q segue uma distribuição qui-quadrado com $J - 1$ graus de liberdade (gl).

$$Q = \sum_{j=1}^J w_j (\hat{\theta}_j - \hat{\theta}_M)^2$$



TESTE Q DE HOMOGENEIDADE DE COCHRAN



PRUEBA DE HOMOGENEIDAD DE COCHRAN



COCHRAN'S HOMOGENEITY TEST

- H_0 : os estudos são homogêneos
- H_A : os estudos são heterogêneos

$$Q = \sum_{j=1}^J w_j (\hat{\theta}_j - \hat{\theta}_M)^2$$

- Sob H_0 , $Q \sim \chi^2_{(J-1)}$



TESTE Q DE HOMOGENEIDADE DE COCHRAN



PRUEBA DE HOMOGENEIDAD DE COCHRAN



COCHRAN'S HOMOGENEITY TEST

22 randomized controlled trials of streptokinase in the prevention of death following myocardial infarction

Sterne et al. (2001)

Trial name	Publication	Intervention group		Control group	
	year	Deaths	Total	Deaths	Total
Fletcher	1959	1	12	4	11
Dewar	1963	4	21	7	21
1st European	1969	20	83	15	84
Heikinheimo	1971	22	219	17	207
Italian	1971	19	164	18	157
2nd European	1971	69	373	94	357
2nd Frankfurt	1973	13	102	29	104
1st Australian	1973	26	264	32	253
NHLBI SMIT	1974	7	53	3	54
Valere	1975	11	49	9	42
Frank	1975	6	55	6	53
UK Collaborative	1976	48	302	52	293
Klein	1976	4	14	1	9
Austrian	1977	37	352	65	376
Lasierra	1977	1	13	3	11
N German	1977	63	249	51	234
Witchitz	1977	5	32	5	26
2nd Australian	1977	25	112	31	118
3rd European	1977	25	156	50	159
ISAM	1986	54	859	63	882
GISSI-1	1986	628	5860	758	5852
ISIS-2	1988	791	8592	1029	8595



TESTE Q DE HOMOGENEIDADE DE COCHRAN



PRUEBA DE H



COCHRAN'S H

22 randomized
controlled trials of
streptokinase in the
prevention of death
following myocardial
infarction

Sterne et al. (2001)

Trial name	Publication	Intervention group		Control group		OR
	year	Deaths	Total	Deaths	Total	
Fletcher	1959	1	12	4	11	0,159
Dewar	1963	4	21	7	21	0,471
1s European	1969	20	83	15	84	1,460
Heikinheimo	1971	22	219	17	207	1,248
Italian	1971	19	164	18	157	1,012
2nd European	1971	69	373	94	357	0,635
2nd Frankfurt	1973	13	102	29	104	0,378
1st Australian	1973	26	264	32	253	0,754
NHLBI SMIT	1974	7	53	3	54	2,587
Valere	1975	11	49	9	42	1,061
Frank	1975	6	55	6	53	0,959
UK Collaborative	1976	48	302	52	293	0,876
Klein	1976	4	14	1	9	3,200
Austrian	1977	37	352	65	376	0,562
Lasierra	1977	1	13	3	11	0,222
N German	1977	63	249	51	234	1,215
Witchitz	1977	5	32	5	26	0,778
2nd Australian	1977	25	112	31	118	0,806
3rd European	1977	25	156	50	159	0,416
ISAM	1986	54	859	63	882	0,872
GISSI-1	1986	628	5860	758	5852	0,807
ISIS-2	1988	791	8592	1029	8595	0,746



TESTE Q DE HOMOGENEIDADE DE COCHRAN



PRUEBA DE HOMOGENEIDAD DE COCHRAN



COCHRAN'S HOMOGENEITY TEST



```
R Console

> m1 <- metabin(event.e=d1, n.e=n1, event.c=d0, n.c=n0, sm = "OR", method = "Inverse")
> summary(m1)
Number of studies combined: k = 22

              OR          95%-CI      z  p-value
Fixed effect model  0.7741 [0.7253; 0.8261] -7.71 < 0.0001
Random effects model 0.7825 [0.6927; 0.8840] -3.94 < 0.0001

Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 0.0168 [0.0000; 0.2461]; tau = 0.1297 [0.0000; 0.4961];
I^2 = 33.3% [0.0%; 60.3%]; H = 1.22 [1.00; 1.59]

Test of heterogeneity:
  Q d.f. p-value
31.50  21  0.0658

Details on meta-analytical method:
- Inverse variance method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2
- Jackson method for confidence interval of tau^2 and tau
> |
```





TESTE Q DE HOMOGENEIDADE DE COCHRAN



PRUEBA DE HOMOGENEIDAD DE COCHRAN



COCHRAN'S HOMOGENEITY TEST

```
R Console

> m1 <- metabin(event.e=d1, n.e=n1, event.c=d0, n.c=n0, sm = "RR", method = "Inverse")
> summary(m1)
Number of studies combined: k = 22

              RR          95%-CI      z  p-value
Fixed effect model  0.7998 [0.7555; 0.8467] -7.68 < 0.0001
Random effects model 0.8112 [0.7333; 0.8973] -4.06 < 0.0001

Quantifying heterogeneity:
  tau^2 = 0.0112 [0.0000; 0.1582]; tau = 0.1060 [0.0000; 0.3978];
  I^2 = 30.9% [0.0%; 58.9%]; H = 1.20 [1.00; 1.56]

Test of heterogeneity:
      Q d.f. p-value
  30.41  21  0.0841

Details on meta-analytical method:
- Inverse variance method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2
- Jackson method for confidence interval of tau^2 and tau
> |
```





TESTE Q DE HOMOGENEIDADE DE COCHRAN



PRUEBA DE HOMOGENEIDAD DE COCHRAN



COCHRAN'S HOMOGENEITY TEST

- Huedo-Medina et al. (2006) mostraram que o teste de Cochran deve ser utilizado com cautela quando o número de estudos é menor que 20.
- É frequentemente usado um nível de significância α de 0,10 para a tomada de decisão, ao invés do tradicional nível de 0,05 (Sedgwick, 2015).



ESTATÍSTICA I^2 DE HIGGINS



ESTADÍSTICA DE HIGGINS (I^2)



HIGGINS I^2 STATISTICS

- Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a metaanalysis. Stat Med 2002; 21: 1539-58.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327: 557-60.



ESTATÍSTICA I^2 DE HIGGINS



ESTADÍSTICA DE HIGGINS (I^2)



HIGGINS I^2 STATISTICS

- A estatística I^2 , interpretada como a porcentagem total de variação entre os estudos envolvidos em uma metanálise devida a heterogeneidade entre estes, é obtida da equação

$$I^2 = 100\% (Q - J + 1)/Q$$

- I^2 varia de 0% a 100%, sendo que valores negativos são considerados iguais a zero.
- Um valor igual a 0% evidencia homogeneidade entre os estudos, e valores grandes traduzem a magnitude da heterogeneidade.



TESTE Q DE HOMOGENEIDADE DE COCHRAN



PRUEBA DE HOMOGENEIDAD DE COCHRAN



COCHRAN'S HOMOGENEITY TEST



```
R Console

> m1 <- metabin(event.e=d1, n.e=n1, event.c=d0, n.c=n0, sm = "OR", method = "Inverse")
> summary(m1)
Number of studies combined: k = 22

              OR           95%-CI      z  p-value
Fixed effect model  0.7741 [0.7253; 0.8261] -7.71 < 0.0001
Random effects model 0.7825 [0.6927; 0.8840] -3.94 < 0.0001

Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 0.0168 [0.0000; 0.2461]; tau = 0.1297 [0.0000; 0.4961];
I^2 = 33.3% [0.0%; 60.3%]; H = 1.22 [1.00; 1.59]

Test of heterogeneity:
      Q d.f. p-value
31.50  21  0.0658

Details on meta-analytical method:
- Inverse variance method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2
- Jackson method for confidence interval of tau^2 and tau
> |
```





TESTE Q DE HOMOGENEIDADE DE COCHRAN



PRUEBA DE HOMOGENEIDAD DE COCHRAN



COCHRAN'S HOMOGENEITY TEST



```
R Console

> m1 <- metabin(event.e=d1, n.e=n1, event.c=d0, n.c=n0, sm = "RR", method = "Inverse")
> summary(m1)
Number of studies combined: k = 22

              RR          95%-CI      z  p-value
Fixed effect model  0.7998 [0.7555; 0.8467] -7.68 < 0.0001
Random effects model 0.8112 [0.7333; 0.8973] -4.06 < 0.0001

Quantifying heterogeneity:
  tau^2 = 0.0112 [0.0000; 0.1582]; tau = 0.1060 [0.0000; 0.3978];
  I^2 = 30.9% [0.0%; 58.9%]; H = 1.20 [1.00; 1.56]

Test of heterogeneity:
      Q d.f. p-value
  30.41  21  0.0841

Details on meta-analytical method:
- Inverse variance method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2
- Jackson method for confidence interval of tau^2 and tau
> |
```





ESTATÍSTICA I² DE HIGGINS



ESTADÍSTICA DE HIGGINS (I²)

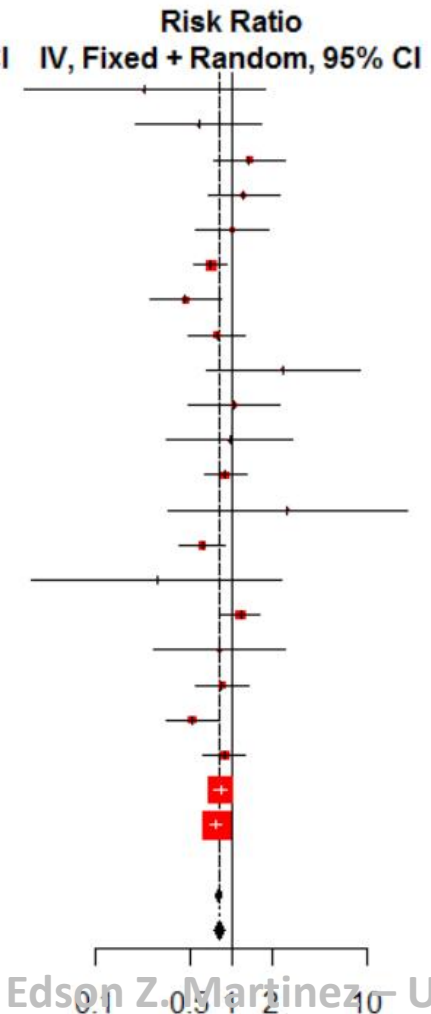


HIGGINS I² STATISTICS

Study	Experimental		Control		Weight	Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total	(fixed)	(random)	IV, Fixed + Random, 95% CI	IV, Fixed + Random, 95% CI
Fletcher, 1959	1	12	4	11	0.1%	0.2%	0.23 [0.03; 1.75]	
Dewar, 1963	4	21	7	21	0.3%	0.9%	0.57 [0.20; 1.66]	
1s European, 1969	20	83	15	84	0.9%	2.6%	1.35 [0.74; 2.45]	
Heikinheimo, 1971	22	219	17	207	0.9%	2.5%	1.22 [0.67; 2.24]	
Italian, 1971	19	164	18	157	0.9%	2.5%	1.01 [0.55; 1.85]	
2nd European, 1971	69	373	94	357	4.3%	8.6%	0.70 [0.53; 0.92]	
2nd Frankfurt, 1973	13	102	29	104	0.9%	2.6%	0.46 [0.25; 0.83]	
1st Australian, 1973	26	264	32	253	1.4%	3.6%	0.78 [0.48; 1.27]	
NHLBI SMIT, 1974	7	53	3	54	0.2%	0.6%	2.38 [0.65; 8.71]	
Valere, 1975	11	49	9	42	0.5%	1.6%	1.05 [0.48; 2.28]	
Frank, 1975	6	55	6	53	0.3%	0.9%	0.96 [0.33; 2.80]	
UK Collaborative, 1976	48	302	52	293	2.5%	6.0%	0.90 [0.63; 1.28]	
Klein, 1976	4	14	1	9	0.1%	0.2%	2.57 [0.34; 19.48]	
Austrian, 1977	37	352	65	376	2.3%	5.5%	0.61 [0.42; 0.89]	
Lasierra, 1977	1	13	3	11	0.1%	0.2%	0.28 [0.03; 2.34]	
N German, 1977	63	249	51	234	3.1%	6.9%	1.16 [0.84; 1.60]	
Witchitz, 1977	5	32	5	26	0.3%	0.8%	0.81 [0.26; 2.51]	
2nd Australian, 1977	25	112	31	118	1.5%	4.0%	0.85 [0.54; 1.34]	
3rd European, 1977	25	156	50	159	1.8%	4.5%	0.51 [0.33; 0.78]	
ISAM, 1986	54	859	63	882	2.6%	6.1%	0.88 [0.62; 1.25]	
GISSI-1, 1986	628	5860	758	5852	32.9%	19.2%	0.83 [0.75; 0.91]	
ISIS-2, 1988	791	8592	1029	8595	42.2%	20.0%	0.77 [0.70; 0.84]	

Total (fixed effect, 95% CI) 17936 17898 100.0% -- 0.80 [0.76; 0.85]
Total (random effects, 95% CI) -- 100.0% 0.81 [0.73; 0.90]

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.0112$; $\chi^2 = 30.41$, $df = 21$ ($P = 0.08$); $I^2 = 31\%$





EXEMPLO



EJEMPLO



EXAMPLE

Ensaio clínico controlado com placebo sobre o efeito da antibioticoprofilaxia na histerectomia abdominal eletiva, não radical (Costa e Krauss-Silva, 2004).

