

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA E INVESTIGAÇÃO OPERACIONAL



**META-ANÁLISE: UMA APLICAÇÃO AO ESTUDO DO
TRATAMENTO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA**

Sara Duarte Ferreira Rabiais

MESTRADO EM BIOESTATÍSTICA

2011

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA E INVESTIGAÇÃO OPERACIONAL



**META-ANÁLISE: UMA APLICAÇÃO AO ESTUDO DO
TRATAMENTO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA**

Sara Duarte Ferreira Rabiais

Dissertação orientada pela Prof^a Doutora Lisete Maria Ribeiro de Sousa e
pelo Mestre Jorge Manuel Félix Parreira

MESTRADO EM BIOESTATÍSTICA

2011

Resumo

A Meta-análise é uma técnica estatística que permite combinar e sintetizar os resultados de estudos realizados de forma independente, sobre uma mesma questão. É uma técnica aplicada nas mais diversas áreas mas, quando utilizada especificamente na comparação de medicamentos, fica limitada à comparação de pares de medicamentos, chamada comparação direta. Para fazer face a essa limitação, têm sido desenvolvidos métodos de comparação indireta de medicamentos. Estes métodos para além da comparação indireta permitem também a comparação simultânea de mais de dois medicamentos.

Neste trabalho, foi utilizado o método direto e um método indireto - o método MTC (*Mixed treatment comparisons*), que se baseia num modelo bayesiano hierárquico, de efeitos fixo ou efeitos aleatórios - para comparar os medicamentos utilizados no tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC). A DPOC é uma doença do aparelho respiratório, geralmente progressiva e de reduzida reversibilidade e caracteriza-se pela limitação de passagem do fluxo aéreo nos brônquios. Os medicamentos utilizados no seu tratamento têm por objectivo prevenir e controlar os sintomas, reduzir a frequência e a severidade das exacerbações.

Para a comparação dos tratamentos foi considerado, como tamanho do efeito, a razão das chances e, como evento, o número de doentes com pelo menos uma exacerbação durante o ensaio clínico.

Os métodos de comparação foram aplicados após a revisão sistemática da literatura que reuniu um conjunto de 17 ensaios clínicos com dois ou mais ramos de comparação e informação relativa a 10 medicamentos: Tiotrópio18, Formoterol12, Fluticasona500, Salmeterol42 e Salmeterol5, Fluticasona500+Salmeterol50, Indacaterol150, Indacaterol300, Indacaterol600 e Placebo. Apesar de algumas limitações dos dados, foram consideradas as comparações obtidas pelo método MTC que mostraram que o Tiotrópio 18 e o Indacaterol 150 reduzem a chance de ter exacerbação face aos restantes medicamentos.

Palavras-chave: Meta-análise, comparação direta, Comparação Indireta, *Mixed Treatment Comparisons*, Doença pulmonar obstrutiva crónica.

Abstract

Meta-analysis is a statistical technique that allows one to combine and synthesize the results of studies carried out independently on one same issue. This technique is applied in several areas but, when specifically used for medicine comparison, it is limited to the analysis of medicine pairs, called direct comparison. To address this limitation, methods have been developed for indirect comparison of medications. These methods allow the simultaneous analysis of more than two medicines, besides the indirect comparison.

On the present work there were implemented both the direct method and an indirect one - the MCT method (*mixed treatment comparisons*), based on a hierarchic bayesian model, with fixed or random effects - to compare the medications used for the treatment of the Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The COPD is a respiratory disease, usually progressive and with a limited reversibility, and characterized by the constraint of the airflow in the bronchi. The medicines used in its treatment intend to prevent and control the symptoms and to reduce both the frequency and severity of exacerbations.

To compare the treatments it was considered, as the effect size, the odds ratio and, as the event, the number of patients with at least one exacerbation during the clinical trial.

The comparison methods were implemented after a systematic literature review that collected a set of 17 clinical trials with two or more branches of comparison and information on 10 drugs: Tiotropium18, Formoterol12, Fluticasone500, Salmeterol42 e Salmeterol5, Fluticasone500+Salmeterol50, Indacaterol150, Indacaterol300, Indacaterol600 e Placebo. Despite some data limitations, there were considered the comparisons obtained by the MTC method, showing that the Tiotropium18 and the Indacaterol 150 reduce the odds of occurrence exacerbation, when compared with the other drugs.

Key words: Meta-analysis, Indirect Comparisons, Mixed Treatment Comparisons, Chronic obstructive pulmonary disease.

Agradecimentos

À Prof^a Doutora Lisete Sousa pela orientação, apoio e disponibilidade permanentes na fase final da elaboração deste trabalho.

Ao Mestre Jorge Félix pelo constante estímulo e apoio para explorar e aplicar novas metodologias na área da estatística e no apoio ao longo da elaboração deste trabalho.

Ao Professor Doutor Dinis Pestana pela orientação inicial deste trabalho.

Aos meus colegas de trabalho da EXIGO Consultores pelo interesse demonstrados e em particular à Dra. Diana Ferreira pela execução da revisão sistemática.

Aos meus pais que sempre me incitaram a prosseguir em todas as áreas da minha vida.

À minha família e aos amigos pela preocupação e apoio

Ao Ruben Rodrigues, meu marido, pelo constante apoio, incentivo e paciência demonstrados durante a execução deste trabalho.

Índice

1.	Introdução	17
1.1.	Meta-análise	17
1.1.1.	Meta-análise tradicional	17
1.1.2.	Meta-análise em rede	18
1.2.	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)	18
1.3.	Objectivos	19
2.	Metodologia	20
2.1.	Revisão sistemática	20
2.1.1.	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos seleccionados	21
2.2.	Meta-análise tradicional	22
2.2.1.	Modelo de efeitos fixos	22
2.2.2.	Modelo de efeitos aleatórios	23
2.2.3.	Heterogeneidade	24
2.2.4.	Tamanho do efeito	25
2.2.5.	Meta-regressão	28
2.2.6.	Viés de Publicação	29
2.3.	Comparação indireta	31
2.3.1.	Métodos de comparação indireta	32
2.4.	Modelo MTC	35
2.4.1.	Estrutura do modelo	35
2.4.2.	Código para WinBugs	39
2.4.3.	Convergência do modelo	41
2.4.4.	Comparação de Modelos	42
2.5.	<i>Software</i> utilizado	42
3.	Resultados	43
3.1.	Revisão sistemática	43
3.1.1.	Seleção dos estudos	43
3.1.2.	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos seleccionados	44
3.1.3.	Caracterização da amostra global	44
3.2.	Comparação dos métodos e dos tratamentos para a DPOC	45
3.2.1.	Redes de Comparação	45
3.2.2.	Comparação dos métodos	47
3.2.3.	Comparação dos tratamentos para a DPOC	51

3.3. Viés de publicação	54
4. Discussão	55
5. Conclusão	56
6. Bibliografia	57
7. Anexos	61

Índice de Tabelas

Tabela 1:Tabela de contingência	25
Tabela 2: resultados para amostra completa (17 estudos - 10 tratamentos).....	48
Tabela 3: resultados para amostra de estudos com 12 semanas de duração (9 estudos - 6 tratamentos).....	50
Tabela 4: resultados para amostra de estudos com 24 semanas de duração (5 estudos - 4 tratamentos).....	51
Tabela 5: Valores de DIC para os modelos MTC de efeitos fixos e aleatórios das amostras em estudo	51
Tabela 6: Medicamento utilizado em Portugal para tratamentos da DPOC e respectivo ano de introdução no mercado.....	52
Tabela 7: Resultados obtidos pelo modelo de efeitos fixos do método MTC para a amostra global das comparações dos medicamentos e dosagens comercializados em Portugal	53
Tabela 8: Classificação individual dos 17 estudos seleccionados, segundo os 6 critérios adaptados dos critérios propostos por Chalmers et al	61

Índice de Figuras

Figura 1 - Modelo de efeitos fixos	23
Figura 2 - Modelo de efeitos aleatórios	24
Figura 3 – Rede comparação método Bucher	32
Figura 4 – Rede comparação método Lumley	34
Figura 5 – Rede comparação método MTC	34
Figura 6 – Critérios de seleção dos estudos na fase da revisão sistemática	43
Figura 7 – Rede com comparações existente em 17 estudos com um total de 10 tratamentos. Duração dos estudos: 12, 24 e 52 semanas	45
Figura 8 – Rede com comparações existente em 9 estudos com um total de 6 tratamentos. Duração dos estudos: 12 semanas	46
Figura 9 – Rede com comparações existentes em 5 estudos com um total de 4 tratamentos. Duração dos estudos: 24 semanas	46
Figura 10 – Rede com comparações existentes em 3 estudos com um total de 8 tratamentos. Duração dos estudos: 52 semanas	47

Siglas e Abreviaturas

AIM	Autorização de introdução no mercado
DIC	<i>Deviance Information Criterior</i>
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
EA	Efeitos aleatórios
EC	Ensaio Clínico
EF	Efeitos fixos
Flu	Fluticasona
For	Formoterol
IC	Intervalo de confiança
Ind	Indacaterol
LOR	Logaritmo da Razão das Chances
MTC	<i>Mixed Treatment Comparisons</i> - Comparação mista de tratamentos
OR	<i>Odds Ratio</i> – Razão das chances
Pla	Placebo
Sal	Salmeterol
Tio	Tiotrópio

1. Introdução

Os Ensaio Clínicos (EC) bem conduzidos, controlados e aleatorizados são os estudos utilizados para demonstrar a segurança, eficácia e benefício terapêutico de um novo medicamento por comparação com um medicamento padrão ou placebo. Estes são estudos necessários para a submissão às entidades responsáveis pela de autorização de introdução no mercado de novos medicamentos. No entanto, as comparações realizadas nos EC nem sempre correspondem às comparações essenciais para uma decisão correcta e fundamentada por parte das autoridades e, por outro lado, os recursos temporais e financeiros para a realização de novos EC sempre que são necessárias novas comparações são limitados. É neste contexto, que a meta-análise, em especial a meta-análise em rede, tem vindo a ser aplicada e desenvolvida tendo como objectivo comparar a eficácia de medicamentos que não puderam ser ou ainda não foram comparados diretamente em EC.

1.1. Meta-análise

Meta-análise, método nomeado por Gene Glass em 1976 como *“the statistical analysis of a large collection of analysis results from individual studies for the purpose of integrating the findings”* [1], é uma técnica estatística que permite combinar os resultados de estudos realizados de forma independente, sobre uma mesma questão, de modo a sintetizar as suas conclusões, extrair conclusões mais fiáveis ou mesmo novas conclusões. [4]

1.1.1. Meta-análise tradicional

A meta-análise tradicional ou padrão combina os resultados dos diferentes estudos com o objectivo de obter uma só estimativa global. Em cada estudo é estimado o tamanho do efeito (*effect-size*), unidade utilizada em meta-análise que reflecte a relação de duas variáveis, por exemplo: diferença de médias, risco relativo ou razão das chances. A estimativa global ou verdadeira, do tamanho do efeito, resulta da média ponderada dos tamanhos do efeito de cada um dos estudos.

Para o cálculo da estimativa global, do tamanho do efeito, podem utilizar-se duas abordagens: modelo de efeitos fixos ou modelo de efeitos aleatórios. O modelo de efeitos fixos pressupõe a homogeneidade dos estudos, assume-se que o verdadeiro tamanho do efeito é igual em todos

os estudos e que a possível diferença entre estudos é devida a erro aleatório. O modelo de efeitos aleatórios pressupõe que os efeitos são independentes e que provêm de uma mesma distribuição e que a diferença entre estudos é devida não só ao erro aleatório mas também à heterogeneidade entre estudos. [2, 6]

1.1.2. Meta-análise em rede

A meta-análise em rede (*network meta-analysis*), é um caso particular da meta-análise, que tem sido desenvolvido nos últimos anos quer por métodos clássicos quer por métodos bayesianos. A meta-análise tradicional, apesar de ser possível aplicar nas mais diversas áreas, quando utilizada especificamente na comparação de medicamentos fica limitada à comparação de pares de medicamentos. A meta-análise em rede permite a comparação direta e indireta de dois ou mais medicamentos. Por exemplo, suponhamos que se pretende comparar três tipos de medicamentos: A, B e C e que existem estudos publicados que comparam A e C e estudos que comparam C e B. A meta-análise tradicional permite obter uma estimativa global por comparação direta dos medicamentos A e C e dos medicamentos B e C mas não dos medicamentos A e B. enquanto a meta-análise em rede, ou comparação indireta, permite a comparação de A e C, a comparação de B e C e também a comparação dos medicamentos A e B.[6]

1.2. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma doença do aparelho respiratório geralmente progressiva e com reduzida reversibilidade. Caracteriza-se pela limitação de passagem do fluxo aéreo nos brônquios. [25]

A sua origem está normalmente associada a uma resposta inflamatória anómala dos pulmões à inalação de partículas ou gases nocivos. O fumo do cigarro é o maior factor de risco de doença. A DPOC aparece muito frequentemente em algumas famílias, pelo que poderá ter uma tendência hereditária. Trabalhar num ambiente contaminado por vapores químicos ou poeiras não tóxicas pode aumentar o risco desta doença. [22, 25]

A DPOC é a segunda causa de incapacitação laboral, depois das doenças cardíacas, sendo também a quarta causa mais frequente de morte nos Estados Unidos. Em Portugal, estima-se que 5,34% da população com idades entre os 35 e os 69 anos sofram de DPOC e que a taxa de

mortalidade anual de doentes com DPOC seja de 7,73 doentes/por 100.000 habitantes. Mais de 95 % de todas as mortes provocadas por uma DPOC verificam-se em pessoas com mais de 55 anos. É mais frequente nos homens que nas mulheres e tem maior mortalidade nos primeiros. [23, 26]

Uma vez que o maior factor de risco é o fumo do cigarro o tratamento principal consiste na cessação do hábito tabágico. Os medicamentos utilizados na DPOC não evitam o declínio progressivo da função pulmonar. Estes medicamentos têm por objectivo prevenir e controlar os sintomas, reduzir a frequência e a severidade das exacerbações e melhorar o estado geral de saúde. [23] A exacerbação de DPOC é um evento clínico que se caracteriza por uma alteração na dispneia (dificuldade e desconforto ao respirar), na tosse e/ou expectoração basais. [24]

Para desobstrução das vias aéreas são utilizados broncodilatadores: antagonistas colinérgicos e agonistas adregénicos beta, de acção curta ou prolongada. Aos doentes em estádios graves de DPOC são também administrados corticosteróides.[26]

1.3. Objectivos

Considerando os medicamentos mais comuns no tratamento da DPOC pretende-se obter todas as comparações possíveis entre as seguintes substâncias activas:

- Tiotrópio - antagonista colinérgico;
- Formoterol e Salmeterol - agonistas adregénicos beta de acção prolongada administrados 2 vezes ao dia;
- Indacaterol - agonista adregénico beta de acção prolongada administrado 1 vez dia;
- Fluticasona – glucocorticóide.

Para proceder a essas comparações pretende-se aplicar e comparar os resultados obtidos pelas metodologias tradicionais de meta-análise e uma das metodologias de comparação indireta: *Mixed Treatment Comparisons* (MTC) (Comparação mista de tratamentos). Este método permite a inclusão de estudos de comparação de medicamentos com mais de dois ramos de tratamento, não obriga a que a rede de tratamentos seja fechada e reforça a inferência sobre a eficácia relativa de dois tratamentos, incluindo ambas as comparações diretas e indiretas.

2. Metodologia

2.1. Revisão sistemática

A revisão sistemática, prévia a qualquer meta-análise, é composta por três etapas: pesquisa bibliográfica, seleção de artigos e posterior avaliação dos artigos seleccionados. Neste trabalho a revisão sistemática foi realizada com a colaboração da Dr.^a Diana Ferreira, colega de trabalho responsável pelas revisões sistemáticas realizadas na empresa onde exerço as minhas funções: EXIGO Consultores.

Com vista a dar resposta ao objectivo proposto neste trabalho, comparação de diferentes medicamentos utilizados no tratamento da DPOC, foi realizada uma pesquisa exaustiva de estudos publicados até Agosto de 2010 em diferentes bases de dados: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, EBSCO, ISI e Web of Science.

Foram pesquisados estudos em português e inglês pela seguintes palavras chave: “doença pulmonar obstrutiva crónica”, “DPOC”, “broncodilatores” “agonistas adrenérgicos β -2”, “anticolinérgicos” “tiotrópio”, “formoterol”, “salmeterol”, “budesonida”, “Fluticasona”, “indacaterol”, “chronic obstructive pulmonary disease”, “COPD”, “bronchodilator agents”, “adrenergic β -2 agonists”, “cholinergic antagonists”, “tiotropium”, “antiinflammatory agents”, “fluticasone”, “budesonide”.

Numa primeira fase foi realizada a análise dos artigos encontrados através da leitura do seu resumo e quando necessário, foi efectuada a leitura integral do artigo.

Os artigos seleccionados foram sujeitos a um conjunto de critérios de inclusão exclusão estabelecidos antes de ser iniciada a revisão sistemática.

Critérios de inclusão:

- Ensaio Clínicos controlados e aleatorizados;
- EC com informação da duração do estudo e com duração superior a uma semana;
- EC com informação das características iniciais dos doentes em cada um dos ramos de comparação: proporção de doentes do sexo masculino, proporção de fumadores,

Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC

idade média ou mediana, média da percentagem do volume expiratório forçado em 1 segundo (%VEF₁) e motivos de descontinuação do tratamento;

- EC com informação do número de notificações de pelo menos uma exacerbação por DPOC;
- EC com informação das terapêuticas e dosagens utilizadas;
- EC com medicamentos com duração de acção prolongada.

Critérios de exclusão:

- EC sem caracterização inicial dos doentes ou sem esta informação por ramo de tratamento;
- EC sem informação de exacerbações;
- EC com informação por categorias das exacerbações ocorridas durante o ensaio clínico;
- EC com inclusão de fármacos com duração de acção curta.

2.1.1. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos seleccionados

São diversas as escalas e métodos para avaliação da qualidade dos estudos seleccionados por revisão sistemática. No entanto, todos estes métodos estão sujeitos a alguma subjectividade tornando importante a criação de equipas de dois ou mais investigadores para proceder à avaliação dos artigos.

Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos seleccionados todos os artigos foram individualmente verificados e avaliados numa escala de 1 a 3 segundo os 6 critérios adaptados dos critérios propostos por Chalmers et al.[7, 9]:

1. Descrição dos critérios de seleção dos participantes: 3, adequada; 2, justo; 1, não adequada.
2. Descrição dos regimes terapêuticos: 3, adequada; 2, justo; 1, não adequada.
3. Aleatorização dos participantes do EC: 3, aleatório, 2, parcialmente aleatória; 1, não aleatória.

Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC

4. Ocultação: 3, EC duplamente ocultos com apresentação semelhante dos medicamentos, 2, EC duplamente ocultos sem descrição da apresentação dos medicamentos; 1, Nenhum dos dois.
5. Descrição dos grupos de tratamento no início do estudo: 3, tabela descritiva com características dos doentes por grupo de tratamento; 2, informações parciais por grupo de tratamento; 1, nenhum dos dois.
6. Descrição do número e dos motivos de descontinuação do tratamento: esta avaliação foi feita em separado e classificada com valor 3, se houve total acordo na avaliação; 2, se não houve acordo inicial mas após nova leitura e discussão se chegou a acordo; 1, se não houve acordo.

No final foram somados os índices dos seis critérios de avaliação de forma a obter uma classificação global da qualidade do estudo. A classificação pode variar entre 6 e 18 pontos e quanto maior a pontuação melhor qualidade do estudo.

2.2. Meta-análise tradicional

Tal como descrito no capítulo anterior, a meta-análise combina os resultados de diferentes estudos com o objectivo de obter uma só estimativa global do tamanho do efeito e, para o cálculo desta estimativa, podem utilizar-se os modelos de efeitos fixos e modelos de efeitos aleatórios.

2.2.1. Modelo de efeitos fixos

O modelo de efeitos fixos, esquematicamente representado na Figura 1, pressupõe a homogeneidade dos estudos, isto é, assume-se que o verdadeiro tamanho do efeito, θ , é igual em todos os estudos e que a possível diferença entre estudos é apenas devida a erro aleatório.

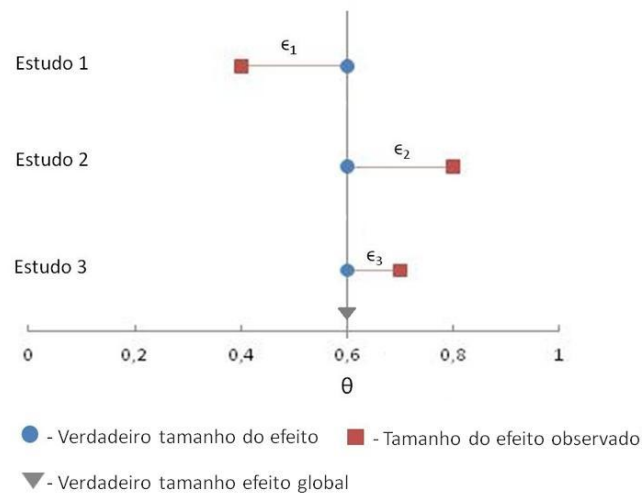


Figura 1 - Modelo de efeitos fixos

Assim, seja K o número total de estudos de uma meta análise e Y_i o efeito observado no estudo i com $i=(1,\dots,K)$, o modelo de efeitos fixos, é dado por:

$$Y_i = \theta + \epsilon_i$$

Onde ϵ_i , o erro amostral, segue uma distribuição normal de valor médio zero e variância σ_i^2 , isto é $\epsilon_i \sim N(0, \sigma_i^2)$. [2]

2.2.2. Modelo de efeitos aleatórios

O modelo de efeitos aleatórios, esquematicamente representado na Figura 2, pressupõe que os efeitos são independentes, que provêm de uma mesma distribuição e que a diferença entre estudos é devida não só ao erro aleatório mas também à heterogeneidade entre estudos.

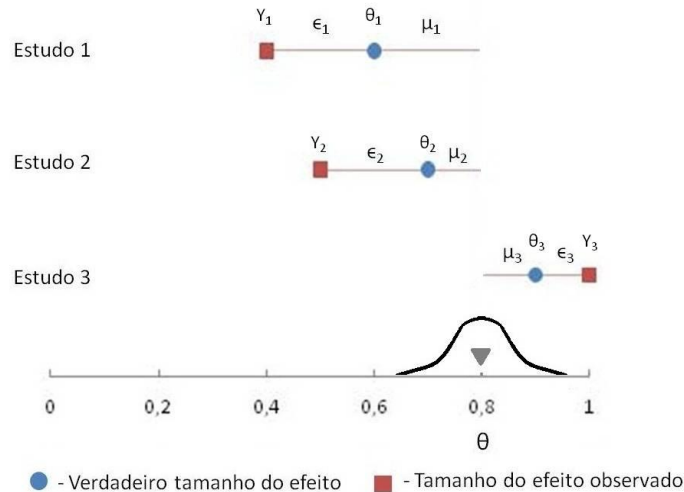


Figura 2 - Modelo de efeitos aleatórios

Assim, o modelo de efeitos aleatório é dado por:

$$Y_i = \theta + \mu_i + \epsilon_i \quad \text{onde} \quad \mu_i \sim N(0, \tau^2) \text{ e } \epsilon_i \sim N(0, \sigma_i^2)$$

Onde ϵ_i é o erro amostral do estudo i com $i=1, \dots, K$ e μ_i é efeito aleatório de cada estudo i que segue uma distribuição normal de valor médio 0 e variância τ^2 . Quanto menores os valores de τ^2 , variância entre estudos, menor a diferença entre o modelo de efeitos fixos e efeitos aleatórios. [2]

2.2.3. Heterogeneidade

Quando se decide incorporar um grupo de estudos numa meta-análise assume-se que os estudos têm elementos suficientes em comum que faz sentido sintetizar a sua informação. Na generalidade, não significa que se considere que são idênticos de modo que o tamanho do efeito seja exactamente o mesmo. Isto dificilmente acontece porque, por exemplo, o grupo de doentes não tem a mesma dimensão, idades, tratamentos ou estudos de diferentes desenhos ou análises. Estas diferenças encontradas entre estudos são designadas de heterogeneidade. Em termos gerais existem três tipos de heterogeneidade: clínica, metodológica e estatística [17] As heterogeneidades clínica e metodológica induzem a heterogeneidade estatística que apesar de ser considerada nos modelos de efeitos aleatórios, pode ser identificada através da análise gráfica ou por testes de heterogeneidade. Pode ainda ser quantificada, pelas medidas

Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC

Q de Cochran, I^2 de Higgin e, explorada, pelos modelos de meta-regressão. As medidas Q e I^2 estão descritas secção 2.2.4.

2.2.4. Tamanho do efeito

Neste estudo o tamanho do efeito utilizado para a comparação da eficácia de medicamentos foi a razão das chances (*odds ratio-OR*) e como evento: o doente ter pelo menos uma exacerbação.

Considere-se para cada estudo i , com $i=1, 2, \dots, K$, a seguinte tabela de contingência

Tabela 1:Tabela de contingência

	Evento	Sem evento	Total
Tratamento A	a_i	b_i	$n_{1i}=a_i+b_i$
Tratamento B	c_i	d_i	$n_{2i}=c_i+d_i$
Total	$n_{i1}=a_i+c_i$	$n_{i2}=b_i+d_i$	N_i

Com $N_i=n_{1i}+n_{2i}= n_{i1}+n_{i2}$

Para cada um dos estudos i , a razão das chances (OR) é dada por:

$$\widehat{OR}_i = \frac{a_i d_i}{b_i c_i}$$

Dado que a distribuição do logaritmo da OR é assintoticamente normal: a variância e os intervalos de confiança a 95% (IC95%) são calculados com base no logaritmo da OR.

Assim, a variância aproximada para o logaritmo da razão das chances é dada por:

$$var\{\log (\widehat{OR}_i)\} = 1/a_i + 1/b_i + 1/c_i + 1/d_i ;$$

e o intervalo de confiança a 95%: $\log (\widehat{OR}_i) \pm 1.96 \sqrt{var \{ \log (\widehat{OR}_i) \}}$

Para o modelo de efeitos fixos a estimativa global do tamanho do efeito foi calculada pelos métodos da Inversa da variância:

Método da inversa da variância

Considerando θ_i o tamanho do efeito, logaritmo da razão das chances, e o peso de cada um dos estudos igual a:

$$w_i = 1/\text{var}(\hat{\theta}_i)$$

O logaritmo do tamanho global do efeito é:

$$\hat{\theta}_{IV} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i \hat{\theta}_i}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

com variância:

$$\text{var}(\hat{\theta}_{IV}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

No presente método a estatística de heterogeneidade Q, Q de Cochrand, é dada por:

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (\hat{\theta}_i - \hat{\theta}_{IV})^2$$

Sob a hipótese nula, de que entre estudos não existem diferenças entre os tamanhos dos efeitos, Q segue uma distribuição χ^2 com k-1 graus de liberdade.

Para o modelo de efeitos aleatório a estimativa global do tamanho do efeito foi calculada utilizando o método de DerSimonian and Laird.

Método de DerSimonian and Laird

No modelo de efeitos aleatórios assume-se que os tamanhos dos efeitos, θ_i seguem uma distribuição normal $N(\theta, \tau^2)$, em que a estimativa de τ^2 é dada por:

$$\hat{\tau}^2 = \max \left[\frac{\{Q - (k-1)\}}{\left\{ \sum_{i=1}^k w_i - \frac{\sum_{i=1}^k w_i^2}{\sum_{i=1}^k w_i} \right\}}, 0 \right] \text{ onde } Q \text{ é a estatística associada ao teste de heterogeneidade,}$$

k o número de estudos e w_i os pesos calculados pelo inverso da variância

Assim, a estimativa do tamanho do efeitos global é dados por:

$$\hat{\theta}_{DL} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i^* \hat{\theta}_i}{\sum_{i=1}^k w_i^*}$$

E a variância por,

$$var(\hat{\theta}_{DL}) = 1 / \sum_{i=1}^k w_i^*$$

Onde $w_i^* = 1 / (var(\hat{\theta}_i) + \hat{\tau}^2)$ e $\hat{\theta}_i$ é o logaritmo da razão das chances de cada estudo.

Intervalo de confiança 100(1- α)%

O intervalo de confiança para o tamanho do efeito global, $\hat{\theta}$, log OR, é:

$$\hat{\theta} \pm \sqrt{var(\hat{\theta})} \Phi^{-1}(1 - \alpha/2)$$

Nos modelos de efeitos fixos, os estudos com amostras de maior dimensão têm um maior peso na estimativa do tamanho do efeito global e, os intervalos de confiança (IC) para as estimativas dos tamanhos do efeito são mais estreitos que no modelo de efeitos aleatórios. Estes últimos apresentam IC mais largos e um peso mais homogêneo entre estudos.

Relativamente às estatísticas de heterogeneidade:

O Q de Cochran, estatística que permite testar se existe heterogeneidade entre estudos, é sensível à dimensão da amostra, um pequeno número de estudos com alguma variabilidade entre estudos pode ainda assim dar origem a um valor-p não significativo.

O I^2 de Higgin é a percentagem de variância atribuída à heterogeneidade e é calculada do seguinte modo:

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) * 100\%$$

onde Q é a estatística de heterogeneidade de Cochran e df (*degrees of freedom*) os graus de liberdade. I^2 toma valores entre 0% e 100%. Valor zero indica ausência de heterogeneidade. Valores elevados são indicadores de heterogeneidade. Valores entre 25% e 50% indicam baixa heterogeneidade, entre 50-75% heterogeneidade moderada e, 75% ou mais heterogeneidade elevada. [3]. Em casos de heterogeneidade elevada é importante verificar quais os motivos que estão na sua origem. Para isso, podem utilizar-se a análise de subgrupos ou a meta-regressão.

2.2.5. Meta-regressão

A meta-regressão é utilizada para verificar que características, presentes nos estudos empregues na síntese da informação, permitem explicar a heterogeneidade possivelmente existente entre estudos. A variável dependente é o tamanho do efeito e as covariáveis são as características presentes nos estudos, por exemplo: proporção de homens, duração dos estudos, número de terapêuticas, etc.

O modelo de regressão com efeitos fixos é uma extensão do modelo de efeitos fixos descrito anteriormente substituindo θ pelo preditor linear $x_i\beta$ ou seja:

$$Y_i = x_i\beta + \epsilon_i \quad \text{onde} \quad \epsilon_i \sim N(0, \sigma_i^2).$$

onde β é um vector coluna com m de coeficientes e x_i um vector linha com m valores de covariáveis no estudo i .

O modelo de meta-regressão para efeitos aleatório considera uma heterogeneidade residual, heterogeneidade entre estudos que não é explicada pelas covariáveis, assumindo que o verdadeiro efeito segue uma distribuição normal em torno do preditor linear:

$$Y_i | \theta_i \sim N(\theta_i, \sigma_i^2) \quad \text{onde} \quad \theta_i \sim N(x_i\beta, \tau^2).$$

Então,

$$Y_i = x_i\beta + \mu_i + \epsilon_i \quad \text{onde} \quad \mu_i \sim N(0, \tau^2) \text{ e } \epsilon_i \sim N(0, \sigma_i^2)$$

Nos modelos de meta-regressão com efeitos aleatórios para determinar a proporção da variância explicada pelas covariáveis é utilizado o índice $R_{ajustado}^2$ calculado pelo quociente da estimativa da variância entre estudos do modelo com covariáveis, $\hat{\tau}_{cov}^2$, e a variância total entre estudos (modelo nulo), $\hat{\tau}_{tot}^2$.

$$R_{ajustado}^2 = \frac{\hat{\tau}_{cov}^2}{\hat{\tau}_{tot}^2}$$

Se as covariáveis utilizadas no modelo de meta-regressão explicarem menos a heterogeneidade do que esperado por hipótese o índice $R_{ajustado}^2$ assume valores negativos.

Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC

Tal como nos modelos de regressão o número de covariáveis é limitado pelo número de indivíduos em estudo, na meta-regressão o número de covariáveis a incluir está limitado ao número de estudos considerados na meta-análise. Idealmente deve ser utilizada 1 covariável por cada 10 estudos.[2] Assim, para a utilização de um máximo de 3 covariáveis o número de estudos deveria ser superior as 30.

Para a análise por meta-regressão foram consideradas como covariáveis a duração do estudo, a proporção de homens relativa à mulheres presentes no estudo, a idade, a proporção de fumadores e a média da percentagem de volume expiratório forçado por segundo (%VEF₁) no início do estudo.

2.2.6. Viés de Publicação

Na fase de revisão sistemática são estabelecidos um conjunto de critérios de inclusão e exclusão para seleção dos estudos que posteriormente integram a meta-análise e, ambiciona-se que a revisão sistemática seja exaustiva de tal modo que sejam incluídos todos os estudos e se verifiquem os critérios previamente estabelecidos. No entanto, o viés de publicação dos estudos (estudos com amostras de maior dimensão ou com resultados estatisticamente significativos têm maior probabilidade de publicação [2]), e outros viéses como o custo de acesso a estudos publicados, o idioma e a disponibilidade de acesso a estudos de resultados não publicados, podem dar origem a amostras de estudos que produzem resultados enviesados.

O teste ideal que permite verificar a existência do viés de publicação compara o tamanho do efeito global obtido numa amostra de estudos publicados, com o obtido efeito numa amostra de estudos não publicados no entanto, o acesso aos estudos não publicados é limitado o que não permite a real análise do viés de publicação.

Uma vez que não é possível garantir que a uma amostra não foi sujeita a qualquer viés foram desenvolvidos métodos que têm por objectivo identificar e quantificar o possível impacto de viés na meta-análise realizada, em particular o viés de publicação.

Neste estudo para verificar a existência de viés de publicação foi utilizado o gráfico de funil, “funnel plot” e o teste de hipóteses de Harbord. Foi também utilizada a análise gráfica “trim and fill” para quantificar o impacto do viés de publicação no tamanho do efeito obtido.

O gráfico de funil, o teste de hipóteses e o método “trim and fill” assentam sobre o mesmo pressuposto: os estudos de amostras de grande dimensão, independentemente da sua significância estatística, têm maior probabilidade de ser publicados do que os estudos de média a pequena dimensão. Assim, espera-se que o viés aumente à medida que a amostra de estudos diminua. Estes métodos permitem verificar se existe alguma relação entre o tamanho da amostra e o tamanho do efeito e se for encontrada alguma relação é devida à falta de estudos na amostra.

O gráfico de funil tem por objectivo identificar a existência ou não do viés de publicação. Semelhante a um gráfico de dispersão, representa no eixo das ordenadas o erro padrão e no eixo das abcissas o valor do tamanho do efeito de cada um dos estudos e, numa recta vertical, representa também o valor estimado do tamanho do efeito global. Com eixo da ordenadas a cruzar o eixo das abcissas no maior valor do erro padrão, consideram-se representados na base do gráfico os estudos de menor dimensão (e com maior variabilidade) e no topo do gráfico os estudos de maior dimensão (com menor variabilidade). Na ausência de viés de publicação espera-se encontrar simetria em torno da recta do valor estimado para o tamanho do efeito global, com maior dispersão de estudos na base do gráfico e menor dispersão dos estudos no topo do gráfico, sendo assim representado um funil invertido. Em caso de existência de viés de publicação, encontra-se simetria no topo de gráfico, alguma simetria no meio e ausência de simetria devida à falta de estudos na base do gráfico.

Note-se que a assimetria pode não ser exclusiva da existência de viés de publicação. Pode dever-se a estudos de menor qualidade metodológica que dão origem a resultados enviesados, à existência de verdadeira heterogeneidade entre estudos ou até mesmo assimetria por acaso.

Dado que a interpretação da simetria apresentada no gráfico de funil é bastante subjectiva foram propostos testes estatísticos para quantificar a relação entre o tamanho do efeito e a dimensão dos estudos. O teste de regressão linear de Egger et al.(1997)[27], apesar de ser utilizado por diversos autores, apresenta alguns problemas estatísticos quando os estudos apresentam valores elevados do tamanho do efeito, grande heterogeneidade entre estudos, estudos com poucos eventos ou, quando todos os estudos incluídos na análise são de dimensão semelhante. Como alternativa pode ser utilizado o teste de Harbor [28]. Este teste é uma versão modificada do teste de Egger mais direccionado a dados de resposta binária. Baseia-se na componente estatística do teste de scores, ou seja, o score eficiente Z e a

variância, V , do score (informação de Fisher). Z é a primeira derivada e V é menos a segunda derivada do logaritmo da verosimilhança do logaritmo da razão das chances, θ , avaliada em $\theta=0$. O valor da ordenada na origem da regressão de Z/\sqrt{V} em \sqrt{V} é utilizada como medida da magnitude do efeito dos estudos de pequena dimensão, com um teste t bilateral com hipótese nula de ordenada na origem igual a zero, isto é, não existe efeito dos estudos de pequena dimensão. Este apresenta baixo poder estatístico em meta-análises com amostras inferiores a 10 estudos.

Para além da avaliação da presença de viés de publicação é importante quantificar o seu impacto na análise realizada e estimar o valor global do tamanho do efeito na ausência de viés de publicação. O método de Duval e Tweedie conhecido por “Trim and Fill”, utiliza um procedimento iterativo para estimar o valor do tamanho do efeito global sem viés de publicação, ao eliminar, no gráfico de funil, os estudos de pequena dimensão com valores de tamanho de efeito extremos e, acrescentar os estudos em falta de modo a obter a desejável simetria no gráfico de funil, imputando os valores em falta como imagem em espelho dos estudos existentes na análise. Dependendo do número de estudos imputados o impacto do viés de publicação pode ser classificado como trivial, moderado ou substancial. Sem qualquer alteração da estimativa do tamanho do efeito global pode considerar-se um viés trivial, uma pequena oscilação no valor global sem alteração de conclusão considera-se viés moderado e, quando o valor estimado é totalmente alterado então o viés é substancial. Este método é bastante dependente do pressuposto de que os estudos em falta são os estudos não publicados de pequena dimensão e a estimativa do valor global do efeito.

2.3. Comparação indireta

Os métodos de comparação indireta ou meta-análise em rede foram desenvolvidos essencialmente para comparação de terapêuticas para as quais não existe uma comparação direta, ou existem muito poucos estudos com esta comparação, mas existe comparação com uma outra terapêutica ou placebo. Apesar de não serem consensuais, estes métodos têm vindo a ser desenvolvidos, melhorados e aplicadas na comparação de diversas terapêuticas nos últimos anos.

De seguida são apresentados em síntese três dos principais métodos de comparação indireta de medicamentos.

2.3.1. Métodos de comparação indireta

Método de Bucher

Este método proposto por Bucher et al. em 1997 [11] permite a realização de comparações indiretas com dados discretos. Foi desenvolvido com a razão das chances (*odds ratio*- OR) como medida do efeito de tratamento para comparar indiretamente os tratamentos A versus C quando apenas existem as comparações diretas dos tratamentos A versus B e B versus C. Utiliza a meta-análise tradicional para calcular as médias ponderadas das medidas de efeitos individuais de cada um dos estudos que comparam A e B e dos estudos que comparam B e C dando origem a uma estimativa do efeito global OR_{AB} e OR_{BC} . A estimativa da comparação indireta de A versus C é dada pelo quociente de OR_{AB} com OR_{BC} . Este método tem como pressupostos que a eficácia relativa do tratamento é a mesma em todos os tratamentos incluídos na comparação indireta e, que existe independência entre ramos de comparação, isto é, o grupo de doentes dos EC que comparam os tratamentos A e B não são os mesmos doentes dos EC que comparam B e C. Devido aos seus pressupostos este método está limitado aos EC com apenas dois ramos de comparação e a comparação indireta de três tratamentos.



Figura 3 – Rede comparação método Bucher

Método de Lumely

Este método proposto por Thomas Lumley em 2002 também conhecido por meta-análise em rede permite a comparação indireta de dois medicamentos em situações onde a comparação indireta entre dois tratamentos pode ser obtida através de mais de um comparador comum. Por exemplo, pretende-se realizar a comparação indireta entre o tratamento A e o tratamento B e existem ensaios clínicos com as comparações do tratamento A versus um tratamento C, do tratamento A versus um tratamento D e dos tratamentos B versus C e B versus D. Este método

Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC

permite incorporar os resultados de ensaios em que o tratamento comum é C, bem como ensaios em que o comparador comum é D. Este método também permite que existam diferentes “caminhos” para obter a mesma comparação indireta. Considere-se o seguinte exemplo - ver figura 4 - em que se pretende comparar indiretamente os tratamentos A e E. Este método permite estimar a eficácia destes tratamentos seguindo diferentes caminhos: Comparação indireta de A e E pela comparação direta de A vs D e D vs E ou pela comparação indireta de A vs C por B e a comparação C vs E.

A possibilidade de existirem diferentes caminhos implica que diferentes pesos estão associados aos diferentes caminhos e podem dar origem a diferentes estimativas de tamanhos de efeitos globais para a mesma comparação indireta. O grau de concordância entre as estimativas do efeito obtidas através de diferentes caminhos, chamado de "incoerência" da rede, é considerada neste modelo e é incorporada no cálculo do intervalo de confiança de 95% (CI) para a estimativa indireta. Quando uma quantidade limitada de evidência direta está disponível para a comparação de dois tratamentos, a meta-análise em rede permite que a evidência direta possa ser incorporada no modelo.

Para as estimativas dos tamanhos dos efeitos, o método de Lumley utiliza modelos lineares mistos. [12]

O principal pressuposto, e também uma limitação deste método, é ser apenas aplicável a redes de comparação fechadas. Outras duas limitações deste método são a correlação e a sobreposição, isto é, o método de Lumley não permite o controlo (i) das correlações que possam existir entre diferentes estimativas do efeito quando são obtidas de um estudo com mais de dois ramos de comparação e, (ii) da sobreposição devida à possibilidade de existirem diferentes caminhos para estimar a mesma comparação, por exemplo para a comparação indireta de A versus E os caminhos A, B D,e E e A, B, C E ambos incluem os ramos A vs. B factor que não é controlado por este método.

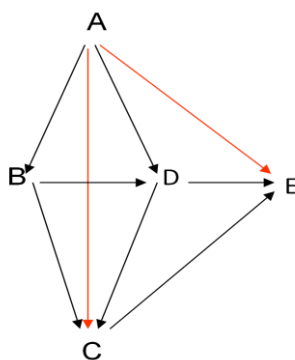


Figura 4 – Rede comparação método Lumley

Mixed Treatment Comparisons - MTC (Método de comparação mista de tratamentos)

O método MTC foi proposto por Lu e Ades em 2004 e tem vindo a ser desenvolvido e aplicado em diversos estudos nos últimos anos. [13, 14, 20]. Este método é uma generalização das comparações indiretas de dois tratamentos para comparações múltiplas de tratamentos. Permite a comparação indireta de pelo menos dois tratamentos para os quais não existe qualquer comparação, permite reforçar a inferência sobre a eficácia relativa de dois tratamentos, incluindo ambas as comparações diretas e indiretas e, a inferência simultânea de múltiplos tratamentos, a fim de, por exemplo, seleccionar um melhor tratamento. Este método permite a inclusão de ensaios clínicos com mais de dois ramos de comparação e não obriga a que a rede de tratamentos seja fechada [13]. Assim, perante uma rede de estudos como a apresentada na Figura 5 é possível determinar qual o melhor tratamento e estimar o tamanho do efeito de todos os pares de tratamentos: AB, AC, AD, AE, BC, BD, BE, CD, CE e DE incorporando a informação das comparações diretas obtida nos ensaios clínicos. O modelo estatístico subjacente a esta metodologia é um modelo bayesiano hierárquico.

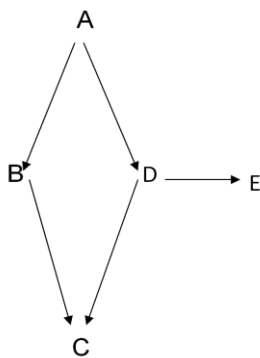


Figura 5 – Rede comparação método MTC

Considerando as vantagens e desvantagens dos diferentes métodos de comparação indireta e a sua aplicabilidade no contexto da comparação e seleção do melhor tratamento, neste trabalho foi aplicado o método MTC.

2.4. Modelo MTC

Neste estudo, para a comparação dos tratamentos da DPOC, foi utilizado como tamanho do efeito o logaritmo da razão das chances (LOR). O modelo MTC aplicado foi o modelo bayesiano hierárquico proposto por Lu e Ades (2006) [14].

Neste modelo são considerados dois pressupostos: semelhança e consistência. Semelhança, porque as covariáveis que actuam como modificadoras do tamanho do efeito devem ser semelhantes entre os EC e consistência, porque quando se combina evidência indireta com evidência direta esta deve ser consistente. [18]

2.4.1. Estrutura do modelo

Nesta secção, considera-se que N é o número de ensaios clínicos controlados e aleatorizados e K o número de tratamentos a serem comparados nesses ensaios clínicos. No ensaio clínico i , r_{ik} representa o número de eventos ocorridos no tratamento k com n_{ik} observações e com probabilidade p_{ik} de ocorrência de um evento. Então r_{ik} segue uma distribuição binomial de parâmetros n_{ik} e p_{ik} , $r_{ik} \sim \text{Binomial}(n_{ik}, p_{ik})$, $i=1, \dots, N$ e $k=1, \dots, K$.

Então, assumindo (i) independência entre estudos, (ii) entre tratamentos em cada estudo, (iii) e o pressuposto de consistência, o modelo bayesiano hierárquico vem dado por:

Primeiro nível:

Função de verosimilhança de $L(p_{ik}|r_{ik}) = \prod_{i=1}^N \prod_{k=1}^{T_i} \binom{n_{ik}}{r_{ik}} p_{ik}^{r_{ik}} (1 - p_{ik})^{n_{ik}-r_{ik}}$, em que T_i representa o conjunto de tratamentos comparados no ensaio clínico i .

Com,

$$p_{ik} = g^{-1}(\mu_i + X_{ik} \delta_{ibk}), i=1, \dots, N$$

Onde, $g(\cdot)$ é a função de ligação que representa a escala de medida do tamanho do efeito. Uma vez que o tamanho do efeito a considerar para comparação dos tratamentos é o logaritmo da razão das chances, foi utilizada como função de ligação a função *logit*: $g(t)=\log(t/(1-t))$; μ_i , é o logaritmo da chance (*Odds*) de ocorrência do evento no tratamento base, b , no ensaio clínico i ;

δ_{ibk} é o logaritmo da razão das chances de ocorrência de evento (LOR) no ensaio clínico i do tratamento k relativamente ao tratamento base, e

$$X_{ik} = \begin{cases} 0, & k = b \\ 1, & k > b \end{cases}$$

Assim,

$$\text{logit}(p_{ik}) = \begin{cases} \mu_{ib} & k = b \\ \mu_{ib} + \delta_{ibk} & k > b \end{cases}$$

Onde, “ $k > b$ ” indica que o tratamento k é alfabeticamente posterior a b .

Consideremos, por exemplo, 4 tratamentos: A, B, C e D, sendo o tratamento A o tratamento base ou de referência, e os tamanhos dos efeitos de B, C e D relativamente ao tratamento A: d_{AB} , d_{AC} e d_{AD} , os parâmetros básicos. Sob o pressuposto de consistência do modelo MTC os restantes contrastes, definidos como parâmetros funcionais, podem ser expressos em função dos parâmetros base:

$$d_{BC} = d_{AC} - d_{AB};$$

$$d_{BD} = d_{AD} - d_{AB};$$

$$d_{CD} = d_{AD} - d_{AC};$$

Genericamente, representando d_b como o vector de $K-1$ parâmetros básicos, o vector de M parâmetros funcionais é dado por: $d_f = Fd_b$, em que F é a matriz de contrastes de dimensão $M \times (K - 1)$.

Se considerarmos o modelo de efeitos aleatórios, definem-se V_b e V_f as correspondentes matrizes de covariâncias. Em que $V_f = FV_bF^T$.