Trial number	Intervention group		Control group	
	Infections	Total	Infections	Total
1	8	30	11	29
2	2	42	13	38
3	1	25	3	22
4	29	203	47	223
5	1	33	10	36
6	1	68	2	42
7	8	45	12	46
8	7	53	7	53
9	6	50	16	50
10	2	51	12	49
11	2	58	12	49
12	9	63	20	53
13	5	49	11	49
14	12	52	20	53
15	10	54	20	53
16	16	97	9	102
17	22	101	29	102
18	8	134	16	124



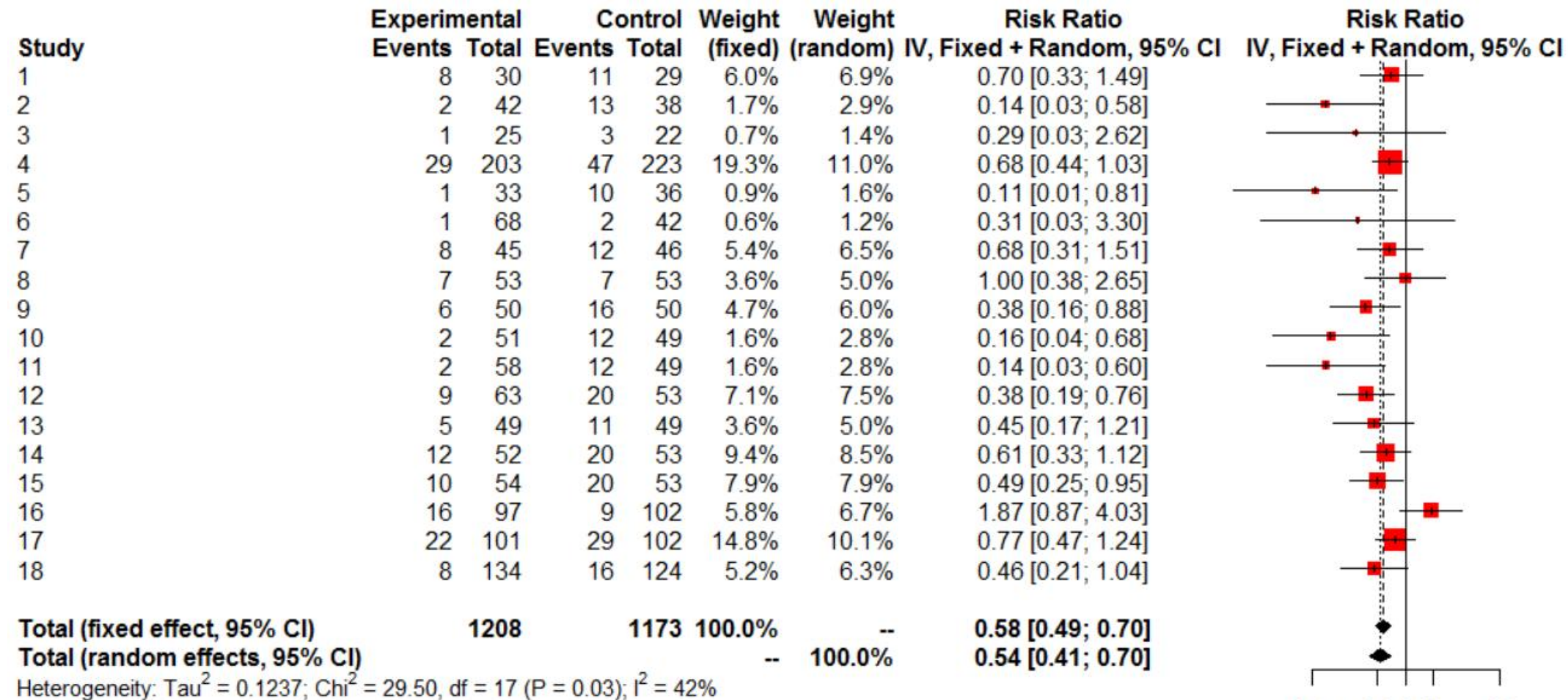
EXEMPLO



EJEMPLO



EXAMPLE





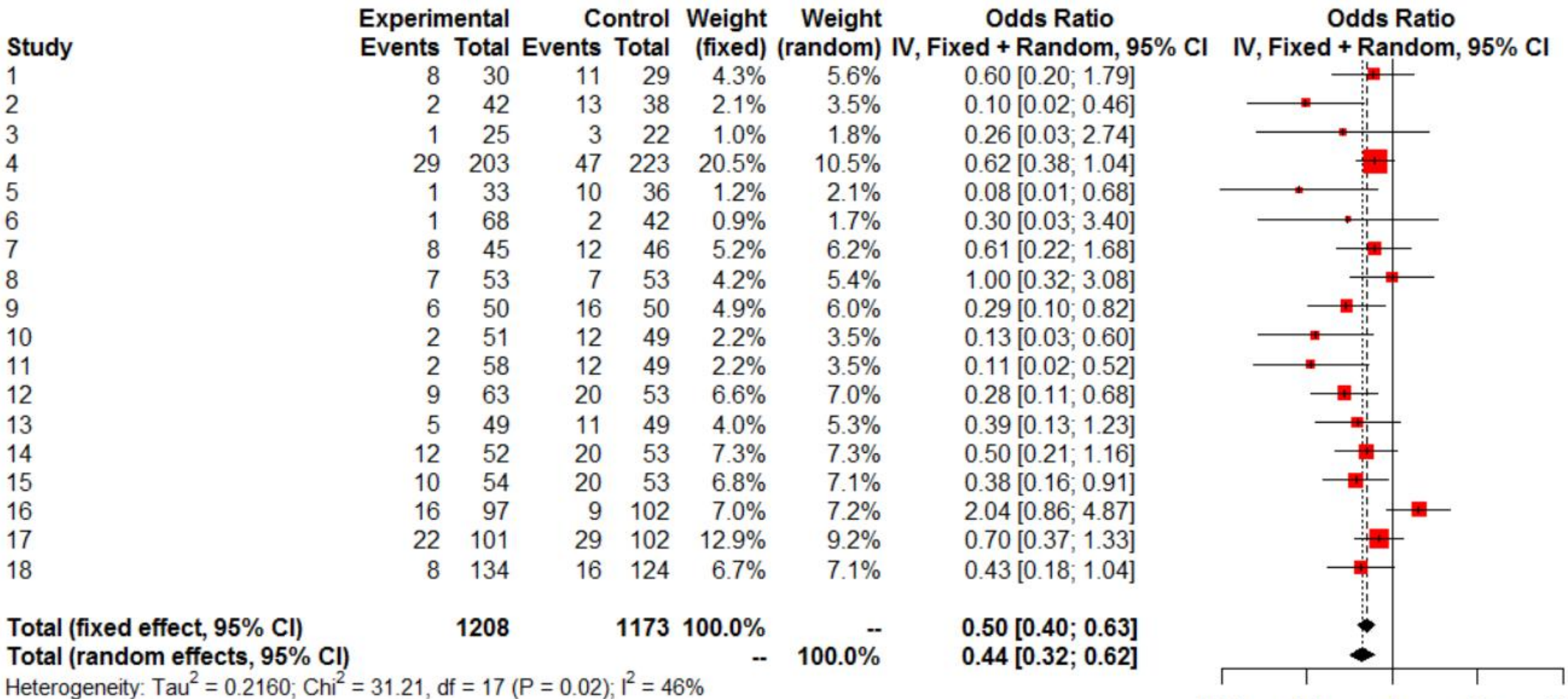
EXEMPLO



EJEMPLO



EXAMPLE



Estatística I^2

Estudo	Tratamento		Controle		OR de Peto	IC 95%	V	Peso (%)
	d_1	n_1	d_0	n_0				
1	1	20	6	20	0,185	(0,037 ; 0,925)	1,4808	28,30
2	0	15	2	15	0,126	(0,008 ; 2,116)	0,4828	9,23
3	2	29	8	30	0,251	(0,065 ; 0,969)	2,1115	40,36
4	0	27	5	27	0,120	(0,019 ; 0,741)	1,1570	22,11
Soma		91		92			5,2320	100,00

$$I^2 = 100\% (Q - J + 1)/Q = 100\% (0,53 - 3)/ 0,53 = -4,66\%, \text{ ou seja, } I^2 = 0.$$



GRÁFICO DE GALBRAITH



GRÁFICO DE GALBRAITH



GALBRAITH PLOT

- Destaca as contribuições individuais de cada estudo para a heterogeneidade

$$\begin{aligned} Q &= \sum_{j=1}^J w_j (\hat{\theta}_j - \hat{\theta}_M)^2 \\ &= \sum_{j=1}^J \frac{1}{\tilde{\sigma}_j^2} (\hat{\theta}_j - \hat{\theta}_M)^2 \\ &= \sum_{j=1}^J \left(\frac{\hat{\theta}_j}{\tilde{\sigma}_j} - \frac{\hat{\theta}_M}{\tilde{\sigma}_j} \right)^2 \end{aligned}$$



GRÁFICO DE GALBRAITH



GRÁFICO DE GALBRAITH



GALBRAITH PLOT

- Destaca as contribuições individuais de cada estudo para a heterogeneidade

$$\begin{aligned} Q &= \sum_{j=1}^J w_j (\hat{\theta}_j - \hat{\theta}_M)^2 \\ &= \sum_{j=1}^J \frac{1}{\tilde{\sigma}_j^2} (\hat{\theta}_j - \hat{\theta}_M)^2 \\ &= \sum_{j=1}^J \left(\frac{\hat{\theta}_j}{\tilde{\sigma}_j} - \hat{\theta}_M \frac{1}{\tilde{\sigma}_j} \right)^2 \end{aligned}$$