Assim, o vector dos parâmetros correspondentes a todas as comparações possíveis nos N ensaios clínicos é dado por: $d = (d_b^T, d_f^T)^T$ e a respectiva matriz de variâncias-covariâncias V é dada por:

$$V = \begin{pmatrix} V_b & V_bF^T \\ FV_b^T & V_f \end{pmatrix}$$

Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC

Considerando o exemplo anterior da comparação dos 4 tratamentos: A, B, C e D, em que A é o tratamento base ou de referência:

O vector de parâmetros base é dado por:

$$d_b = (d_{AB}, d_{AC}, d_{AD})^T$$

O vector de parâmetros funcionais:

$$d_f = F d_b = \begin{pmatrix} -1 & 1 & 0 \\ -1 & 0 & 1 \\ 0 & -1 & 1 \end{pmatrix} d_b = (d_{BC}, d_{BD}, d_{CD})^T$$

E, considerando que $\text{cov}(d_{AB}, d_{AB}) = \text{var}(d_{AB}) = \sigma_1^2$, $\text{cov}(d_{AC}, d_{AC}) = \sigma_2^2$, $\text{cov}(d_{AD}, d_{AD}) = \sigma_3^2$ e $\text{corr}(d_{AB}, d_{AC}) = \rho_{12}$, $\text{corr}(d_{AB}, d_{AD}) = \rho_{13}$ e a $\text{corr}(d_{AC}, d_{AD}) = \rho_{23}$, a matriz de covariâncias dos parâmetros base é dada por:

$$V_b = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \rho_{12}\sigma_1\sigma_2 & \rho_{13}\sigma_1\sigma_3 \\ \rho_{12}\sigma_1\sigma_2 & \sigma_2^2 & \rho_{23}\sigma_2\sigma_3 \\ \rho_{13}\sigma_1\sigma_3 & \rho_{23}\sigma_2\sigma_3 & \sigma_3^2 \end{pmatrix}$$

E a matriz de covariâncias, V_f , dos parâmetros funcionais é dada por:

$$V_f = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 + \sigma_2^2 - 2\rho_{12}\sigma_1\sigma_2 & \sigma_1^2 - \rho_{12}\sigma_1\sigma_2 - \rho_{13}\sigma_1\sigma_3 + \rho_{23}\sigma_2\sigma_3 & \rho_{12}\sigma_1\sigma_2 - \rho_{13}\sigma_1\sigma_3 - \sigma_2^2 + \rho_{23}\sigma_2\sigma_3 \\ * & \sigma_1^2 + \sigma_3^2 - 2\rho_{13}\sigma_1\sigma_3 & \rho_{12}\sigma_1\sigma_2 - \rho_{13}\sigma_1\sigma_3 - \rho_{23}\sigma_2\sigma_3 + \sigma_3^2 \\ * & * & \sigma_2^2 + \sigma_3^2 - 2\rho_{23}\sigma_2\sigma_3 \end{pmatrix}$$

Segundo nível: $f(\delta_{ibk} | d_b, V_b), i = 1, \dots, N, k \in T_{(i)}$,

Onde $T_{(i)} = T_i \setminus \{b\}$ representa o conjunto de tratamentos, do ensaio clínico i excluindo o tratamento base, b ; d_b é o vector de parâmetros básicos e V_b a matriz de covariâncias dos parâmetros básicos.

No segundo nível do modelo hierárquico a função densidade de probabilidade condicional $f(\cdot)$ é geralmente considerada como provindo de uma distribuição normal multivariada de dimensão $\#T_{(i)}$.

Assim, tendo em conta o exemplo apresentado anteriormente, o efeito aleatório δ_{iAB} segue uma distribuição normal com valor médio d_{AB} e variância σ_1^2 enquanto o efeito δ_{iBC} segue uma distribuição normal de valor médio $d_{AC} - d_{AB}$ e variância $\sigma_1^2 + \sigma_2^2 - 2\rho_{12}\sigma_1\sigma_2$. Isto fornece a

Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC

estrutura de covariâncias necessária para descrever ensaios com mais de dois ramos de comparação. Por exemplo, se num ensaio clínico i são considerados três ramos (tratamento base A e os tratamentos C e D) os seu efeitos aleatórios δ_{iAC} e δ_{iAD} seguem uma distribuição normal bivariada:

$$\begin{pmatrix} \delta_{iAC} \\ \delta_{iAD} \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} d_{AC} \\ d_{AD} \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma_2^2 & \rho_{23}\sigma_2\sigma_3 \\ \rho_{23}\sigma_2\sigma_3 & \sigma_3^2 \end{pmatrix} \right) \quad (a)$$

Quando se considera $\sigma_{bk}^2 = 0$ obtém-se o modelo de efeitos fixos e o segundo nível do modelo hierárquico é ignorado.

Neste estudo, no modelo de efeitos aleatórios foram consideradas variâncias homogêneas e a correlação igual a 1/2. Então $\sigma_{ibk}^2 = \sigma^2$ e $\rho = 1/2$. Nestes modelos foi também tida em conta a estrutura de correlação subjacente aos estudos com mais de 2 ramos de comparação. Assim para os efeitos aleatórios as distribuições normais multivariadas são decompostas em distribuições condicionais normais univariadas[19]

Assim, seguindo o exemplo anterior, para distribuição indicada em (a), considerando as variâncias homogêneas e correlação igual a 1/2,

Se

$$\begin{pmatrix} \delta_{iAC} \\ \delta_{iAD} \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} d_{AC} \\ d_{AD} \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma^2 & \frac{\sigma^2}{2} \\ \frac{\sigma^2}{2} & \sigma^2 \end{pmatrix} \right)$$

então,

$$\delta_{iAC} \sim N(d_{AC}, \sigma^2) \text{ e } \delta_{iAD} | \delta_{iAC} \sim N(d_{AD} + \frac{1}{2}(\delta_{iAC} - d_{AC}), \frac{3}{4}\sigma^2)$$

Genericamente, considerando x_i com $i=1, \dots, p$ o vector dos efeitos aleatórios com distribuição normal multivariada:

$$\begin{pmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_p \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} \mu_1 \\ \vdots \\ \mu_p \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma^2 & \frac{\sigma^2}{2} & \dots & \frac{\sigma^2}{2} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\sigma^2}{2} & \frac{\sigma^2}{2} & \dots & \sigma^2 \end{pmatrix} \right)$$

As distribuições condicionais são dadas por:

$$x_i | \begin{pmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_{i-1} \end{pmatrix} \sim N \left(\mu_i + \frac{1}{i} \sum_{j=1}^{i-1} (x_j - \mu_j), \frac{(i+1)}{2i} \sigma^2 \right)$$

Terceiro nível:

Definição das distribuições *a priori* dos parâmetros base, d_{bk} , $k > b$; do parâmetro μ_{ib} e, sob o pressuposto de homogeneidade de variância, do parâmetro σ .

Dada a falta de informação externa sobre estes parâmetros foram consideradas distribuições *a priori* não informativas para cada um dos parâmetros.

Assim, Para os $k-1$ parâmetros base são consideradas as distribuições *a priori* :

$$d_{bk} \sim N(0, 10000), k > b$$

Para os N efeitos relativos ao tratamento base em cada ensaio clínico foram consideradas as distribuições *a priori*:

$$\mu_{ib} \sim N(0, 10000), i=1, \dots, N$$

E para σ igualmente uma *priori* vaga:

$$\sigma \sim \text{Uniforme}(0, 2)$$

2.4.2. Código para WinBugs

O modelo MTC foi implementado e os seus resultados analisados no programa WinBugs 14 .

Para definição, em WinBugs, na estrutura de dados são consideradas as seguintes constantes:

NS = número de estudos;

NT= número de tratamentos;

M= número máximo de ramos de comparação de tratamentos nos estudos incluídos na amostra

Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC

Cada um dos tratamentos foi codificado de 1 a NT. Sendo codificados com numeração mais baixa os tratamentos base ou de referência.

Cada linha na matriz de dados corresponde a um estudo e, para cada um deles foi descrita a seguinte informação:

- $r[.,z]$ = número de doentes com pelo menos uma exacerbação no ramo de comparação z , $z=1, \dots, M$
- $n[., z]$ = número total de doentes aleatorizados no ramo de comparação z , $z=1, \dots, M$
- $t[.,k]$ = número do tratamento no ramo de comparação z , $z=1, \dots, M$
- $na[.]$ = número máximo de tratamentos no estudo i , $i=1, \dots, NT$

De seguida são apresentados os códigos utilizados quando considerados modelos de efeitos fixos e modelos de efeitos aleatórios.

Modelo efeitos fixos:

```
model{
for(i in 1:NS){
  for (k in 1:na[i]) {
    r[i,k] ~ dbin(p[i,t[i,k]],n[i,k]) # Verosimilhança
    logit(p[i,t[i,k]])<-mu[i] + delta[i,t[i,k]] # Função de ligação
  }
  delta[i,t[i,1]]<-0 # Definição do tratamento base

  for (k in 2:na[i]) {
    delta[i,t[i,k]] <- d[t[i,k]] - d[t[i,1]] # efeito fixo
  }

for(i in 1:NS){ mu[i] ~ dnorm(0,.0001)} #priori para os NS efeitos relativos
ao tratamento base

d[1]<-0
for (k in 2:NT){d[k] ~ dnorm(0,.0001) } # prioris para parâmetros básicos

# Razão das chances para todas as comparações possíveis 2 a 2
for (c in 1:(NT-1))
  { for (k in (c+1):NT)
    { lor[c,k] <- d[k] - d[c]
      log(or[c,k]) <- lor[c,k]
    }
  }
}
```

Modelo efeitos aleatórios:

```
model{
for(i in 1:NS){
  w[i,1] <-0
```

```

delta[i,t[i,1]]<-0
mu[i] ~ dnorm(0,.0001) # priori para os NS efeitos relativos
                        # ao tratamento base

for (k in 1:na[i]) {
  r[i,k] ~ dbin(p[i,t[i,k]],n[i,k]) # verosimilhança
  logit(p[i,t[i,k]])<-mu[i] + delta[i,t[i,k]] # função de ligação
  for (k in 2:na[i]) {
    delta[i,t[i,k]] ~ dnorm(md[i,t[i,k]],taud[i,t[i,k]]) # efeito aleatório: distribuição do
                                                         # LOR de cada estudo
    md[i,t[i,k]] <- d[t[i,k]] - d[t[i,1]] + sw[i,k] # valor médio da distribuição do LOR
    taud[i,t[i,k]] <- tau *2*(k-1)/k # precisão da distribuição do LOR

    w[i,k] <- (delta[i,t[i,k]] - d[t[i,k]] + d[t[i,1]]) # ajustamento de estudos com
    sw[i,k] <-sum(w[i,1:k-1])/(k-1) # múltiplos ramos de tratamento
  }
}

d[1]<-0
for (k in 2:NT){d[k] ~ dnorm(0,.0001) } # prioris para parâmetros básicos

sd~dunif(0,2) # priori para desvio padrão do efeito
              # aleatório
tau<-1/pow(sd,2) # precisão

# Razão das chances para todas as comparações possíveis 2 a 2
for (c in 1:(NT-1))
  { for (k in (c+1):NT)
    { lor[c,k] <- d[k] - d[c]
      log(or[c,k]) <- lor[c,k]
    }
  }
}

```

Para ambos os modelos foram consideradas duas cadeias com valores iniciais distintos. Para o modelos de efeitos fixos foram realizadas 120 mil simulações , foi considerado um período de aquecimento (*burn-in*) de 20 mil simulações e um desfasamento (*lag*) igual a 10. E para o modelo de efeitos aleatórios foram realizadas 420 mil simulações , foi considerado um período de aquecimento (*burn-in*) de 20 mil simulações e um desfasamento (*lag*) igual a 40.

2.4.3. Convergência do modelo

Para avaliação da convergência do modelo foi aplicado o método de Gelman and Rubin [29]. Este é um método que se baseia na análise de variância de sequências multiplas de cadeias, simuladas a partir de uma variedade de pontos iniciais dispersos. Para avaliação da convergência utiliza o factor de redução da escala \hat{R} . Quando a convergência é alcançada e a dimensão dos dados gerados é grande, então $\hat{R} \rightarrow 1$.

A avaliação de convergência foi feita para os seguintes parâmetros: d - parâmetros básicos do modelo, μ - efeito baseline de cada estudo, OR - razão das chances e, nos modelos de efeitos aleatórios para o parâmetro - sd .

2.4.4. Comparação de Modelos

A comparação entre modelos de efeitos fixos e modelos de efeitos aleatórios foi feita pelo DIC - *Deviance Information Criterion*.

$$DIC = \bar{D} + pD$$

Onde \bar{D} é o valor médio *a posteriori* de 2 vezes o logaritmo da verosimilhança e pD , o número efectivo de parâmetros.

Segundo este critério o melhor modelo é o que apresenta o menor valor do DIC.

2.5. Software utilizado

A análise de resultados que tiveram por base os métodos tradicionais da meta-análise: comparações diretas de tratamentos, meta-regressão e análise do viés de publicação foi realizada com apoio do *software* Stata10.1 e, para implementação e análise dos resultados do modelo MTC foi utilizado o programa WinBUGS14.

3. Resultados

3.1. Revisão sistemática

3.1.1. Seleção dos estudos

Após a pesquisa exaustiva de artigos, por palavras-chave, nas bases de dados indicadas na secção 2.1 deste documento e, da leitura dos seus resumos, foram seleccionados 55 artigos referentes a ensaios clínicos controlados e aleatorizados com dois ou mais ramos de comparação. A leitura integral dos 55 artigos seleccionados levou à exclusão de 29 estudos, por não verificarem todos os critérios de inclusão estabelecidos inicialmente ficando a amostra inicial reduzida a 26 estudos.

Como referido na secção da introdução, a DPOC é caracterizada pela ocorrência de exacerbações e, os tratamentos que se pretendem comparar neste estudo, têm por objectivo diminuir a sua frequência e severidade. Quanto maior o tempo de seguimento de um doente com DPOC, que tenha iniciado um determinado tratamento, melhor é a caracterização do efeito do tratamento. Assim, dada a importância que a duração dos estudos pode ter na determinação do número de exacerbações e no número de doentes com pelo menos uma exacerbação, foram apenas considerados estudos com períodos de duração de 12, 24 e 52 semanas. Numa primeira análise pretende-se analisar os resultados obtidos para o conjunto de estudos seleccionados, independentemente da sua duração e, numa segunda fase pretende-se analisar os subgrupos de estudos segundo a duração dos mesmos. Deste modo, foram excluídos da base inicial 9 estudos com duração diferente de 12, 24 e 52 semanas (Figura 6).

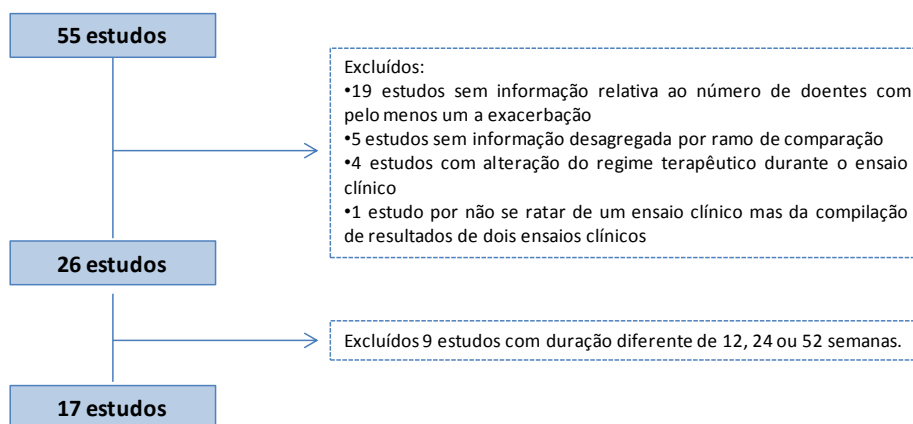


Figura 6 – Critérios de seleção dos estudos na fase da revisão sistemática

Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC

A base final é então constituída por 17 ensaios clínicos controlados e aleatorizados com 2 ou mais ramos de comparação e publicados entre Janeiro 1998 e Agosto 2010.

Esta base reúne informação relativa (i) aos estudos: nome do primeiro autor do estudo, ano de publicação, nome da revista onde foi publicado o estudo, duração do estudo em semanas; (ii) à caracterização dos doentes: número de doentes em estudo, número de homens, a média de idades, número de fumadores no início do estudo, a média da percentagem do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1) e o número de doentes que tiveram pelo menos uma exacerbação; (iii) aos tratamentos: o nome do fármaco e dosagem.

3.1.2. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos seleccionados

Para a avaliação da qualidade dos 17 estudos seleccionados foram aplicados os 6 critérios adaptados dos critérios propostos por Chalmers et al., descritos na secção 2.1.1.. Nenhum dos artigos avaliados foi excluído da análise após esta avaliação. A classificação individual de cada um dos estudos foi superior ou igual a 15 pontos. (Tabela 8 do Anexo 1.1)

3.1.3. Caracterização da amostra global

Os 17 estudos seleccionados incluem estudos com um mínimo de 30 doentes e um máximo de 1829 doentes; com média de idades entre os 62 e os 68 anos, proporções de homens entre os 50% e os 98%, médias de $\%VEF_1$ entre 35.6% e 59% e as proporções de fumadores a variar entre 29% e 93%.

Estes estudos são ensaios clínicos com dois ($n=13$), três ($n=2$) e quatro ($n=2$) ramos de comparação de medicamentos. No total existe informação relativa a 10 medicamentos: Tiotrópio 18 μg (Tio), Formoterol 12 $\mu\text{g}/\text{dose}$ (For), Fluticasona 500 $\mu\text{g}/\text{dose}$ (Flu), Salmeterol 42 $\mu\text{g}/\text{dose}$ (Sal42) e 50 $\mu\text{g}/\text{dose}$ (Sal50), Fluticasona 500 $\mu\text{g}/\text{dose}$ + Salmeterol 50 $\mu\text{g}/\text{dose}$ (Flu500+Sal50), Indacaterol 150 μg (Ind150), 300 μg (Ind300) e 600 μg (Ind600) e Placebo (Pla).

Quanto à duração dos estudos, 9 estudos têm duração de 12 semanas, 5 estudos a duração de 24 semanas e 3 estudos de 52 semanas. Os 9 estudos com 12 semanas de duração incluem 6 medicamentos, os 5 estudos com duração de 24 semanas incluem 4 medicamentos e os 3 estudos de 52 semanas incluem 8 medicamentos.

3.2. Comparação dos métodos e dos tratamentos para a DPOC

3.2.1 Redes de Comparação

O número de comparações existente, entre 10 tratamentos, nos 17 estudos seleccionados é apresentado na Figura 7. Verifica-se que com base nestes estudos é possível realizar 16 comparações diretas entre tratamentos. No entanto, apenas 5 das 16 das comparações pode incluir a informação de mais do que um estudo: Placebo vs. Fluticasona 500 (3 estudos), Placebo vs. Salmeterol 42 (3 estudos), Placebo vs. Salmeterol 50 (5 estudos), Placebo vs. Tiotrópio (6 estudos) e Tiotrópio 18 vs. Salmeterol 50 (3 estudos).

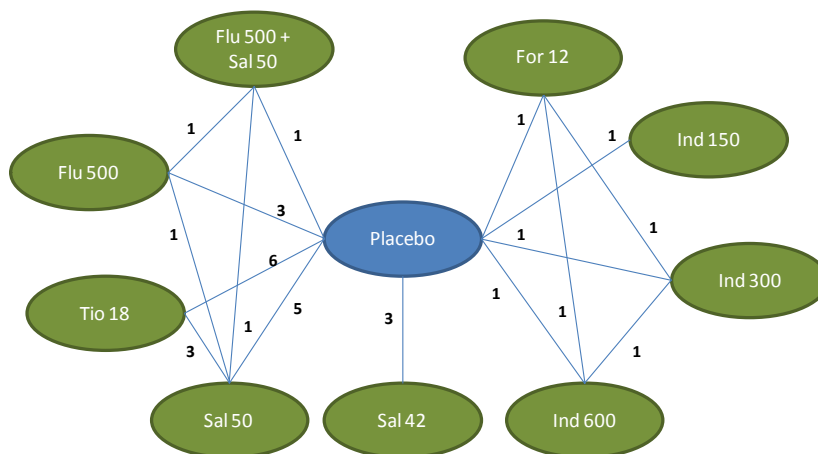


Figura 7 – Rede com comparações existente em 17 estudos com um total de 10 tratamentos. Duração dos estudos: 12, 24 e 52 semanas

Quando são considerados os 9 estudos, com 12 semanas de duração, e que incluem informação relativa a 6 medicamentos, verifica-se que existem 6 comparações diretas entre tratamentos (Figura 8). Apenas duas das comparações diretas podem ser feitas com base em mais do que um estudo: Placebo vs. Salmeterol 42 (3 estudos) e Placebo vs. Tiotrópio (2 estudos).

Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC

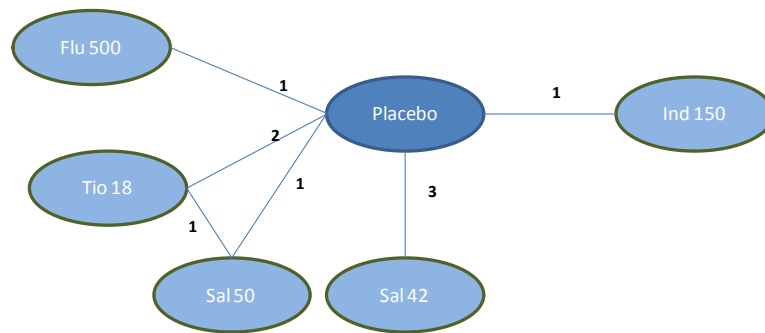


Figura 8 – Rede com comparações existente em 9 estudos com um total de 6 tratamentos. Duração dos estudos: 12 semanas

Na Figura 9 estão descritos os 4 tratamentos e as 4 comparações diretas, existentes nos 5 estudos com 24 semanas de duração. Apesar de um menor número de tratamentos nesta rede 3 das 4 comparações existentes é reportada em 2 ou mais estudos: Placebo vs. Salmeterol 50 (3 estudos) e Placebo vs. Tiotrópio (3 estudos) e Tiotrópio 18 vs. Salmeterol 50 (2 estudos).

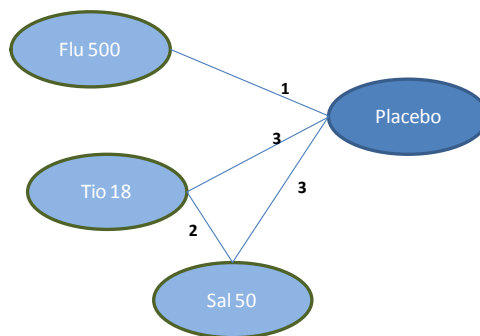


Figura 9 – Rede com comparações existentes em 5 estudos com um total de 4 tratamentos. Duração dos estudos: 24 semanas

Quando são considerados os 3 estudos, com 52 semanas de duração, e que incluem informação relativa a 8 medicamentos, verifica-se que existem 13 comparações diretas entre tratamentos no entanto, só existe um único estudo com cada comparação. Por este motivo, esta amostra não foi utilizada para estimar as razões das chances de todos os pares de tratamentos que a compõem.(Figura10)

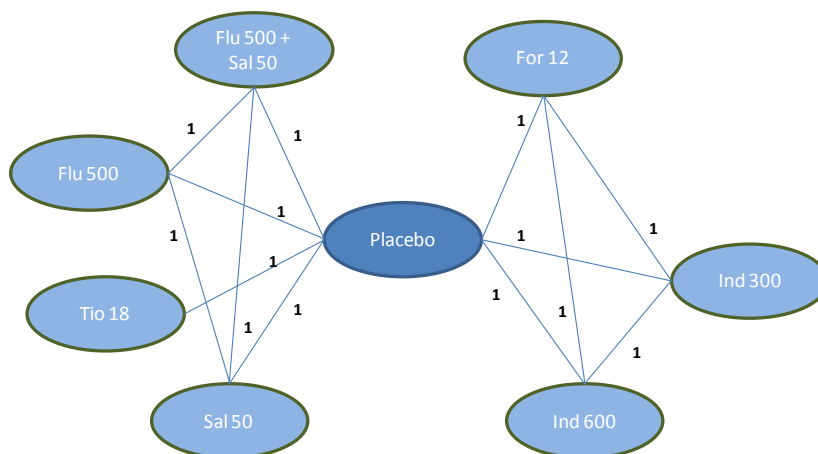


Figura 10 – Rede com comparações existentes em 3 estudos com um total de 8 tratamentos. Duração dos estudos: 52 semanas

3.2.2. Comparação dos resultados obtidos pelo métodos directo e pelo método MTC

Os resultados das comparações entre tratamentos, obtidas pelo método direto e pelo método indireto (MTC), para a amostra completa e, para as amostras de estudos com duração de 12 e 24 semanas, estão descritos nas Tabelas 2,3 e 4.

Na metodologia MTC, para a amostra total e para amostra de estudos com 12 semanas de duração o tratamento de referência foi o Placebo e na ausência deste foi considerado como referência o Tiotrópio 18. Na amostra de estudos com 24 semanas de duração foi apenas considerado o Placebo como tratamento de referência.

Quando se considerou a amostra completa, 17 estudos e 10 tratamentos, estimou-se pelo método MTC a razão das chances dos 45 pares possíveis de tratamentos. Pelo método das comparações diretas, utilizando o da inversa da variância, foram estimadas as razões das chances de 16 pares de tratamentos. Para amostra de estudos com duração de 12 semanas, 9 estudos e 6 tratamentos, estimou-se pelo método MTC a razão das chances dos 15 pares possíveis de tratamentos e, pelo método das comparações diretas foram estimadas as razões das chances dos 5 pares de tratamentos. Por último, para a amostra de estudos com a duração de 24 semanas, 5 estudo e 4 tratamentos, foram estimadas pelo método MTC as OR dos 6 pares possíveis de tratamentos e, pelo método das comparações diretas, foram estimadas as razões das chances de 4 pares de tratamentos.

Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC

Quando comparados os resultados obtidos por cada um dos métodos, tendo por base a amostra completa, verifica-se que não existem diferenças significativas para os valores estimados das OR para cada par de tratamentos. Apenas na comparação dos tratamentos Flu500 vs. Pla, o valor estimado da OR pelo método direto e modelo de efeitos aleatório (OR=0,67) difere dos valores estimados pelo modelo de efeitos fixos (OR=0,84) e para os modelos utilizados na comparação indireta (EF, OR=0,83; EA, OR=0,81). Isto pode dever-se ao facto de nas comparações diretas serem utilizados apenas 3 estudos em que um inclui apenas 30 doentes enquanto os restantes incluem mais de 200 doentes e, a dimensão dos estudos ser “pesada” de diferentes formas nos modelos de efeitos fixos e aleatórios. Nos primeiros modelos, os estudos com maior número de doentes têm maior influência no valor da estimativa global enquanto nos modelos de efeitos aleatórios procura-se que os estudos tenham igual peso independentemente da dimensão das suas amostras. (Tabela 2).

Tabela 2: resultados para amostra completa (17 estudos - 10 tratamentos)

	Comparação direta				Comparação indireta - MTC			
	Modelo Eeitos Fixos		Modelo Efeitos Aleatórios		Modelo efeitos fixos		Modleo de efeitos aleatórios	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	Intervalo Cred. 95%	OR	Intervalo Cred. 95%
Flu500 vs. For12					1,036	[0,7035; 1,469]	1,015	[0,614; 1,543]
Flu500 vs. Ind150					1,167	[0,5682; 2,16]	1,145	[0,52; 2,178]
Flu500 vs. Ind300					0,967	[0,6574; 1,367]	0,951	[0,5731; 1,444]
Flu500 vs. Ind600					1,129	[0,7631; 1,604]	1,107	[0,6658; 1,676]
Flu500 vs. Pla	0,840	[0,653; 1,080]	0,676	[0,361; 1,266]	0,828	[0,6547; 1,034]	0,811	[0,5947; 1,049]
Flu500 vs. Sal42					1,155	[0,7589; 1,684]	1,129	[0,6916; 1,702]
Flu500 vs. Sal50	1,079	[0,806; 1,444]	1,079	[0,806; 1,444]	1,050	[0,8197; 1,324]	1,045	[0,7684; 1,373]
Flu500 vs. Tio18					1,163	[0,897; 1,486]	1,169	[0,8483; 1,564]
Flu500+Sal50 vs. Flu500	0,961	[0,716; 1,291]	0,961	[0,716; 1,291]	1,016	[0,759; 1338]	1,034	[0,7188; 1,465]
Flu500+Sal50 vs. For12					1,044	[0,6966; 1,512]	1,037	[0,6157; 1,631]
Flu500+Sal50 vs. Ind150					1,175	[0,5598; 2,203]	1,169	[0,5194; 2,28]
Flu500+Sal50 vs. Ind300					0,974	[0,6481; 1,411]	0,971	[0,5723; 1,525]
Flu500+Sal50 vs. Ind600					1,137	[0,755; 1,652]	1,130	[0,6643; 1,773]
Flu500+Sal50 vs. Pla	0,878	[0,651; 1,184]	0,878	[0,651; 1,184]	0,834	[0,635; 1,078]	0,827	[0,5836; 1,126]
Flu500+Sal50 vs. Sal42					1,164	[0,7473; 1,732]	1,152	[0,6934; 1,819]
Flu500+Sal50 vs. Sal50	1,037	[0,772; 1,392]	1,037	[0,772; 1,392]	1,057	[0,8017; 1,368]	1,066	[0,755; 1,47]
Flu500+Sal50 vs. Tio18					1,172	[0,8741; 1,541]	1,195	[0,8244; 1,694]
For12 vs. Ind150					1,150	[0,5409; 2,197]	1,166	[0,5119; 2,308]
For12 vs. Ind300	0,935	[0,699; 1,250]	0,935	[0,699; 1,250]	0,944	[0,6984; 1,252]	0,952	[0,6458; 1,354]
For12 vs. Ind600	1,090	[0,809; 1,467]	1,090	[0,809; 1,467]	1,102	[0,8083; 1,469]	1,109	[0,752; 1,574]
For12 vs. Pla	0,810	[0,607; 1,080]	0,810	[0,607; 1,080]	0,816	[0,6048; 1,073]	0,825	[0,5626; 1,162]
For12 vs. Sal42					1,139	[0,7188; 1,705]	1,149	[0,6737; 1,831]
For12 vs. Sal50					1,037	[0,7413; 1,411]	1,068	[0,7033; 1,586]
For12 vs. Tio18					1,148	[0,8236; 1,543]	1,193	[0,7943; 1,759]
Ind150 vs. Pla	0,754	[0,405; 1,405]	0,754	[0,405; 1,405]	0,788	[0,3937; 1,401]	0,793	[0,3842; 1,452]

Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC

Ind150 vs. Tio18			1,107	[0,5484; 1,983]	1,146	[0,5474; 2,152]
Ind300 vs. Ind150			1,232	[0,5803; 2,326]	1,246	[0,5497; 2,457]
Ind300 vs. Pla	0,866	[0,651; 1,152]	0,866	[0,651; 1,152]	0,875	[0,6523; 1,148]
Ind300 vs. Tio18			1,229	[0,8883; 1,659]	1,275	[0,8453; 1,881]
Ind600 vs. Ind150			1,056	[0,5005; 1,997]	1,071	[0,4705; 2,136]
Ind600 vs. Ind300	0,858	[0,639; 1,153]	0,858	[0,639; 1,153]	0,867	[0,6362; 1,152]
Ind600 vs. Pla	0,743	[0,555; 0,995]	0,743	[0,555; 0,995]	0,750	[0,5524; 0,9889]
Ind600 vs. Tio18			1,054	[0,7586; 1,426]	1,095	[0,7252; 1,621]
Sal42 vs. Ind150			1,038	[0,4771; 1,985]	1,050	[0,4574; 2,082]
Sal42 vs. Ind300			0,861	[0,5477; 1,294]	0,870	[0,5106; 1,4]
Sal42 vs. Ind600			1,005	[0,6318; 1,517]	1,014	[0,5946; 1,622]
Sal42 vs. Pla	0,732	[0,528; 1,014]	0,732	[0,523; 1,025]	0,737	[0,5248; 1,008]
Sal42 vs. Tio18			1,036	[0,7204; 1,453]	1,072	[0,7172; 1,567]
Sal50 vs. Ind150			1,116	[0,5553; 2,025]	1,103	[0,5199; 2,05]
Sal50 vs. Ind300			0,925	[0,6624; 1,259]	0,915	[0,5935; 1,333]
Sal50 vs. Ind600			1,080	[0,768; 1,48]	1,066	[0,6871; 1,566]
Sal50 vs. Pla	0,794	[0,673; 0,936]	0,794	[0,673; 0,936]	0,792	[0,678; 0,9173]
Sal50 vs. Sal42			1,105	[0,7581; 1,553]	1,086	[0,7107; 1,585]
Sal50 vs. Tio18	1,137	[0,919; 1,408]	1,137	[0,919; 1,408]	1,112	[0,9368; 1,31]
Tio18 vs. Pla	0,721	[0,634; 0,820]	0,710	[0,614; 0,821]	0,715	[0,6287; 0,8098]

Ainda com base na amostra completa e nos resultados obtidos pelo método direto foi avaliada, aplicando os métodos tradicionais de meta-análise, a heterogeneidade possivelmente existente entre estudos.