Quanto mais distantes, maior a contribuição para a heterogeneidade



GRÁFICO DE GALBRAITH



GRÁFICO DE GALBRAITH



GALBRAITH PLOT

Trial number	Intervention group		Control group		OR	ln (OR)	$\tilde{\sigma}_j$	$\frac{\hat{\theta}_j}{\tilde{\sigma}_j}$	$\frac{1}{\tilde{\sigma}_j}$
	Infections	Total	Infections	Total					
1	11	29	8	30	0,595	-0,51912	0,562956	-0,92214	1,776339
2	13	38	2	42	0,096	-2,34181	0,801201	-2,92287	1,248126
3	3	22	1	25	0,264	-1,33223	1,194835	-1,11499	0,836935
4	47	223	29	203	0,624	-0,47142	0,259207	-1,81871	3,857920
5	10	36	1	33	0,081	-2,51022	1,081532	-2,32099	0,924614
6	2	42	1	68	0,299	-1,20896	1,240937	-0,97423	0,805842
7	12	46	8	45	0,613	-0,49002	0,514560	-0,95231	1,943407
8	7	53	7	53	1,000	0	0,573753	0	1,742910
9	16	50	6	50	0,290	-1,23866	0,530383	-2,33541	1,885431
10	12	49	2	51	0,126	-2,07266	0,794209	-2,60972	1,259114
11	12	49	2	58	0,110	-2,20619	0,792602	-2,78348	1,261668
12	20	53	9	63	0,275	-1,29098	0,458184	-2,81761	2,182529
13	11	49	5	49	0,393	-0,93506	0,583054	-1,60373	1,715107
14	20	53	12	52	0,495	-0,7032	0,434323	-1,61907	2,302435
15	20	53	10	54	0,375	-0,98083	0,450589	-2,17677	2,219318
16	9	102	16	97	2,041	0,71351	0,443519	1,608756	2,254693
17	29	102	22	101	0,701	-0,35524	0,326028	-1,08961	3,067223
18	16	124	8	134	0,429	-0,8473	0,452433	-1,87276	2,210271



EXEMPLO



EJEMPLO



EXAMPLE

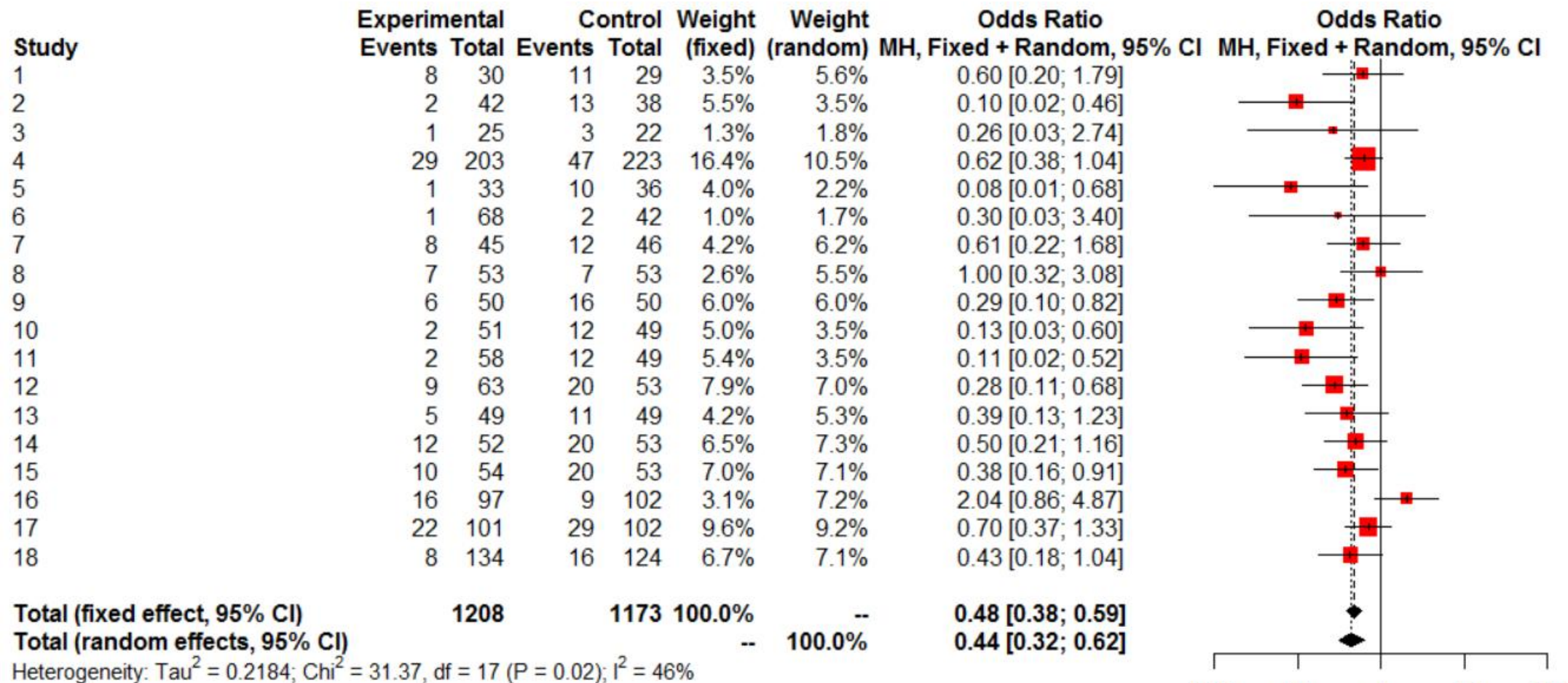
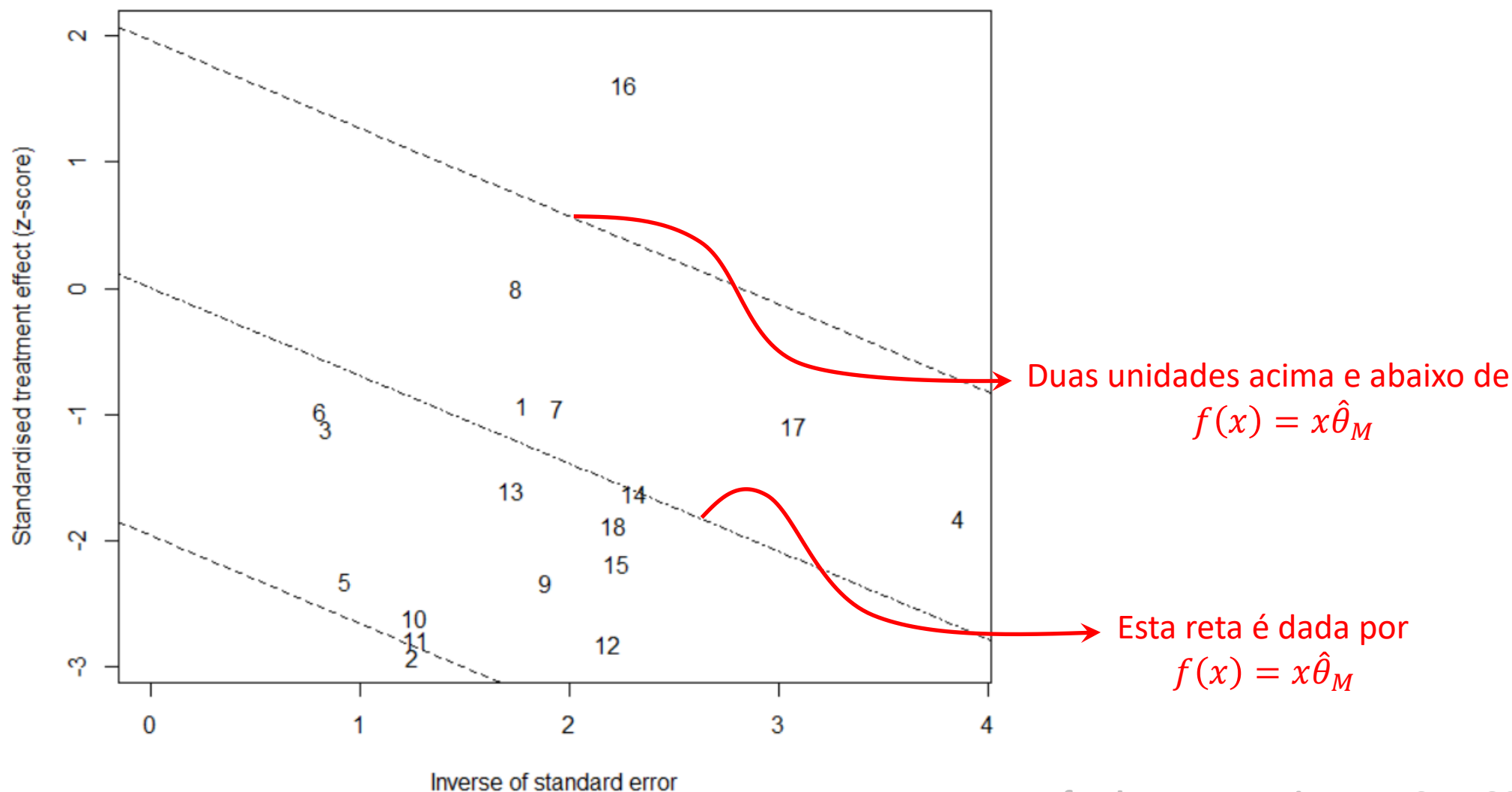


Gráfico de Galbraith





EXEMPLO



EJEMPLO



EXAMPLE

Sem os estudos 2 e 16:

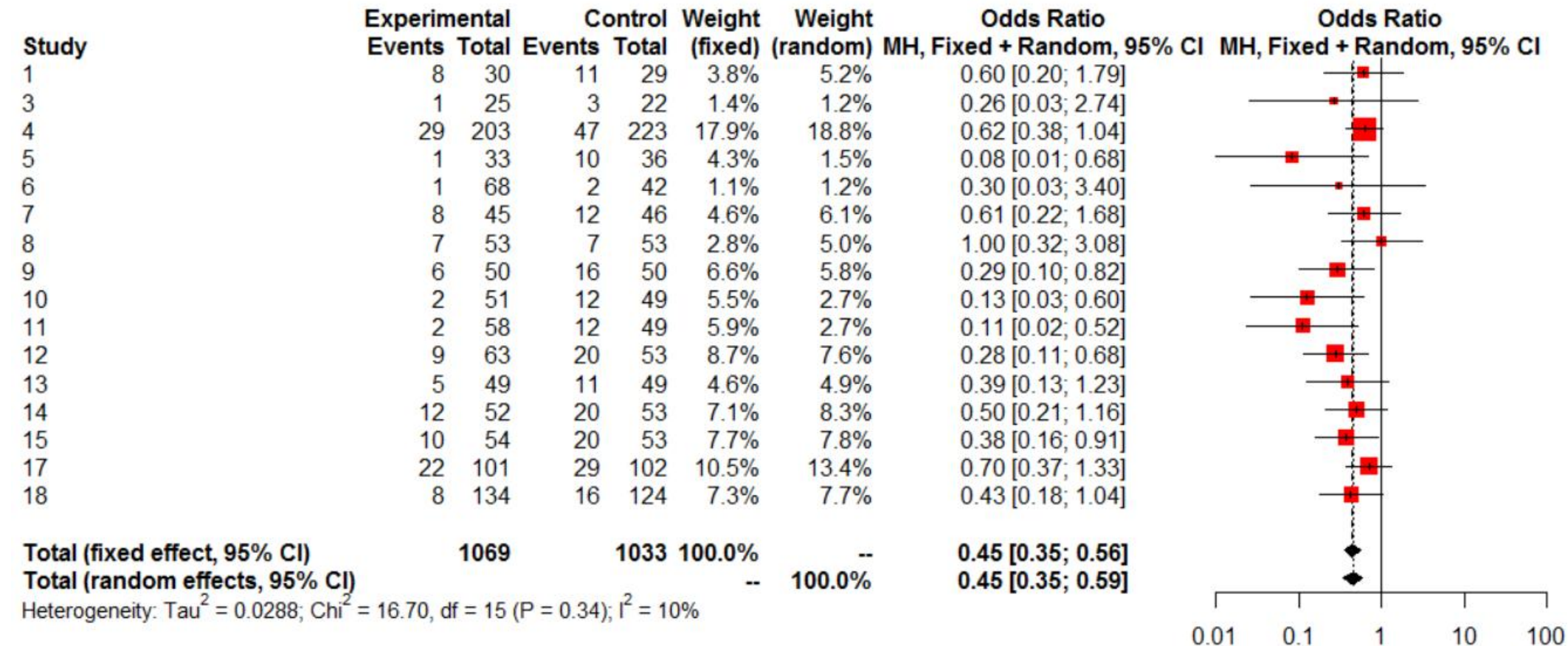




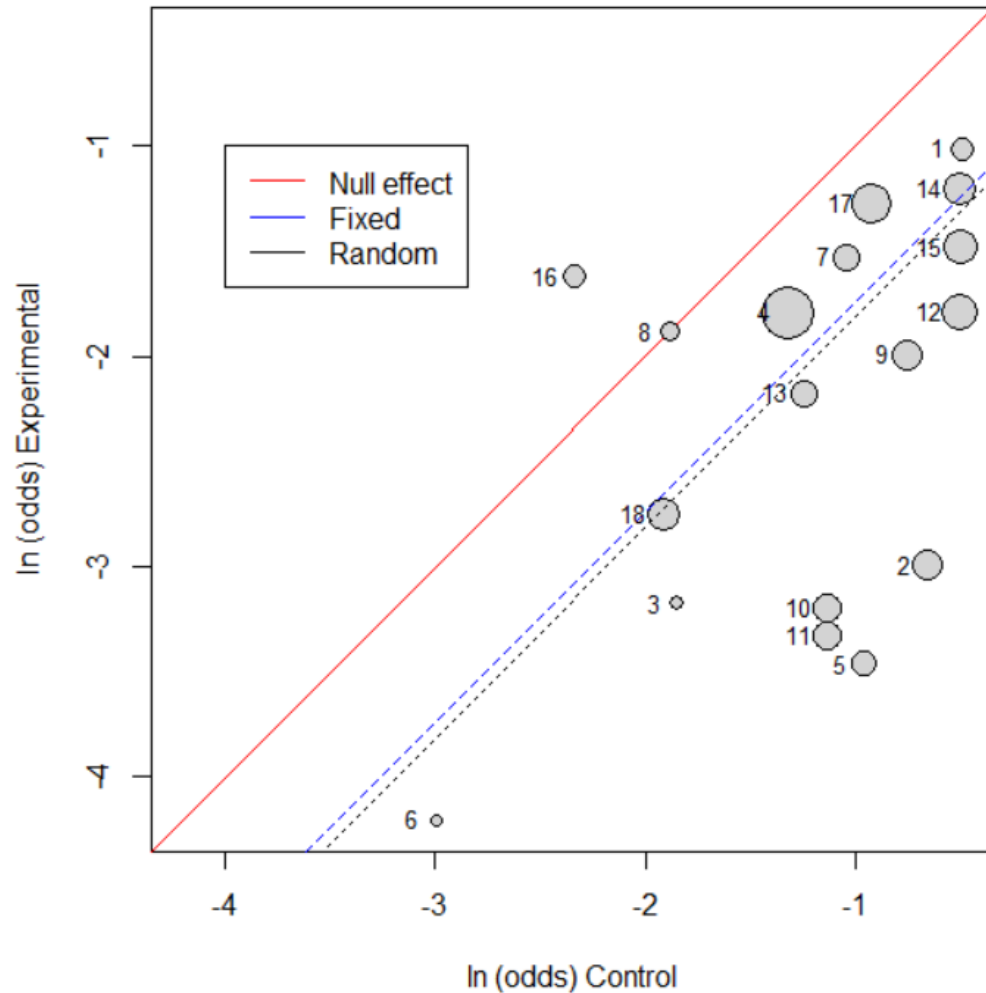
GRÁFICO DE L'ABBÉ



GRÁFICO DE L'ABBÉ



L'ABBÉ PLOT



Medida: log OR

Círculos proporcionais ao tamanho amostral

Gráfico de L'Abbé

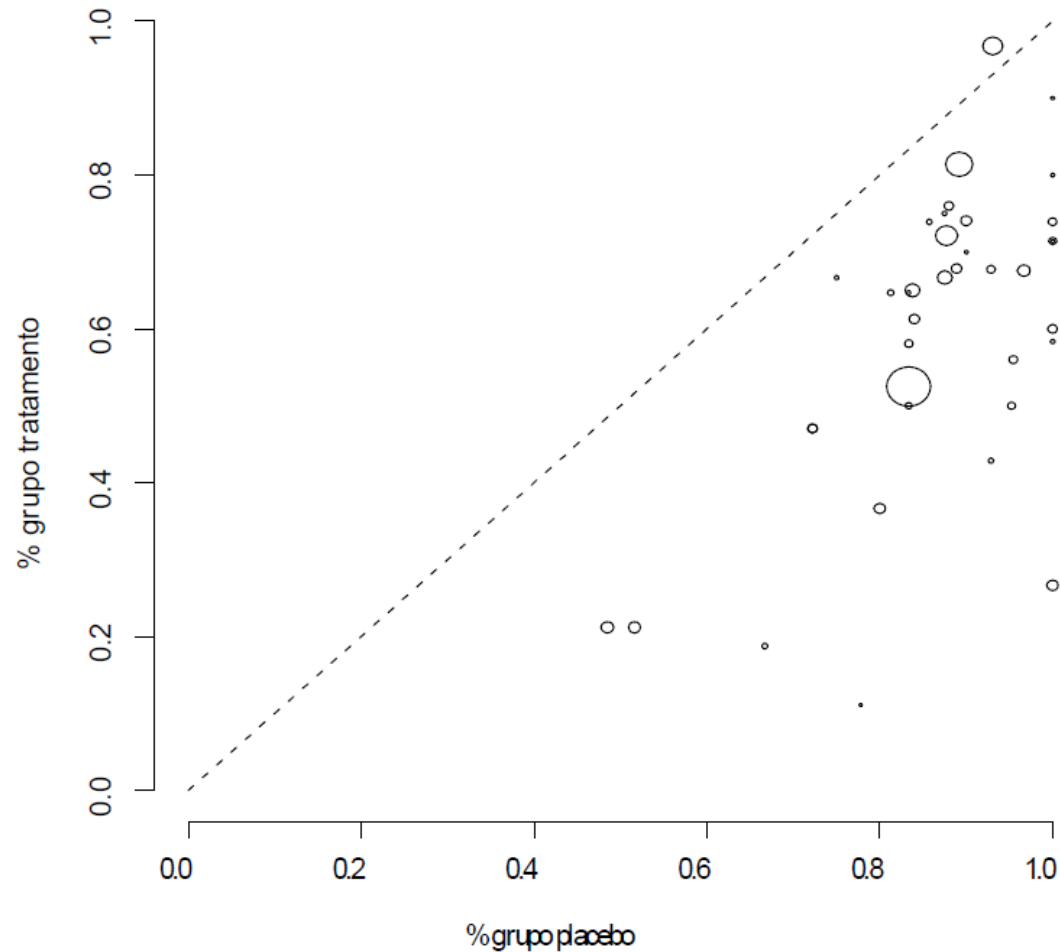


Figura 4.1. Gráfico de L'Abbé para os dados da Tabela 8 sobre a eficácia terapêutica do Interferon Alfa no tratamento da hepatite crônica pelo vírus B (Filho et al., 2005).

Tabela 3.7. Dados sobre a eficácia terapêutica do Interferon Alfa no tratamento da hepatite crônica pelo vírus B (Silva Filho et al., 2005).

Estudo	Trat		Placebo		Peso (%)	$\widehat{RR}$	IC95%
	d_1	n_1	d_0	n_0			
Alexander 1987	17	23	23	23	2,80	0,74	(0,58; 0,94)
Barbera 1986	1	9	7	9	0,85	0,14	(0,02; 0,92)
Barbera 1994	26	40	31	37	3,92	0,78	(0,60; 1,02)
Brook 1989a	12	45	15	15	2,74	0,27	(0,17; 0,44)
Brook 1989b	25	37	29	30	3,90	0,70	(0,55; 0,88)
Brunetto 1989	7	12	12	12	1,46	0,58	(0,36; 0,94)
Carreño 1987	8	10	10	10	1,22	0,80	(0,59; 1,09)
Carreño 1991	12	16	7	8	1,14	0,86	(0,58; 1,26)
Carreño 1999	20	27	27	30	3,11	0,82	(0,64; 1,06)
Di Bisceglie 1993	14	25	21	22	2,72	0,59	(0,41; 0,85)
Dusheiko 1986	10	14	5	5	0,90	0,71	(0,51; 0,99)
Fattovich 1989	11	17	13	16	1,63	0,80	(0,52; 1,22)
Fattovich 1992	11	30	24	30	2,92	0,46	(0,28; 0,76)
Hadziyannis 1990	15	25	25	25	3,04	0,60	(0,44; 0,83)
Hoofnagle 1988	21	31	13	14	2,18	0,73	(0,55; 0,97)
Janssen 1999	44	61	50	57	6,29	0,82	(0,68; 0,99)
Lampertico 1997	15	21	21	21	2,56	0,71	(0,54; 0,93)
Lok 1986	16	34	13	18	2,07	0,65	(0,41; 1,03)
Lok 1988	16	34	13	18	2,07	0,65	(0,41; 1,03)
Mazzella 1988	7	33	16	33	1,95	0,44	(0,21; 0,93)
Müller 1990	19	28	24	27	2,97	0,76	(0,57; 1,01)
Pastore 1988	6	14	13	14	1,58	0,46	(0,25; 0,86)
Pastore 1992	9	10	8	8	1,08	0,9	(0,73; 1,11)
Perrilo 1990	60	62	40	43	5,75	1,04	(0,95; 1,14)
Porres 1988	11	17	5	6	0,90	0,78	(0,47; 1,29)
Realdi 1990	26	39	35	40	4,21	0,76	(0,59; 0,98)
Ruiz Moreno 1990	8	12	9	12	1,10	0,89	(0,53; 1,49)
Ruiz Moreno 1991	12	24	10	12	1,62	0,60	(0,37; 0,96)
Rumi 1993	19	31	21	25	2,83	0,73	(0,53; 1,01)
Saracco 1989	7	33	16	31	2,01	0,41	(0,2; 0,86)
Sarin 1996	10	20	20	21	2,37	0,53	(0,34; 0,83)
Sokal 1998	57	70	66	74	7,81	0,91	(0,79; 1,04)
Tcherveniakova 1999	18	31	10	12	1,75	0,70	(0,47; 1,04)
Tomas 1994	94	179	45	54	8,41	0,63	(0,52; 0,76)
Utili 1991	7	10	9	10	1,10	0,78	(0,49; 1,23)
Waked 1990	3	16	10	15	1,26	0,28	(0,09; 0,83)
Williams 1990	17	23	6	7	1,12	0,86	(0,58; 1,27)
Wong 1995	19	25	22	25	2,68	0,86	(0,66; 1,12)