Análise de heterogeneidade

Para as sub-amostras com mais de dois estudos, independentemente da sua duração, que permitiram a estimativa, pelo método direto, da razão das chances entre os tratamentos: Flu500 vs. Pla, Sal42 vs. Pla, Sal50 vs. Pla, Tio18 vs. Pla e Sal50 vs. Tio18 foi avaliada a questão da heterogeneidade entre estudos. Verificou-se que apenas para o grupo de estudos utilizado para comparação dos tratamentos Flu500 vs. Placebo a percentagem de variância atribuída à heterogeneidade foi moderada, $I^2 = 70,4\%$ e o valor-p do teste de heterogeneidade foi estatisticamente significativo, p-valor=0.034. Para os restantes grupos, os valores de I^2 foram inferiores a 15% e os valores-p, relativos ao teste de heterogeneidade, não foram significativos.

Para verificar que características, presentes nos estudos empregues na síntese da informação, podem explicar a heterogeneidade existente, foi utilizada um modelo de meta-regressão com efeitos aleatórios. Dado o número muito limitado de estudos, apenas 3, não foi possível considerar um modelo que incluísse mais dos que uma covariável. Foram considerados 5

Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC

modelos cada um com uma covariável diferente: proporção de homens, proporção de fumadores no início do estudo, idade média, média da %FEV₁ e a duração do estudo. Nenhuma das covariáveis se mostrou significativa na explicação da heterogeneidade existente entre os estudos. (Ver anexo 1.2). Os resultados destes modelos podem não ter qualquer significado estatístico pois apenas estão incluídos 3 estudos.

Os resultados obtidos, pelos diferentes modelos e métodos de comparação, com base na amostra de estudos com 12 semanas de duração, já não são tão consistentes como os obtidos anteriormente. As estimativas das OR obtidas pelo método direto são diferentes das obtidas pelo método indireto, sendo mais próximas as que incluem as comparações dos tratamentos feitas em 2 ou mais estudos. (Tabela 3)

Tabela 3: resultados para amostra de estudos com 12 semanas de duração (9 estudos - 6 tratamentos)

	Comparação direta				Comparação indireta - MTC			
	Modelo Efeitos Fixos		Modelo Efeitos Aleatórios		Modelo efeitos fixos		Modelo de efeitos aleatórios	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	Intervalo Cred. 95%	OR	Intervalo Cred. 95%
Flu500 vs. Ind150					0,157	[0,012; 0,628]	0,206	[0,001; 0,862]
Flu500 vs. Pla	0,092	[0,017; 0,510]	0,092	[0,017; 0,510]	0,112	[0,012; 0,413]	0,124	[0,009; 0,500]
Flu500 vs. Sal42					0,155	[0,014; 0,578]	0,180	[0,011; 0,738]
Flu500 vs. Sal50					0,162	[0,014; 0,632]	0,218	[0,012; 0,943]
Flu500 vs. Tio18					0,180	[0,017; 0,678]	0,235	[0,014; 0,942]
Ind150 vs. Pla	0,754	[0,405; 1,405]	0,754	[0,405; 1,405]	0,788	[0,392; 1,406]	0,874	[0,273; 2,052]
Ind150 vs. Tio18					1,272	[0,606; 2,374]	1,636	[0,421; 4,431]
Sal42 vs. Ind150					1,042	[0,480; 2,016]	1,185	[0,306; 3,141]
Sal42 vs. Pla	0,732	[0,528; 1,014]	0,732	[0,523; 1,025]	0,740	[0,526; 1,008]	0,764	[0,418; 1,299]
Sal42 vs. Tio18					1,194	[0,773; 1,749]	1,400	[0,595; 3,077]
Sal50 vs. Ind150					1,025	[0,431; 2,082]	1,113	[0,231; 2,996]
Sal50 vs. Pla	0,543	[0,223; 1,321]	0,543	[0,223; 1,321]	0,728	[0,439; 1,140]	0,712	[0,276; 1,386]
Sal50 vs. Sal42					1,011	[0,547; 1,730]	1,020	[0,315; 2,274]
Sal50 vs. Tio18	1,237	[0,742; 2,062]	1,237	[0,742; 2,062]	1,160	[0,724; 1,772]	1,229	[0,523; 2,402]
Tio18 vs. Pla	0,639	[0,492; 0,831]	0,622	[0,445; 0,868]	0,630	[0,486; 0,802]	0,605	[0,303; 0,975]

Apesar da amostra de estudos com 24 semanas de duração reunir informação relativa a apenas 5 estudos, os resultados obtidos pelos diferentes métodos e modelos são mais semelhantes que resultados obtidos com a amostra de estudos com 12 semanas de duração. Isto deve-se ao número reduzido de tratamentos comparados e ao maior número de estudos que suportam as comparações existentes na amostra. (Tabela 4)

Tabela 4: resultados para amostra de estudos com 24 semanas de duração (5 estudos - 4 tratamentos)

	Comparação direta				Comparação indireta - MTC			
	Modelo Eitos Fixos		Modelo Eitos Aleatórios		Modelo efeitos fixos		Modelo de efeitos aleatórios	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	Intervalo Cred. 95%	OR	Intervalo Cred. 95%
Flu500 vs. Pla	0,800	[0,488; 1,312]	0,800	[0,488; 1,312]	0,8267	[0,4856; 1,311]	0,8427	[0,4381; 1,456]
Flu500 vs. Sal50					1,03	[0,5793; 1,681]	1,073	[0,5208; 1,956]
Flu500 vs. Tio18					1,084	[0,6231; 1,754]	1,133	[0,5567; 2,056]
Sal50 vs. Pla	0,785	[0,640; 0,962]	0,785	[0,640; 0,962]	0,8102	[0,6666; 0,9766]	0,8047	[0,6019; 1,036]
Sal50 vs. Tio18	1,117	[0,884; 1,413]	1,117	[0,884; 1,413]	1,06	[0,8611; 1,291]	1,067	[0,7865; 1,421]
Tio18 vs. Pla	0,771	[0,662; 0,898]	0,771	[0,662; 0,898]	0,7673	[0,6584; 0,8882]	0,7613	[0,5835; 0,9539]

3.2.3. Comparação dos tratamentos para a DPOC

Porque, para além da comparação de resultados obtidos pelas diferentes metodologias (método direto vs. métodos indireto), se pretende a comparação simultânea do maior número de medicamentos, é necessário escolher quais as estimativas das razões de chances a considerar. Dado que o método MTC permite obter estimativas para um maior número de pares de medicamentos e reforça a inferência incluindo ambas as comparações diretas e indiretas optou-se pelos resultados obtidos por este modelo.

3.2.3.1. Comparação dos modelos MTC

Para comparação e escolha do melhor modelo MTC, entre o modelo de efeitos fixos ou de efeitos aleatórios, foi utilizado o critério DIC (*Deviance Information Criterion*). Segundo este critério o melhor modelo é o que apresenta o menor valor para o DIC. Assim, quer para a amostra completa quer para as amostras de estudos com duração de 12 e 24 semanas os modelos de efeitos fixos são melhores modelos (Tabela 5).

Tabela 5: Valores de DIC para os modelos MTC de efeitos fixos e aleatórios das amostras em estudo

Modelo	Amostra Completa			Amostra estudos com duração de 12 semanas			Amostra estudos com duração de 24 semanas		
	Bbar	pD	DIC	Bbar	pD	DIC	Bbar	pD	DIC
Efeitos Fixos	262,52	25,99	288,52	105,08	14,04	119,12	81,44	8,00	89,44
Efeitos Aleatórios	261,73	28,55	290,28	104,37	16,10	120,47	82,07	9,28	91,35

Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC

Pela análise das tabelas 2,3,4 que incluem os resultados obtidos pelo modelo de efeitos fixos do método MTC. Verifica-se que as estimativas das razões das chances dos pares de medicamentos comuns em todas as amostras são substancialmente diferentes na amostra de estudos com duração de 12 semanas com as obtidas nas restantes amostras. A única exceção é a comparação Sal50 vs Tio18.

Porque o número de estudos nestas amostras é reduzido não é possível concluir se as diferenças encontradas entre as estimativas são realmente devidas à duração dos estudos ou se à dimensão das amostras. Assim, para efeitos de comparações entre tratamentos, serão utilizadas as estimativas obtidas pela amostra completa, amostra que acaba por integrar um maior número de estudos, apesar de incorporar estudos com diferentes durações de tratamento.

Na comparação entre tratamento serão apenas considerados os medicamento com dosagens comercializada em Portugal. De acordo com a informação da base INFOMED[disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>] os medicamentos com autorização de introdução no mercado (AIM) são:

Tabela 6: Medicamento utilizado em Portugal para tratamentos da DPOC e respectivo ano de introdução no mercado

Medicamento	Ano de AIM
Fluticasona 500	1997
Fluticasona 500 + Salmeterol 50	2001
Formoterol 12	1995
Indacaterol 150	2009
Indacaterol 300	2009
Salmeterol 50	1995
Tiotrópio 18	2008

Antes de poder retirar qualquer conclusão é necessário garantir que o modelo, pelo qual vamos estimar as OR, é adequado. Para isso foi analisada a convergência dos modelos de efeitos fixos.

3.2.3.2. Análise convergência dos modelos MTC

Considerando os parâmetros d , mu e or do modelo descrito na secção 2.4 foram analisados os gráficos da História, Autocorrelação, Gelman & Rubin e das densidades *a posteriori* obtidos no

Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC

WinBUGS que e permitem a avaliação do modelo. Em anexo são apenas apresentados os graficos do método de convergência gelman e Rubins (ver Anexo 1.3) Para a grande parte dos parâmetros em análise modelo converge. Pode considerar-se o mdelo hierarquico de efeitos fixos adequado.

Os resultados obtidos na comparação dos pares de medicamentos para o tratamento da DPOC e comercializado em Portugal estão decritos na Tabela 7.

Tabela 7: Resultados obtidos pelo modelo de efeitos fixos do método MTC para a amostra global das comparações dos medicamentos e dosagens comercializados em Portugal

	OR	Intervalo Cred. 95%
Tio18 vs. Pla	0,715	[0,6287; 0,8098]
Ind150 vs. Pla	0,788	[0,3937; 1,401]
Sal50 vs. Pla	0,792	[0,678; 0,9173]
For12 vs. Pla	0,817	[0,6048; 1,073]
Flu500 vs. Pla	0,828	[0,6547; 1,034]
Flu500+Sal50 vs. Pla	0,834	[0,635; 1,078]
Ind300 vs. Pla	0,875	[0,6523; 1,148]
Ind150 vs. Tio18	1,107	[0,5484; 1,983]
Sal50 vs. Tio18	1,112	[0,9368; 1,31]
For12 vs. Tio18	1,148	[0,8236; 1,543]
Flu500 vs. Tio18	1,163	[0,897; 1,486]
Flu500+Sal50 vs. Tio18	1,172	[0,8741; 1,541]
Ind300 vs. Tio18	1,229	[0,8883; 1,659]
Sal50 vs. Ind150	1,116	[0,5553; 2,025]
For12 vs. Ind150	1,15	[0,5409; 2,197]
Flu500 vs. Ind150	1,167	[0,5682; 2,16]
Flu500+Sal50 vs. Ind150	1,175	[0,5598; 2,203]
Ind300 vs. Ind150	1,232	[0,5803; 2,326]
Sal50 vs. Ind300	0,925	[0,6624; 1,259]
For12 vs. Ind300	0,943	[0,6984; 1,252]
Flu500 vs. Ind300	0,967	[0,6574; 1,367]
Flu500+Sal50 vs. Ind300	0,974	[0,6481; 1,411]
For12 vs. Sal50	1,037	[0,7413; 1,411]
Flu500 vs. Sal50	1,05	[0,8197; 1,324]
Flu500+Sal50 vs. Sal50	1,057	[0,8017; 1,368]
Flu500 vs. For12	1,036	[0,7035; 1,469]
Flu500+Sal50 vs. For12	1,044	[0,6966; 1,512]
Flu500+Sal50 vs. Flu500	1,016	[0,759; 1,338]

Pela análise dos resultado na Tabela 7 verifica-se que qualquer um dos medicamentos quando comparado com placebo apresenta valores das OR inferiores a 1, ou seja, qualquer um dos medicamentos é melhor em termos de redução do número de exacerbações que apenas placebo. Todos os medicamento quando comparados com o antagonista colinérgico Tiotrópio 18 µg, introduzido no mercado português em 2008, têm

Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC

valores das OR superior 1, isto é, o Tiotrópio é melhor que qualquer um dos outros medicamentos. O mesmo sucede com o Indacaterol de dosagem 150 µg que só não é superior ao Tiotrópio 18 µg. A chance do número de doentes com pelo menos 1 exacerbação é 10% superior no doentes que utilizam Indacaterol 150 quando comparados com o Tiotrópio 18 (Ind150 vs. Tio18OR=1,107). Os agonistas adrenérgicos de acção prolongada administrados 2 vezes ao dia, Salmeterol e Formoterol, e o Glucocórticoide Fluitacsona 500 quando comparados entre si apresentam valores muito próximos de 1, revelando igualdade na eficácia do tratamento e, quando comparados com o Indacaterol de 300 µg são ligeiramente superiores, os valores das OR são inferiores a 1.

Em síntese, os medicamentos Tiotrópio e Indacaterol 150 superiores aos restantes medicamentos em termos de redução do número de doentes com exacerbações. Estes resultados são concordantes com alguns dos resultados encontrados na literatura [47,48,49]. No entanto, assentam numa rede de apenas 17 estudos, com comparação directa de alguns pares de medicamentos feita em apenas 1 estudo.

3.3. Viés de publicação

A existência de muito poucos estudos por grupo de comparação de tratamentos não possibilitaram a aplicação das metodologias desenvolvidas, por diversos autores e, apresentadas no capítulo da metodologia (secção 2.2.6), para avaliação do viés de publicação.

4. Discussão

As metodologias aplicadas ao longo deste trabalho permitiram o cumprimento dos objectivos propostos, comparação de todas as combinações possíveis dos medicamentos mais comuns no tratamento da DPOC. No entanto, e como referindo ao longo do capítulo dos resultados, as estimativas obtidas são sensíveis, não só ao número de estudos seleccionados mas também, ao facto de muitas das comparações diretas, representadas nas redes de cada uma das amostra, estar apenas baseada num estudo.

A escassez de dados também não permitiu verificar, efectivamente, se os resultados das comparações múltiplas de medicamentos provenientes de amostras de estudos de diferentes durações eram ou não semelhantes.

A avaliação da heterogeneidade e a aplicação das metodologias que permitem a avaliação do viés de publicação ficaram igualmente limitadas pela dimensão da amostra utilizada.

Os métodos de comparação e avaliação da convergência dos modelos bayesianos hierárquicos, subjacentes à metodologia MTC, ficaram limitados as opções mais frequentemente utilizadas e existentes no *software* Winbugs. Por limitações temporais não foi realizada a comparação e a avaliação da convergência dos modelos em outros softwares estatísticos, nomeadamente o R, pelo pacote BOA - *Bayesian Output analysis*.

Um dos pressupostos subjacentes ao método MTC é o pressuposto de consistência entre a evidência direta e indireta. A avaliação deste pressuposto, pelo método proposto por Lu e Ades(2006) [14] ou por métodos mais recentes propostos por Dias et all (2010)[20], ficou fora do âmbito deste trabalho mas é uma avaliação a considerar em futuras comparações indiretas de medicamentos.

5. Conclusão

Em alternativa à ausência de comparações diretas de medicamentos em determinaod EC, a metodologia aplicada, MTC, revelou-se muito útil e consistente e, apesar de limitada pela dimensão da amostra seleccionada, permite concluir que os medicamentos mais recentemente comercializados em Portugal, em particular o Tiotrópio de 18 µg e o Indacaterol de 150 µg, são mais eficientes na redução da frequência das exacerbações, que os medicamentos já existentes à mais tempo no mercado.

6. Bibliografia

1. Hartung J, Knapp G, Sinha B.K., Statistical Meta-Analysis with Applications, Wiley 2008
2. Borenstein M., et al Introduction to Meta-analysis, Wiley, 2009
3. Sterne, J.: Meta-Analysis in Stata: An updated Collection from Stata Journal, Statapress, 2009
4. Egger M, Smith GD., Meta-Analysis. Potentials and promise. BMJ. 1997 Nov 22;315(7119):1371-4.
5. Egger M, Smith GD, Phillips AN.BMJ. Meta-analysis: principles and procedures.1997 Dec 6;315(7121):1533-7.
6. Jansen JP, et al. Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: an introduction to mixed treatment comparisons. Value Health. 2008 Sep-Oct;11(5):956-64. Epub 2008 May 16.
7. McCusker J, Cole M, Keller E, Bellavance F, Berard A., Effectiveness of treatments of depression in older ambulatory patients.. Arch Intern Med. 1998 Apr 13;158(7):705-12.
8. Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, Ambroz A. A method for assessing the quality of a randomized control trial. Control Clin Trials. 1981 May;2(1):31-49.
9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.
10. Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009
11. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997;50(6):683-91.
12. Lumley, T.: Network meta-analysis for indirect treatment comparisons, Statistics in medicine, 2002; 21:2313-2324
13. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004;23(20):3105-24.
14. Lu G, Ades AE. Assessing evidence inconsistency in mixed treatment comparisons. J Am Stat Assoc 2006;101(474):447-59.
15. Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005;331(7521):897-900.

16. Sutton A, et al. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):753-67.
17. Ades AE, et al. Bayesian methods for evidence synthesis in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(1):1-19.
18. Hoaglin DC et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices-part 2. *A.Value Health*. 2011 Jun;14(4):429-37.
19. Introduction to Mixed Treatment Comparisons. In: *Community based medicine*. Bristol (UK): University of Bristol, Department of Community Based Medicine; 2009. Available: www.bris.ac.uk/cobm/docs/intro%20to%20mtc.doc (accessed 2011 Maio).
20. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med*. 2010 Mar 30;29(7-8):932-44.
21. Hoaglin DC et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices-part 2. *Value Health*. 2011 Jun;14(4):429-37.
22. Rodrigues F., Os fenótipos da doença pulmonar obstrutiva crónica e a sua relevância clínica. *Revista portuguesa de pneumologia* vol XIII N.º 1 Janeiro/Fevereiro 2007
23. Morgado M., Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, *Boletim do CIM- Ordem dos Farmacêuticos*. Março/Abril 2006
24. George F. Orientação Técnica sobre Exacerbações da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) DGS - Circular Informativa N.º: 34/DSCS, 19/11/08
25. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica informação disponível em <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/doencas/doencas+respiratorias/DPOC.htm>
26. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica - Manual Merck - disponível em: <http://www.manualmerck.net/?id=63&cn=719>
27. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C, Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997 Sep 13;315(7109):629-34.
28. Harbord RM, Egger M, Sterne JAC. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Statistics in Medicine* in press 2005.
29. Ntzoufras I. *Baysian Modeling Using WinBUGS*. Wiley 2009

30. Paulino, C. D., Pestana, D., Branco, J., Singer, J., Barroso, L. e Bussab, W. (2011). Glossário Inglês-Português de Estatística. 2ªed. Sociedade Portuguesa de Estatística e Associação Brasileira de Estatística.
31. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J, on behalf of the International COPD Study Group. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998;351:773–80.
32. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999;115:957–65.
33. van Noord JA, de Munck DRAJ, Bantje TA, Hop WCJ, Akveld MLM, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000;15:878–85.
34. Rennard SI, Anderson W, Zuwallack R, et al. Use of a longacting inhaled 2-adrenergic agonist, salmeterol xinofoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1087–92.
35. Chapman KR, Arvidsson P, Chuchalin AG, et al. The addition of salmeterol 50 µg bid to anticholinergic treatment in patients with COPD: a randomized, placebo controlled trial. *Can Respir J* 2002;9:178–85.
36. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function in health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002;122:47–55.
37. Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW, Jeffery PK, Barnes NC. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1592–6.
38. Brusasco V, Hodder R, Miravitlles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once-daily tiotropium compared with twice-daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58:399–404. (Erratum in *Thorax* 2005;60:105.)
39. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al, for the Trial of Inhaled Steroids and Long-Acting 2-Agonists (TRISTAN) Study Group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:449–56. (Erratum in *Lancet* 2003;361:1660.)
40. Briggs DD, Covelli H, Lapidus R, Bhattacharya S, Kesten S, Cassino C. Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:397–404.
41. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergics bronchodilator: a randomised trial. *Ann Intern Med* 2005;143:317–26.

42. Beeh KM, Beier J, Buhl R, Stark-Lorenzen P, Gerken F, Metzdorf N. Efficacy of tiotropium bromide (Spiriva) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of different severities [in German]. *Pneumologie* 2006;60:341–6.
43. Baumgartner RA, Hanania NA, Calhoun WJ, Sahn SA, Sciarappa K, Hanrahan FP. Nebulized aformoterol in patients with COPD: a 12-week, multicenter, randomised, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled trial. *Clin Ther* 2007;29:261–78.
44. Freeman D, Lee A, Price D. Efficacy and safety of tiotropium in COPD patients in primary care: the Spiriva usual care (SPRUCE) study. *Respir Res* 2007;8:45–55.
45. Powrie DJ, Wilkinson TMA, Donaldson GC, et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. *Eur Respir J* 2007;30:472–8.
46. Ronald Dahl, Kian Fan Chung, Roland Buhl, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled b2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD .*Thorax* 2010 65: 473-479 doi: 10.1136/thx.2009.125435
47. Feldman G., Siler T., Prasad N.et.al. Efficacy and safety of indacaterol 150 µg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study *BMC Pulmonary Medicine* 2010, 10:11
48. Rodrigo GJ, Nannini LJ. Tiotropium for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2007; 20: 495-502
49. Tshkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest* 2004; 125: 249-259

7. Anexos

Anexo 1.1

Tabela 8: Classificação individual dos 17 estudos seleccionados, segundo os 6 critérios adaptados dos critérios propostos por Chalmers et al

# Estudo	Referência	Critérios de seleção dos participantes	Descrição dos regimes terapêuticos	Aleatorização dos participantes do EC	Ocultação	Descrição dos grupos de tratamento no início do estudo	Descrição do número e dos motivos de descontinuação do tratamento	Total
1	Paggiaro,Lancet1998 [31]	3	3	3	3	2	3	17
2	Mahler,Chest1999 [32]	3	3	2	2	3	3	16
3	van Noord ,ERJ2000 [33]	3	3	3	3	2	3	17
4	Rennard,AJRCCM2001[34]	3	3	3	3	3	3	18
5	Chapman,CRJ2002[35]	3	3	3	3	3	3	18
6	Donohue,Chest2002[36]	3	3	3	1	2	3	15
7	Hattotuwa,AJRCCM2002[37]	3	3	3	2	2	3	16
8	Brusasco,Thorax2003[38]	3	3	3	3	2	3	17
9	Calverley,Lancet2003[39]	3	3	3	3	2	3	17
10	Briggs,PPT2005[40]	3	3	3	3	2	3	17
11	Niewoehner,AIM2005[41]	3	3	3	3	2	3	17
12	Beeh,Pneumologie2006[42]	3	3	3	3	2	3	17
13	Baumgartner,Clin. Ther2007[43]	3	3	3	3	3	3	18
14	Freeman,Respir Res2007[44]	3	3	3	3	2	3	17
15	Powrie,ERJ2007[45]	3	3	3	3	3	3	18
16	Dahl,Thorax2010[46]	3	3	2	3	2	3	16
17	Feldman,BMCPulMed2010[47]	3	3	3	3	2	3	17

Anexo 1.2

Modelos para meta –regressão com efeitos aleatórios

*Covariável –duração do estudo

Meta-regression
 REML estimate of between-study variance
 % residual variation due to heterogeneity
 Proportion of between-study variance explained
 With Knapp-Hartung modification

Number of obs = 3
 tau2 = 1.095
 I-squared_res = 79.80%
 Adj R-squared = -42.47%

log_OR	Coef.	Erro padrão	t	P>t	[IC 95%]	
duração estudos	0.041	0.040	1.030	0.492	-0.466	0.548
constante	-1.992	1.440	-1.380	0.398	-20.288	16.304

*Covariável – proporção homens

Meta-regression
 REML estimate of between-study variance
 % residual variation due to heterogeneity
 Proportion of between-study variance explained
 With Knapp-Hartung modification

Number of obs = 3
 tau2 = 0
 I-squared_res = 0.00%
 Adj R-squared = 100.00%

log_OR	Coef.	Erro padrão	t	P>t	[IC 95%]	
proporção homens	-14.278	5.628	-2.540	0.239	-85.785	57.229
constante	10.226	4.101	2.490	0.243	-41.888	62.340

*Covariável – idade média

Meta-regression
 REML estimate of between-study variance
 % residual variation due to heterogeneity
 Proportion of between-study variance explained
 With Knapp-Hartung modification

Number of obs = 3
 tau2 = .2388
 I-squared_res = 77.68%
 Adj R-squared = 68.93%

log_OR	Coef.	Erro padrão	t	P>t	[IC 95%]	
idade média	-1.235	0.670	-1.840	0.316	-9.750	7.279
constante	77.923	42.501	1.830	0.318	-462.105	617.951

*Covariável – média %VEF₁

Meta-regression	Number of obs = 3
REML estimate of between-study variance	tau2 = 2.408
% residual variation due to heterogeneity	I-squared_res = 85.00%
Proportion of between-study variance explained	Adj R-squared = -213.29%
With Knapp-Hartung modification	

log_OR	Coef.	Erro padrão	t	P>t	[IC 95%]	
% VEF1	0.060	0.164	0.360	0.778	-2.026	2.145
constante	-3.719	8.155	-0.460	0.728	-107.341	99.903

*Covariável – proporção de fumadores

Meta-regression	Number of obs = 3
REML estimate of between-study variance	tau2 = 0
% residual variation due to heterogeneity	I-squared_res = 0.00%
Proportion of between-study variance explained	Adj R-squared = 100.00%
With Knapp-Hartung modification	

log_OR	Coef.	Erro padrão	t	P>t	[IC 95%]	
proporção fumadores	-8.021	3.214	-2.500	0.243	-48.857	32.814
constante	3.862	1.622	2.380	0.253	-16.753	24.477

Anexo 1.3

Gráficos para avaliação da convergência pelo método Gelman e Rubin do modelo MTC hierárquico de efeitos fixo para amostra completa.

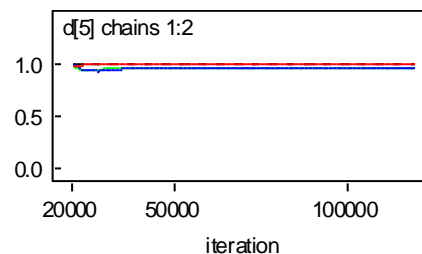
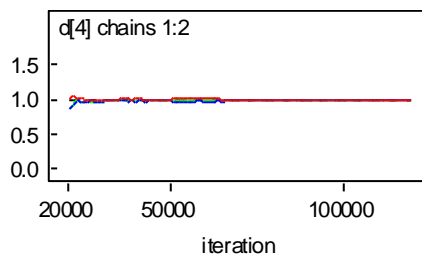
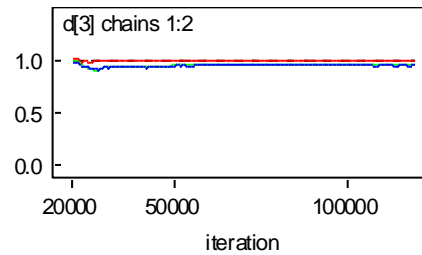
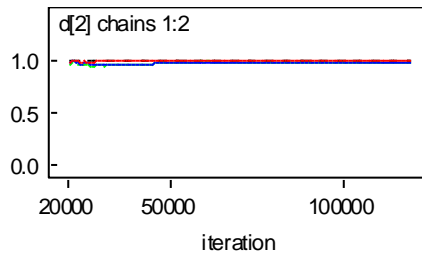
Código dos medicamentos comparados:

1	Placebo
2	Tiotrópio 18µg
3	Indacaterol 150µg
4	Indacaterol 300µg
7	Salmeterol 50µg
8	Formoterol 12µg (BID)
9	Fluticasona 500µg
10	Fluticasona+Salmeterol 500µg+50µg

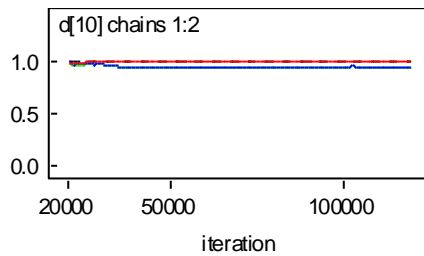
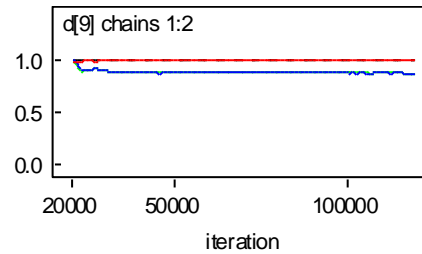
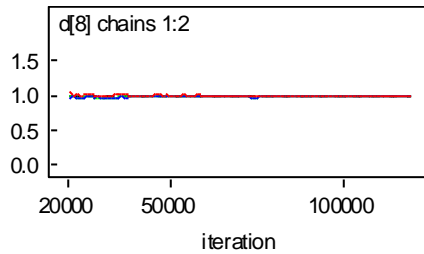
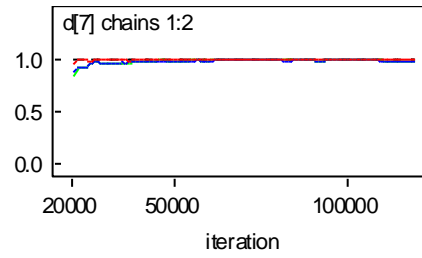
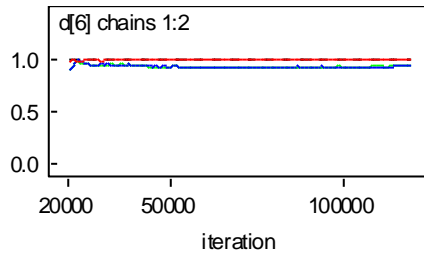
Foram aplicados os modelos de efeitos fixos e efeitos aleatórios para todas as amostras definidas inicialmente. No entanto, em anexo são apenas apresentados os resultados do modelo selecionado - Modelo de efeitos fixo e variância homogêneas

Para este modelo, consideradas 2 cadeias com valores iniciais distintos, foram realizadas 120 mil simulações, foi considerado um período de aquecimento (*burn-in*) de 20 mil simulações e um desfasamento (*lag*) igual a 10.