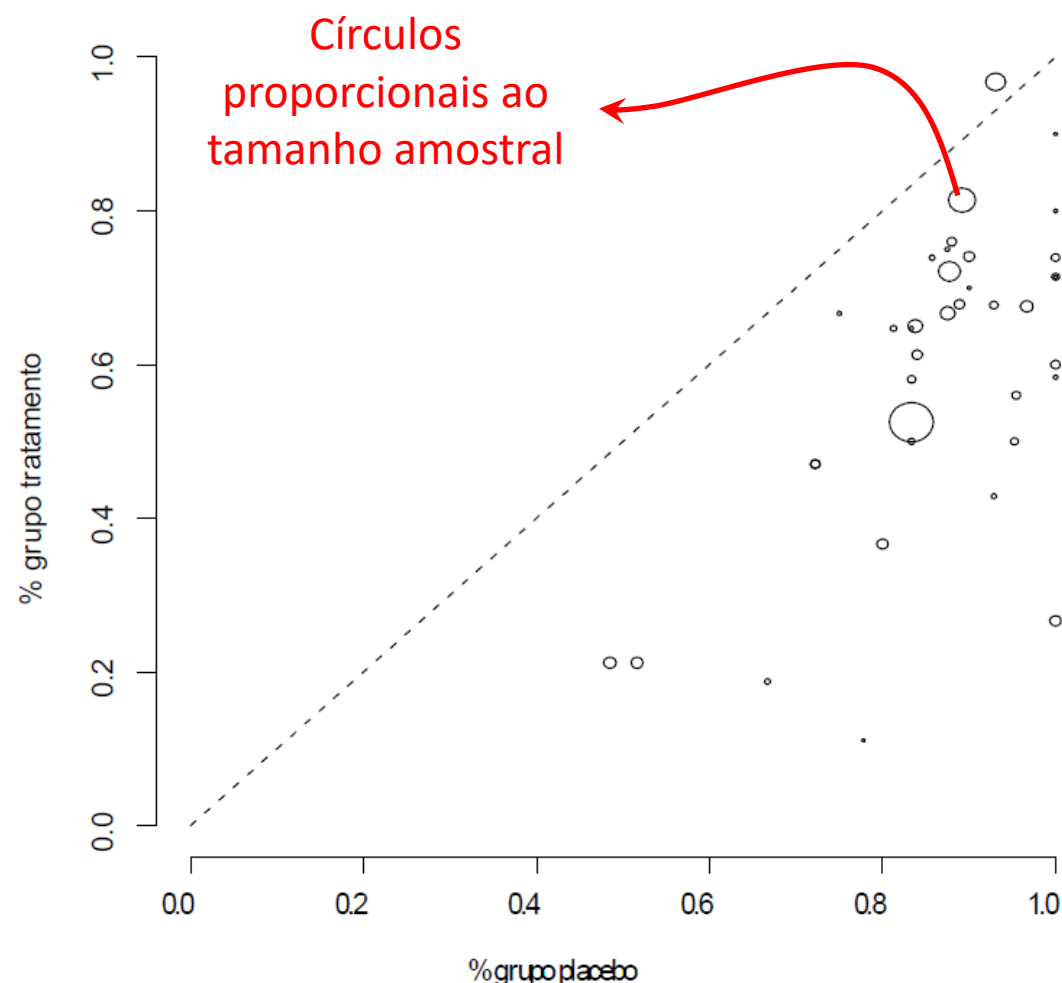


Figura 4.1. Gráfico de L'Abbé para os dados da Tabela 8 sobre a eficácia terapêutica do Interferon Alfa no tratamento da hepatite crônica pelo vírus B (Filho et al., 2005).



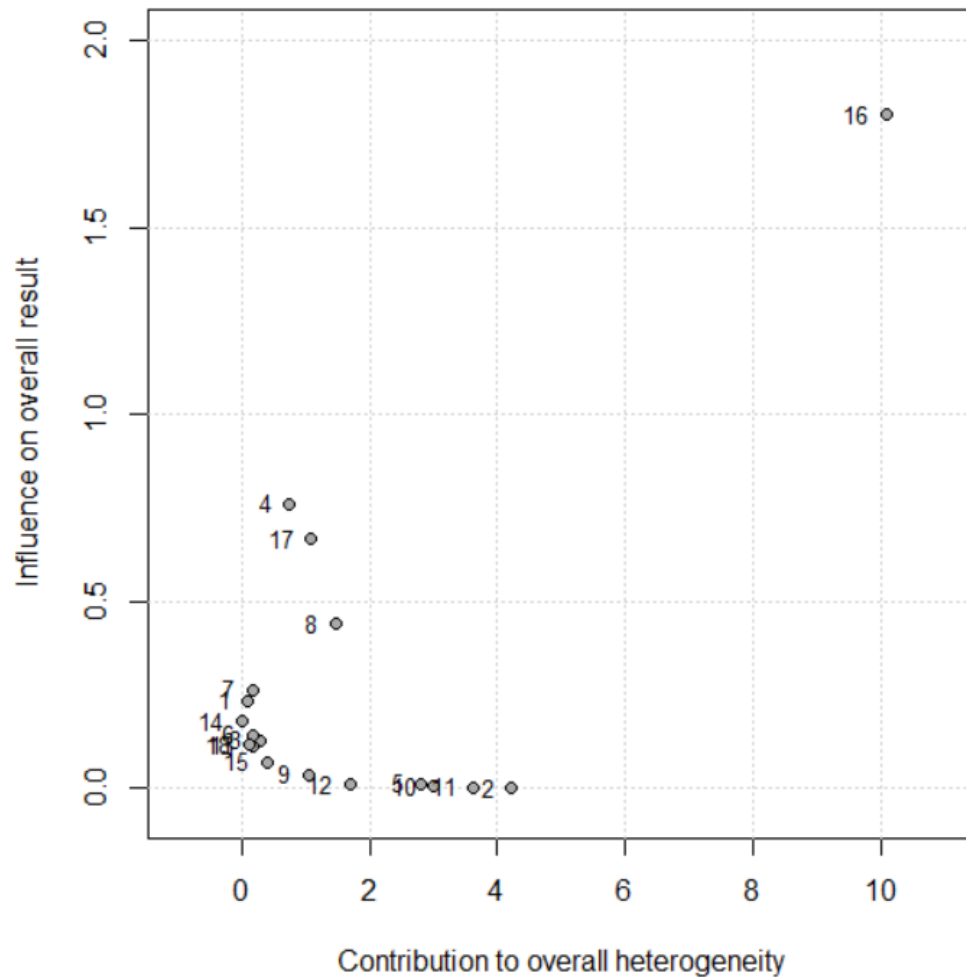
GRÁFICO DE BAUJAT



GRÁFICO DE BAUJAT



BAUJAT PLOT



Medida: log OR



GRÁFICO DE BAUJAT



GRÁFICO DE BAUJAT



BAUJAT PLOT

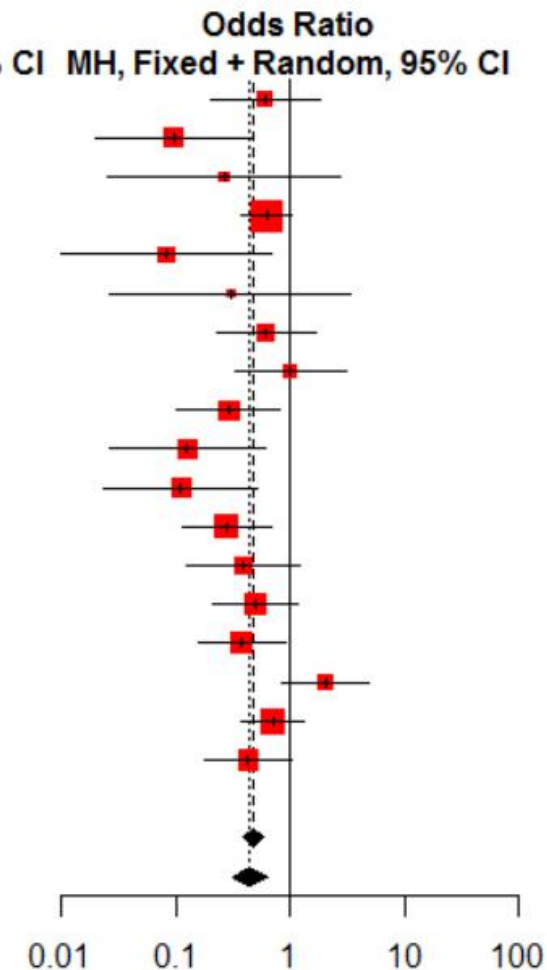
Com todos os estudos:

Study	Experimental		Control		Weight (fixed)	Weight (random)	Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total			MH, Fixed + Random, 95% CI	MH, Fixed + Random, 95% CI
1	8	30	11	29	3.5%	5.6%	0.60 [0.20; 1.79]	
2	2	42	13	38	5.5%	3.5%	0.10 [0.02; 0.46]	
3	1	25	3	22	1.3%	1.8%	0.26 [0.03; 2.74]	
4	29	203	47	223	16.4%	10.5%	0.62 [0.38; 1.04]	
5	1	33	10	36	4.0%	2.2%	0.08 [0.01; 0.68]	
6	1	68	2	42	1.0%	1.7%	0.30 [0.03; 3.40]	
7	8	45	12	46	4.2%	6.2%	0.61 [0.22; 1.68]	
8	7	53	7	53	2.6%	5.5%	1.00 [0.32; 3.08]	
9	6	50	16	50	6.0%	6.0%	0.29 [0.10; 0.82]	
10	2	51	12	49	5.0%	3.5%	0.13 [0.03; 0.60]	
11	2	58	12	49	5.4%	3.5%	0.11 [0.02; 0.52]	
12	9	63	20	53	7.9%	7.0%	0.28 [0.11; 0.68]	
13	5	49	11	49	4.2%	5.3%	0.39 [0.13; 1.23]	
14	12	52	20	53	6.5%	7.3%	0.50 [0.21; 1.16]	
15	10	54	20	53	7.0%	7.1%	0.38 [0.16; 0.91]	
16	16	97	9	102	3.1%	7.2%	2.04 [0.86; 4.87]	
17	22	101	29	102	9.6%	9.2%	0.70 [0.37; 1.33]	
18	8	134	16	124	6.7%	7.1%	0.43 [0.18; 1.04]	

Total (fixed effect, 95% CI) 1208 1173 100.0% -- 0.48 [0.38; 0.59]

Total (random effects, 95% CI) -- 100.0% 0.44 [0.32; 0.62]

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.2184$; $\chi^2 = 31.37$, $df = 17$ ($P = 0.02$); $I^2 = 46\%$





EXEMPLO

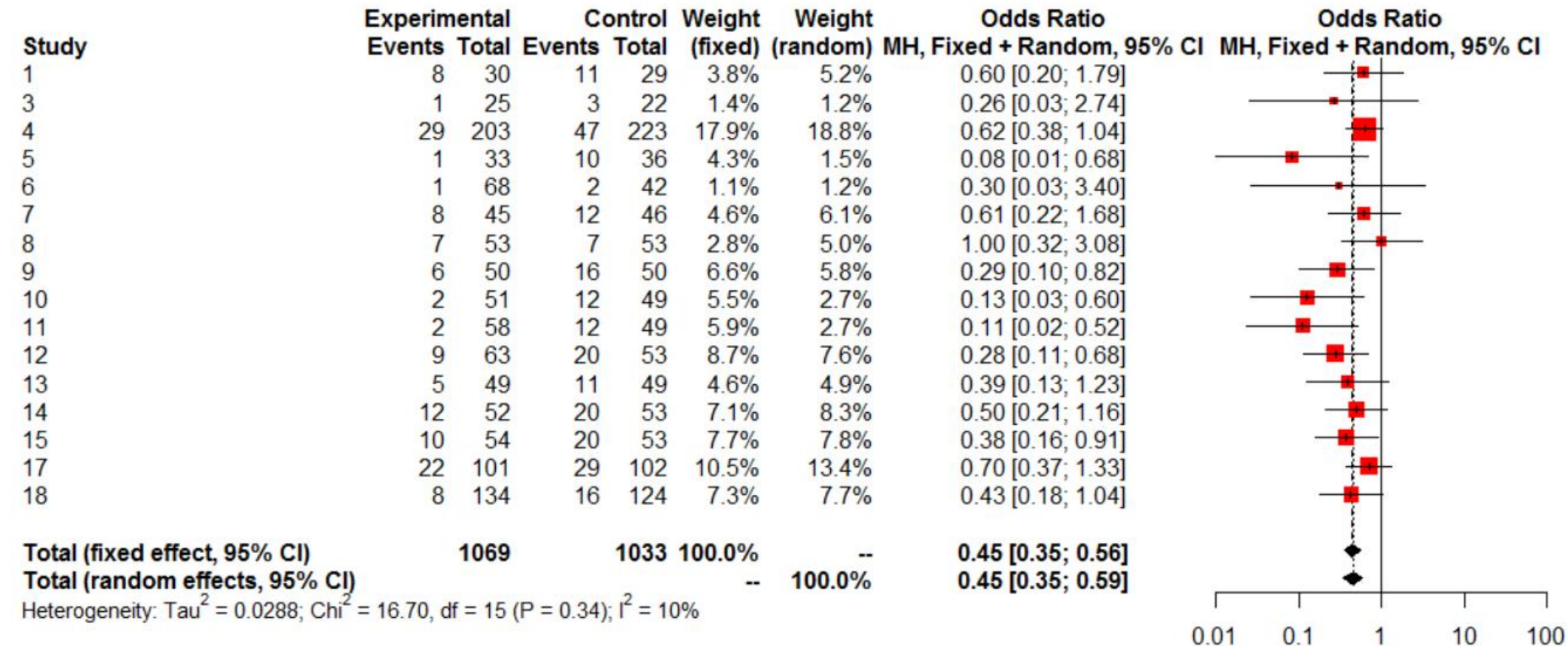


EJEMPLO



EXAMPLE

Sem os estudos 2 e 16:





EXEMPLO

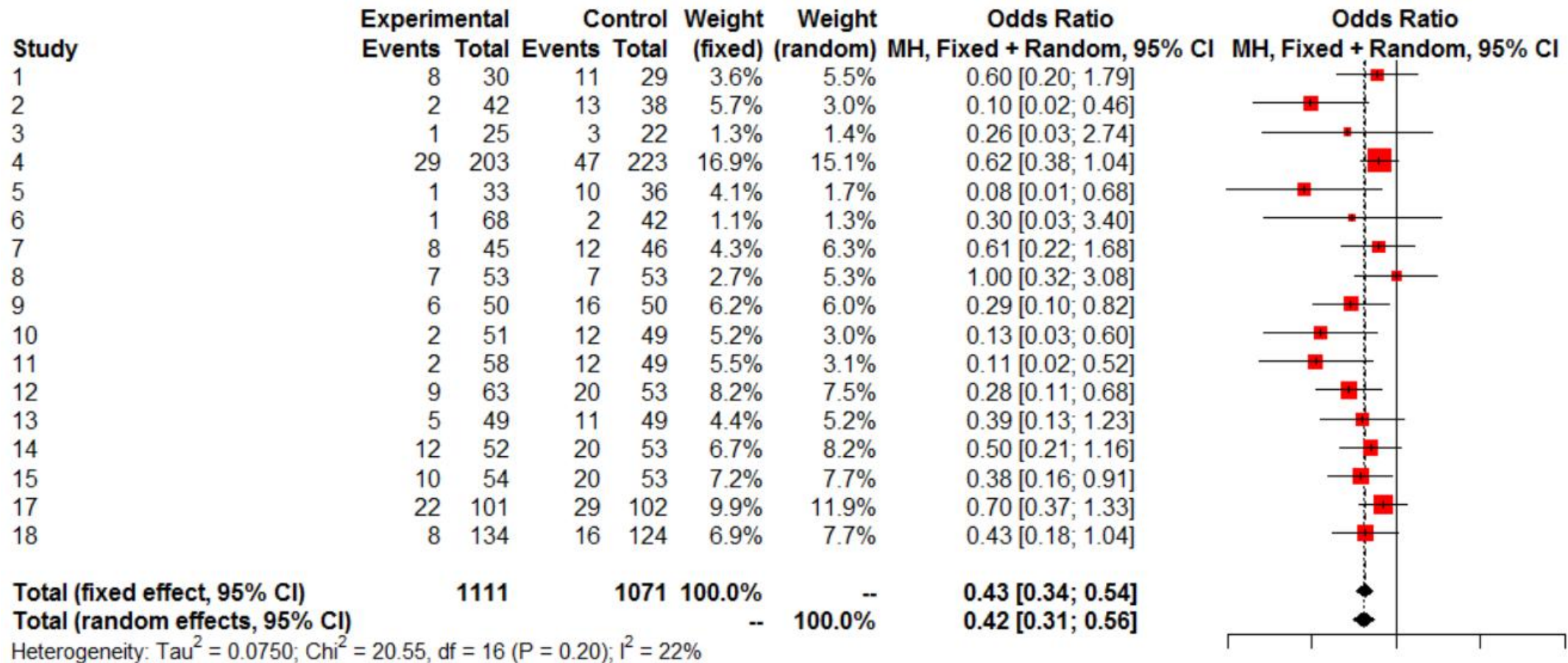


EJEMPLO



EXAMPLE

Sem o estudo 16:





MÉTODO DE LEAVE-ONE-OUT



MÉTODO DE DEJAR-UNO-FUERA



LEAVE-ONE-OUT METHOD

```
R Console

> metainf(ml)

Influential analysis (Fixed effect model)

      OR      95%-CI  p-value  tau^2   tau   I^2
Omitting 1    0.4718 [0.3765; 0.5912] < 0.0001 0.2444 0.4943 48.8%
Omitting 2    0.4984 [0.3982; 0.6239] < 0.0001 0.1714 0.4140 40.7%
Omitting 3    0.4789 [0.3836; 0.5980] < 0.0001 0.2319 0.4816 48.5%
Omitting 4    0.4471 [0.3497; 0.5717] < 0.0001 0.2723 0.5218 47.4%
Omitting 5    0.4924 [0.3939; 0.6155] < 0.0001 0.1919 0.4380 43.8%
Omitting 6    0.4780 [0.3829; 0.5968] < 0.0001 0.2335 0.4832 48.7%
Omitting 7    0.4702 [0.3749; 0.5898] < 0.0001 0.2457 0.4957 48.7%
Omitting 8    0.4622 [0.3687; 0.5793] < 0.0001 0.2209 0.4699 46.3%
Omitting 9    0.4880 [0.3892; 0.6120] < 0.0001 0.2300 0.4796 47.2%
Omitting 10   0.4946 [0.3953; 0.6189] < 0.0001 0.1910 0.4371 43.4%
Omitting 11   0.4969 [0.3970; 0.6218] < 0.0001 0.1810 0.4254 42.0%
Omitting 12   0.4935 [0.3928; 0.6200] < 0.0001 0.2232 0.4724 45.9%
Omitting 13   0.4798 [0.3830; 0.6010] < 0.0001 0.2425 0.4924 48.7%
Omitting 14   0.4748 [0.3777; 0.5969] < 0.0001 0.2547 0.5047 49.0%
Omitting 15   0.4838 [0.3850; 0.6078] < 0.0001 0.2463 0.4963 48.3%
Omitting 16   0.4256 [0.3375; 0.5367] < 0.0001 0.0750 0.2739 22.1%
Omitting 17   0.4522 [0.3571; 0.5725] < 0.0001 0.2484 0.4984 46.8%
Omitting 18   0.4795 [0.3817; 0.6024] < 0.0001 0.2511 0.5011 48.8%

Pooled estimate 0.4761 [0.3817; 0.5939] < 0.0001 0.2184 0.4673 45.8%

Details on meta-analytical method:
- Mantel-Haenszel method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2
```



ANÁLISE GOSH



ANÁLISIS GOSH



GOSH PLOT ANALYSIS

Graphic Display of Heterogeneity (GOSH) plots (Olkin, Dahabreh, and Trikalinos 2012)

Método computacional, consiste em fazer meta-análises para **todos** os possíveis conjuntos de estudos

Há 2^{J-1} possíveis combinações de estudos

Pacote metafor do programa R



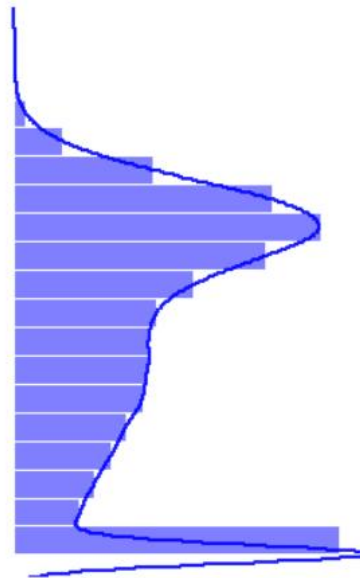
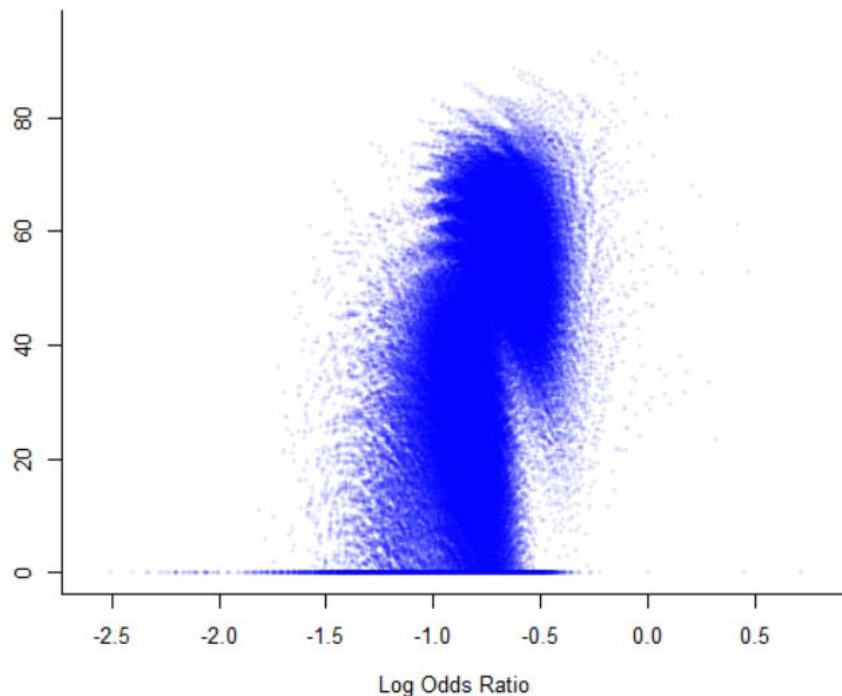
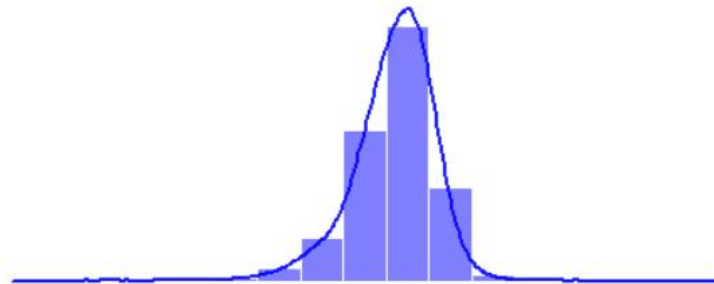
ANÁLISE GOSH



ANÁLISIS GOSH



GOSH PLOT ANALYSIS



Foram ajustados 262143 modelos

A análise sugere 3 *clusters*

Outlier studies:

- K-means: 16
- DBSCAN: 2, 5, 8, 10, 11
- Gaussian Mixture Model: 2, 4, 16, 17



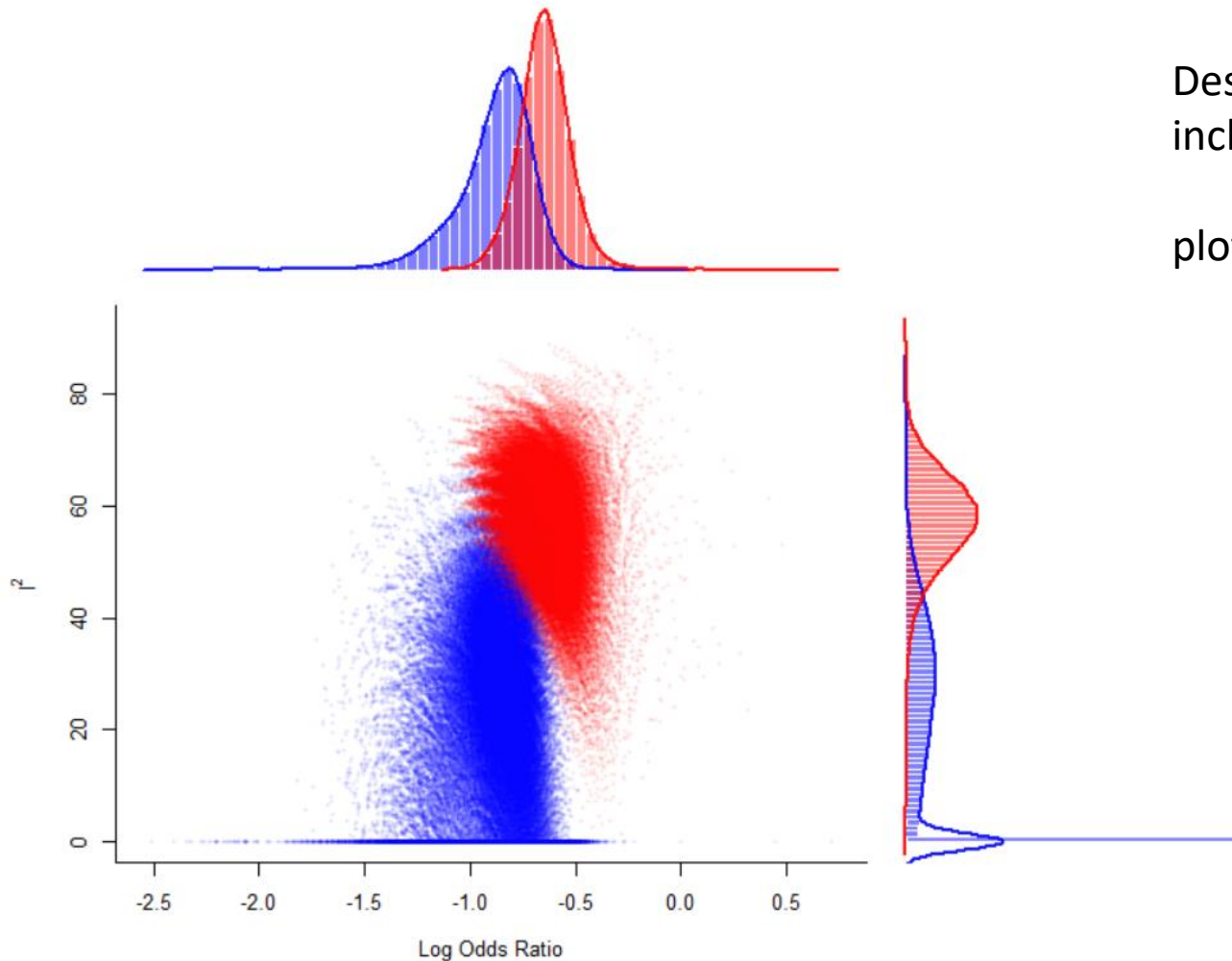
ANÁLISE GOSH



ANÁLISIS GOSH



GOSH PLOT ANALYSIS



Destacando em vermelho os clusters que incluem o estudo 16.

```
plot(dat.gosh, out=16, breaks = 100)
```



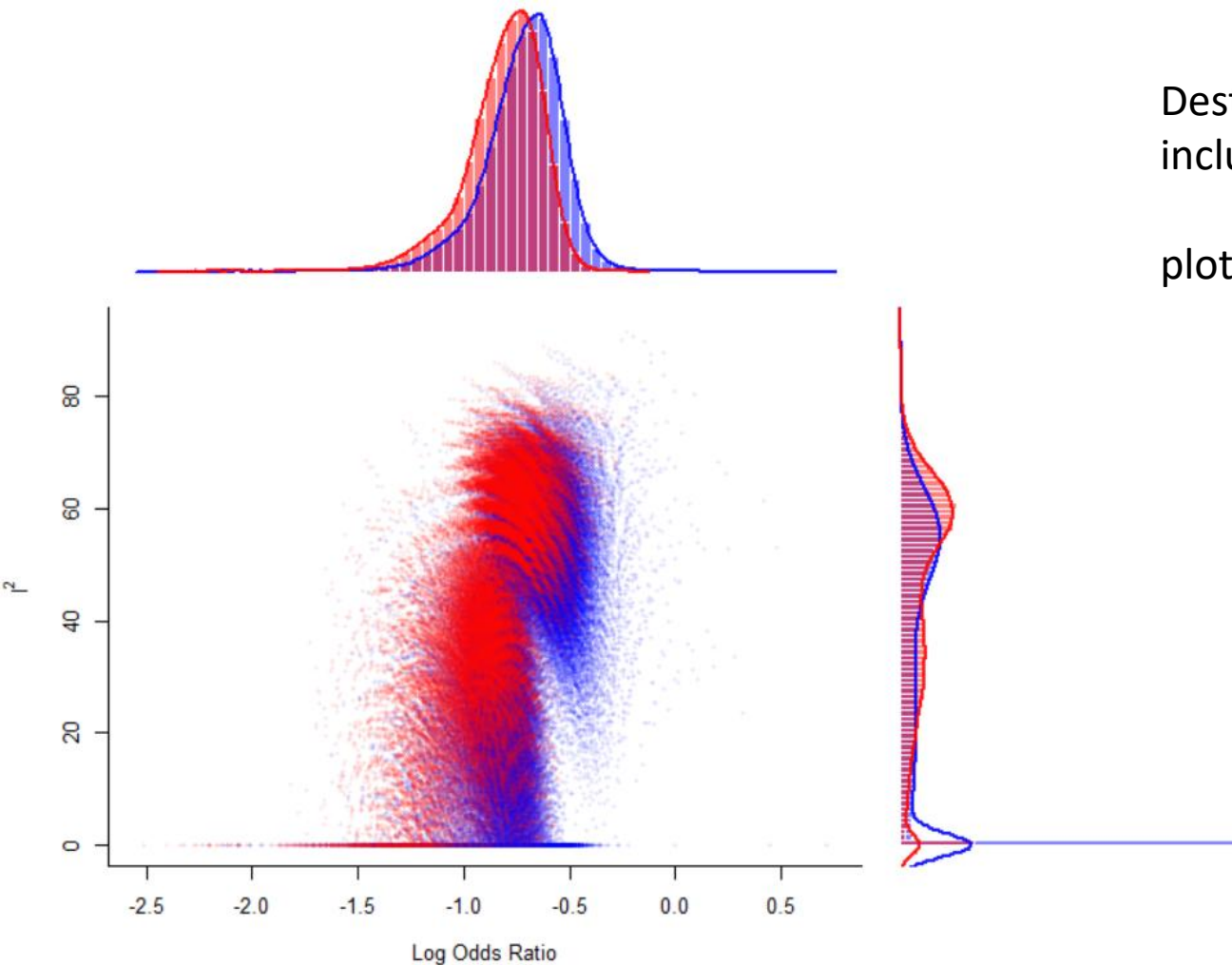

ANÁLISE GOSH



ANÁLISIS GOSH



GOSH PLOT ANALYSIS



Destacando em vermelho os clusters que incluem o estudo 2.

```
plot(dat.gosh, 2, breaks = 100)
```

Método de DerSimonian e Laird

- Quando não pressupomos que os estudos que compõem a metanálise são homogêneos

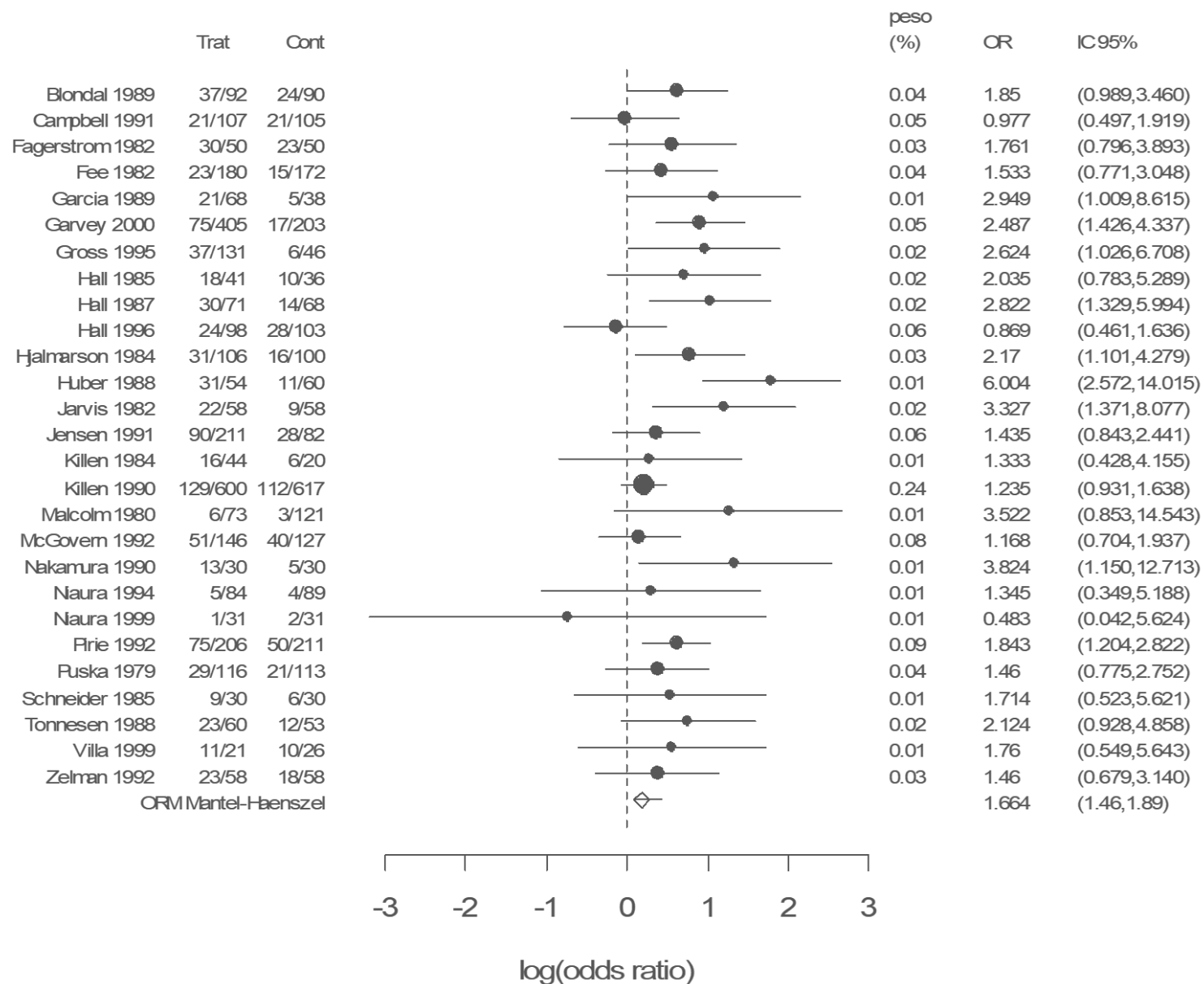
$$\hat{\theta}_{MDL} = \frac{\sum_{j=1}^J w_j^* \hat{\theta}_j}{\sum_{j=1}^J w_j^*}$$

$$w_j^* = \frac{1}{\hat{\tau}^2 + w_j^{-1}}$$

- $\hat{\tau}^2$ é uma estimativa da variabilidade entre as medidas de efeito dos estudos que compõem a metanálise

Apresentação dos resultados

- Forest plot

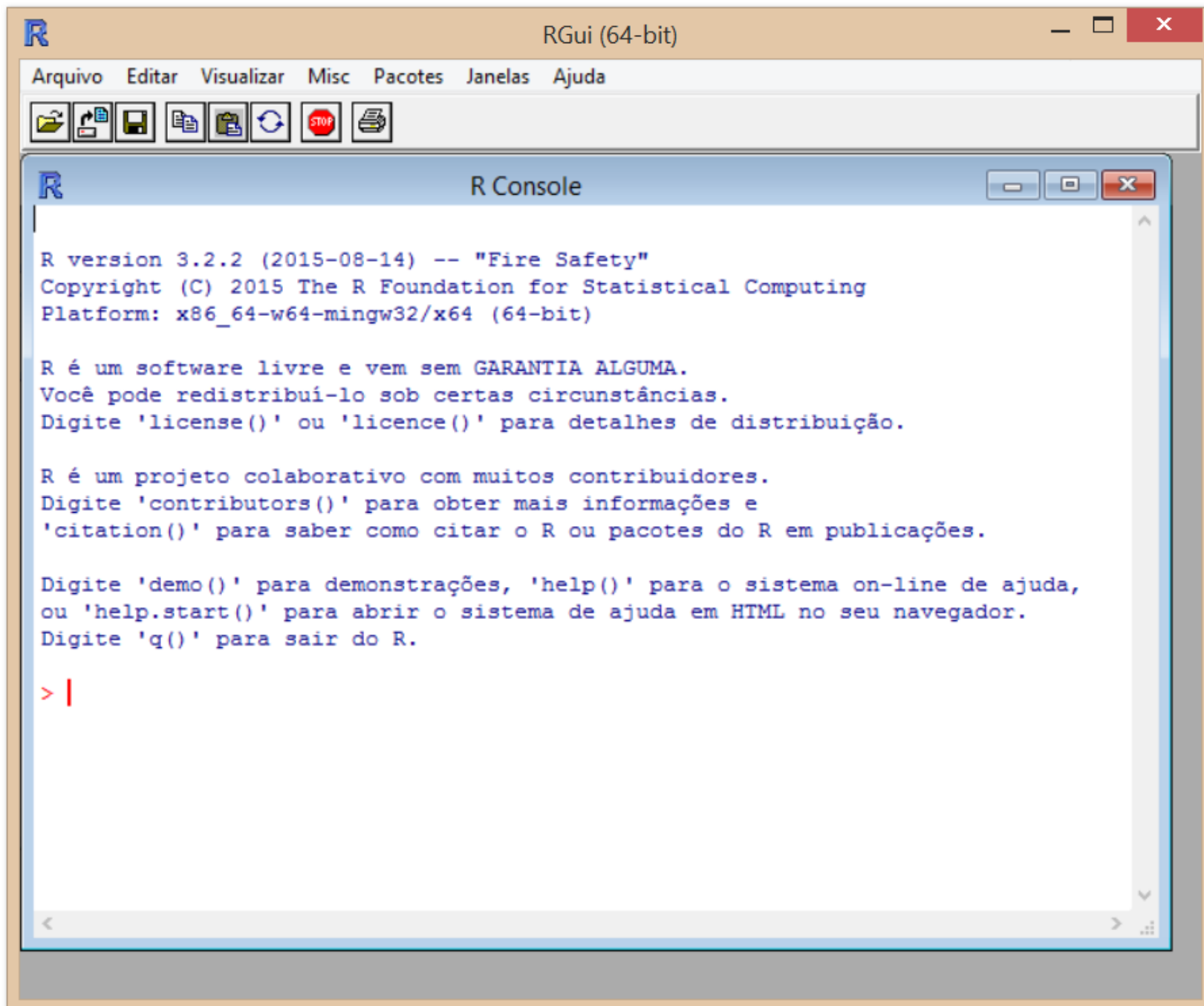


Metanálise de 27 ensaios clínicos controlados sobre o efeito da pastilha de nicotina (*nicotine gum*) sobre a interrupção do hábito de fumar.

R

- *<https://www.r-project.org/>*







RGui (64-bit)

Arquivo Editar Visualizar Misc Pacotes Janelas Ajuda

Carregar pacote...

Escolher espelho CRAN...

Selecionar repositórios...

Instalar pacote(s)...

Atualizar pacotes...

Instalar pacote(s) a partir de arquivos zip locais...

R Console

"Fire Safety"
tion for Statistical Computing
64 (64-bit)

R é um software livre e vem sem GARANTIA ALGUMA.
Você pode redistribuí-lo sob certas circunstâncias.
Digite 'license()' ou 'licence()' para detalhes de distribuição.

R é um projeto colaborativo com muitos contribuidores.
Digite 'contributors()' para obter mais informações e
'citation()' para saber como citar o R ou pacotes do R em publicações.

Digite 'demo()' para demonstrações, 'help()' para o sistema on-line de ajuda,
ou 'help.start()' para abrir o sistema de ajuda em HTML no seu navegador.
Digite 'q()' para sair do R.

```
> require(metafor)
```

```
Carregando pacotes exigidos: metafor
```

```
Warning message:
```

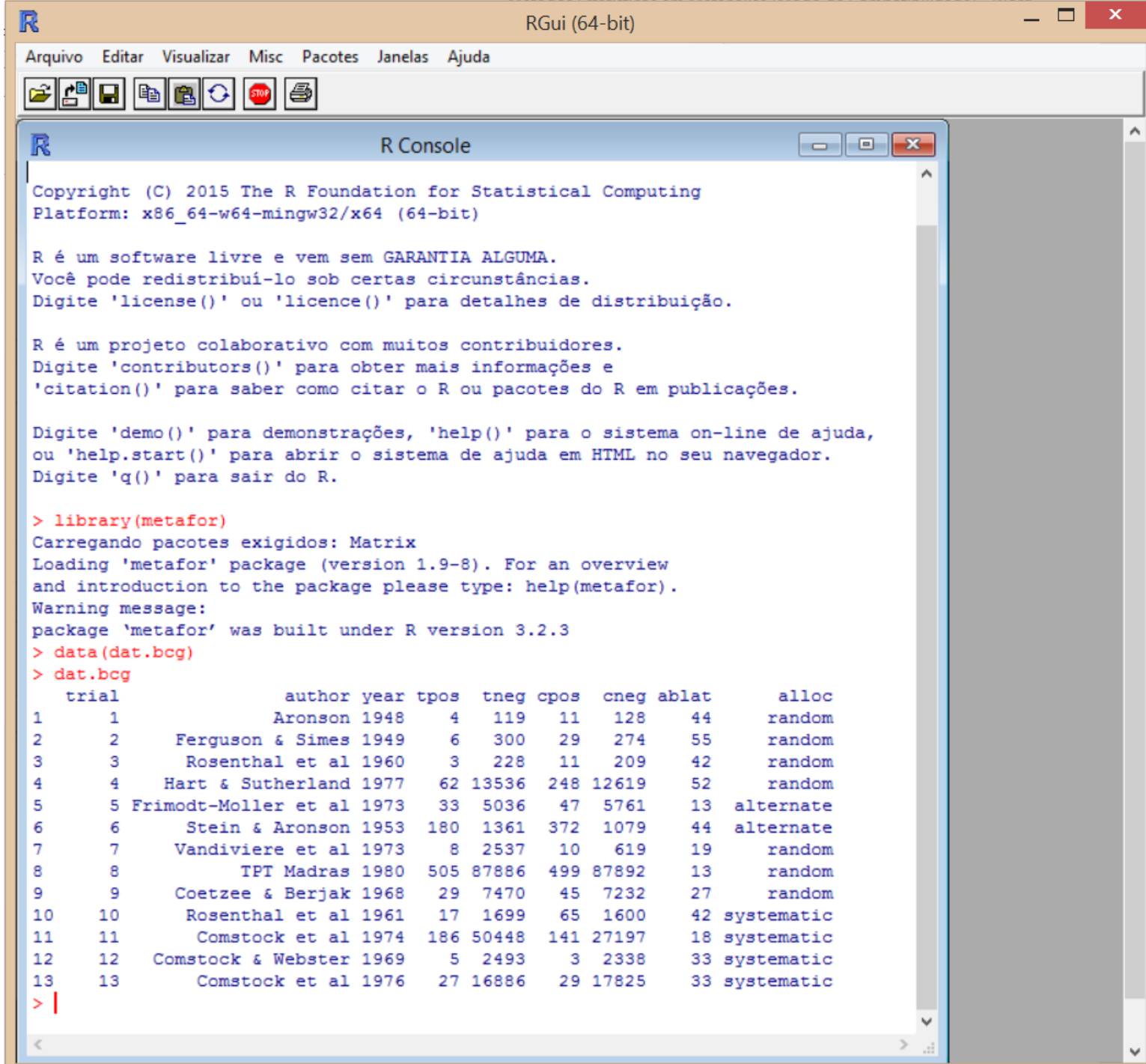
```
In library(package, lib.loc = lib.loc, character.only = TRUE, logical.return = $  
  there is no package called 'metafor'
```

```
> |
```


R

```
> library(metafor)
```





R

```
> help(dat.bcg)
```

Results from 13 studies examining the effectiveness of the Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine against tuberculosis

trial numeric trial number

author character author(s)

year numeric publication year

tpos numeric number of TB positive cases in the treated (vaccinated) group

tneg numeric number of TB negative cases in the treated (vaccinated) group

cpos numeric number of TB positive cases in the control (non-vaccinated) group

cneg numeric number of TB negative cases in the control (non-vaccinated) group

ablat numeric absolute latitude of the study location (in degrees)

alloc character method of treatment allocation (random, alternate, or systematic assignment)

R

```
dat <- escalc(measure="OR", ai=tpos, bi=tneg, ci=cpos, di=cneg, data=dat.bcg,  
var.names=c("logOR","var"))
```

```
> dat
```

	trial	author	year	tpos	tneg	cpos	cneg	ablat	alloc	logOR	var
1	1	Aronson	1948	4	119	11	128	44	random	-0.9387	0.3571
2	2	Ferguson & Simes	1949	6	300	29	274	55	random	-1.6662	0.2081
3	3	Rosenthal et al	1960	3	228	11	209	42	random	-1.3863	0.4334
4	4	Hart & Sutherland	1977	62	13536	248	12619	52	random	-1.4564	0.0203
5	5	Frimodt-Moller et al	1973	33	5036	47	5761	13	alternate	-0.2191	0.0520
6	6	Stein & Aronson	1953	180	1361	372	1079	44	alternate	-0.9581	0.0099
7	7	Vandiviere et al	1973	8	2537	10	619	19	random	-1.6338	0.2270
8	8	TPT Madras	1980	505	87886	499	87892	13	random	0.0120	0.0040
9	9	Coetzee & Berjak	1968	29	7470	45	7232	27	random	-0.4717	0.0570
10	10	Rosenthal et al	1961	17	1699	65	1600	42	systematic	-1.4012	0.0754
11	11	Comstock et al	1974	186	50448	141	27197	18	systematic	-0.3408	0.0125
12	12	Comstock & Webster	1969	5	2493	3	2338	33	systematic	0.4466	0.5342
13	13	Comstock et al	1976	27	16886	29	17825	33	systematic	-0.0173	0.0716

R

```
> rma.mh(ai=tpos,bi=tneg,ci=cpos,di=cneg,data=dat.bcg,  
measure="OR")
```

	outcome 1	outcome 2	total
group 1	ai	bi	n1i
group 2	ci	di	n2i

R

```
> rma.mh(ai=tpos,bi=tneg,ci=cpos,di=cneg,data=dat.bcg, measure="OR")
```

```
Fixed-Effects Model (k = 13)
```

```
Test for Heterogeneity:
```

```
Q(df = 12) = 163.9426, p-val < .0001
```

```
Model Results (log scale):
```

estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
-0.4734	0.0410	-11.5444	<.0001	-0.5538	-0.3930

```
Model Results (OR scale):
```

estimate	ci.lb	ci.ub
0.6229	0.5748	0.6750

```
Cochran-Mantel-Haenszel Test: CMH = 135.6889, df = 1, p-val < .0001
```

```
Tarone's Test for Heterogeneity: X^2 = 171.7567, df = 12, p-val < .0001
```

R

```
> rma.peto(ai=tpos,bi=tneg,ci=cpos,di=cneg,data=dat.bcg)
```

```
Fixed-Effects Model (k = 13)
```

```
Test for Heterogeneity:
```

```
Q(df = 12) = 167.7302, p-val < .0001
```

```
Model Results (log scale):
```

estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
-0.4744	0.0407	-11.6689	<.0001	-0.5541	-0.3948

```
Model Results (OR scale):
```

estimate	ci.lb	ci.ub
0.6222	0.5746	0.6738

R

```
> forest(rma.mh(ai=tpos,bi=tneg,ci=cpos,di=cneg,data=dat.bcg, measure="OR"))
```