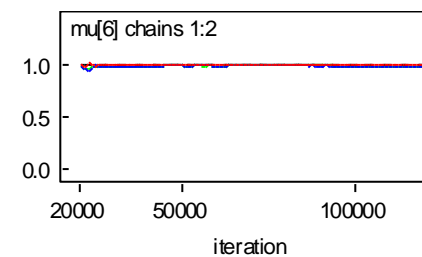
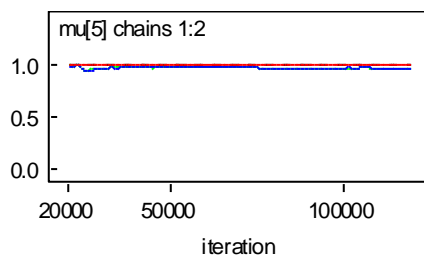
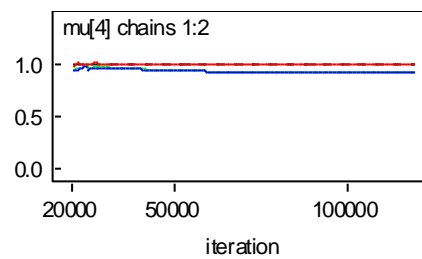
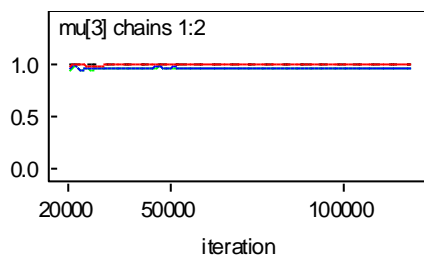
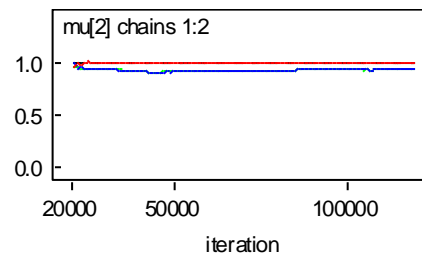
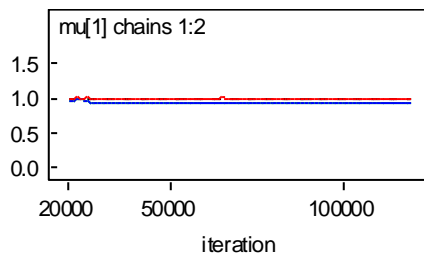
Parâmetro d



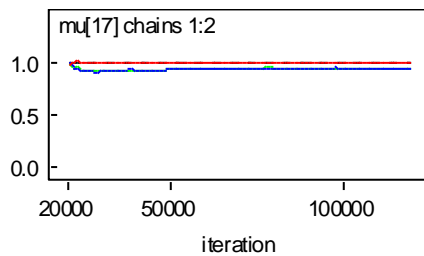
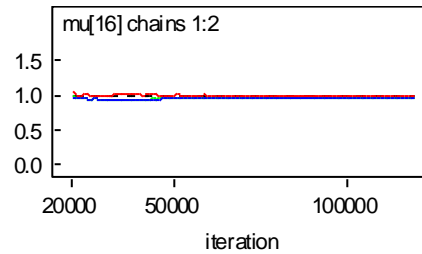
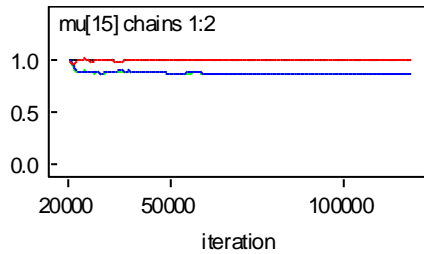
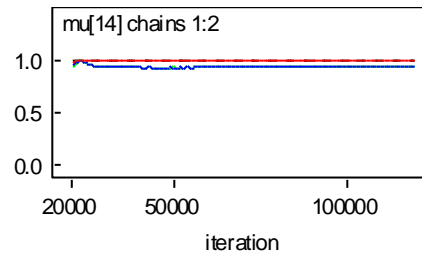
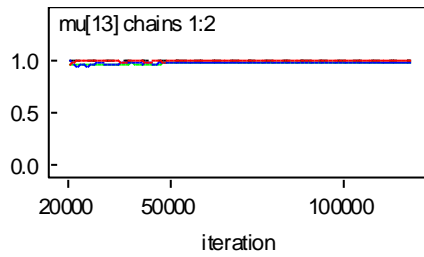
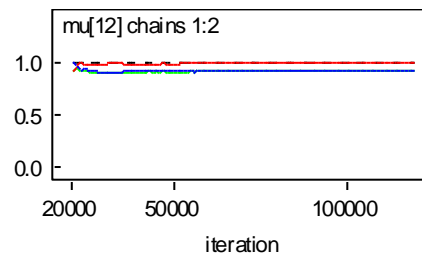
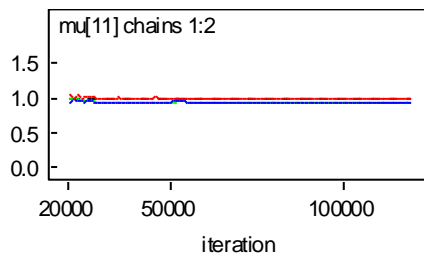
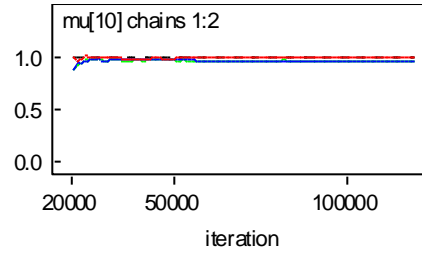
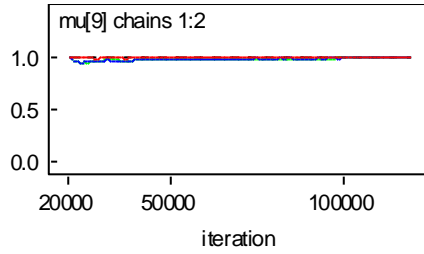
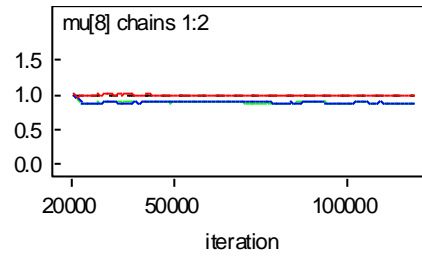
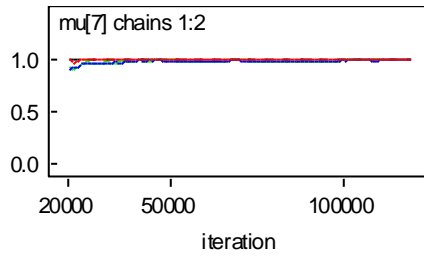
Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC



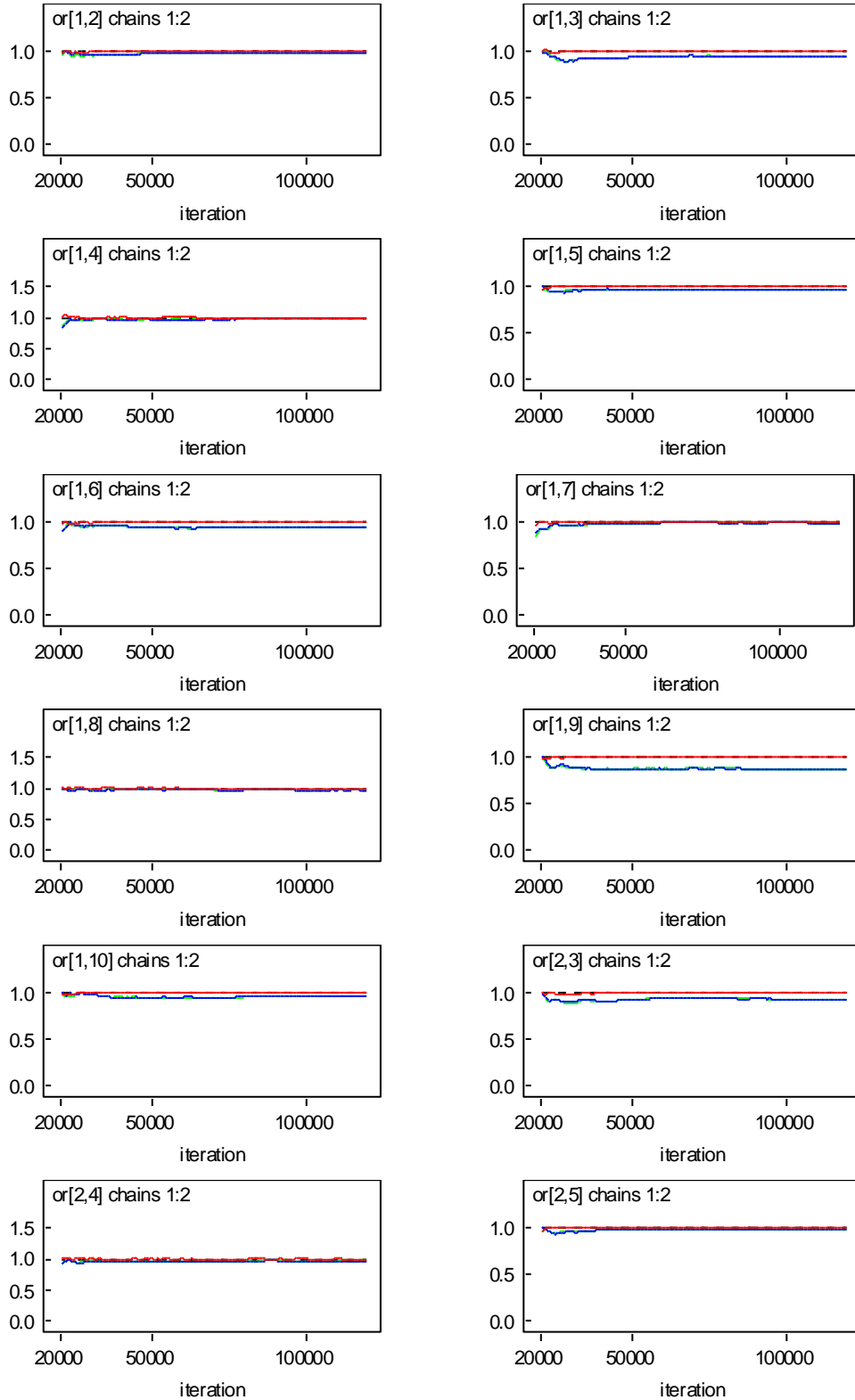
Parâmetro mu



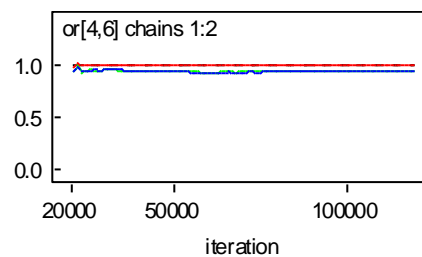
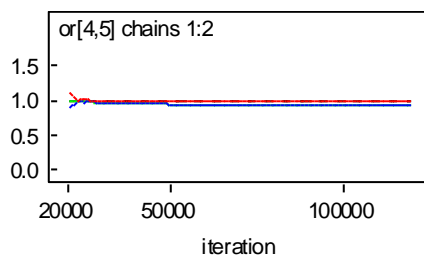
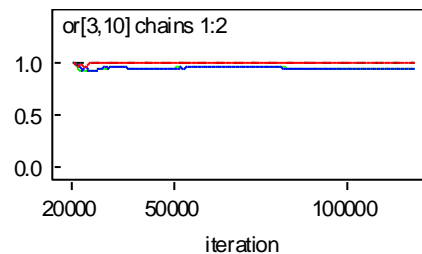
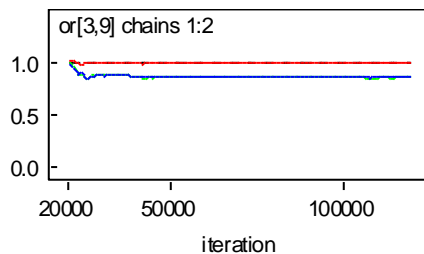
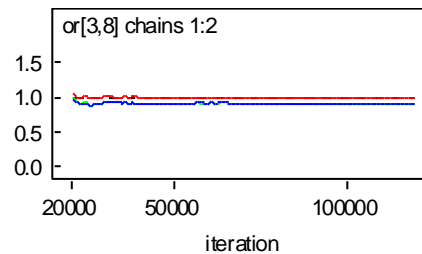
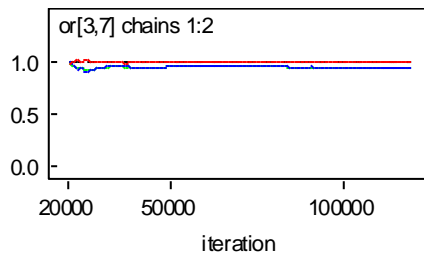
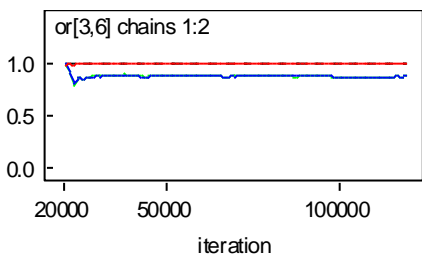
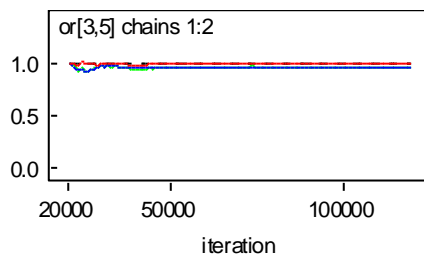
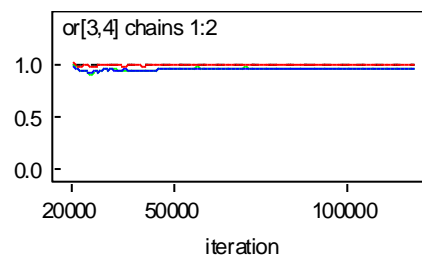
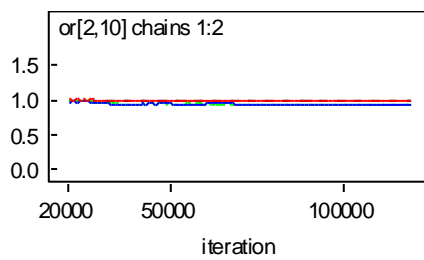
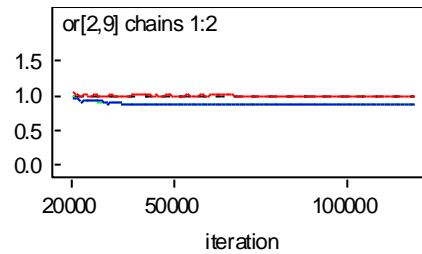
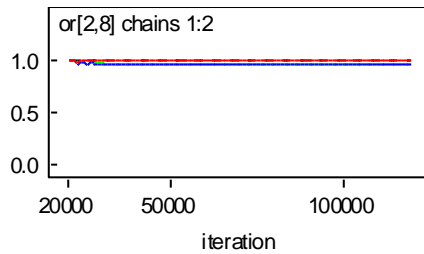
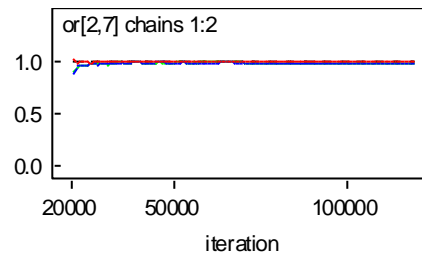
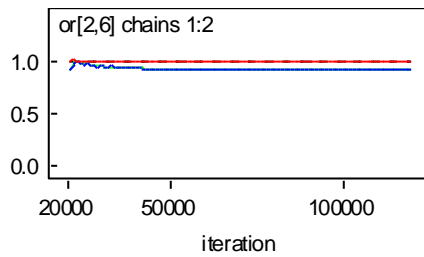
Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC



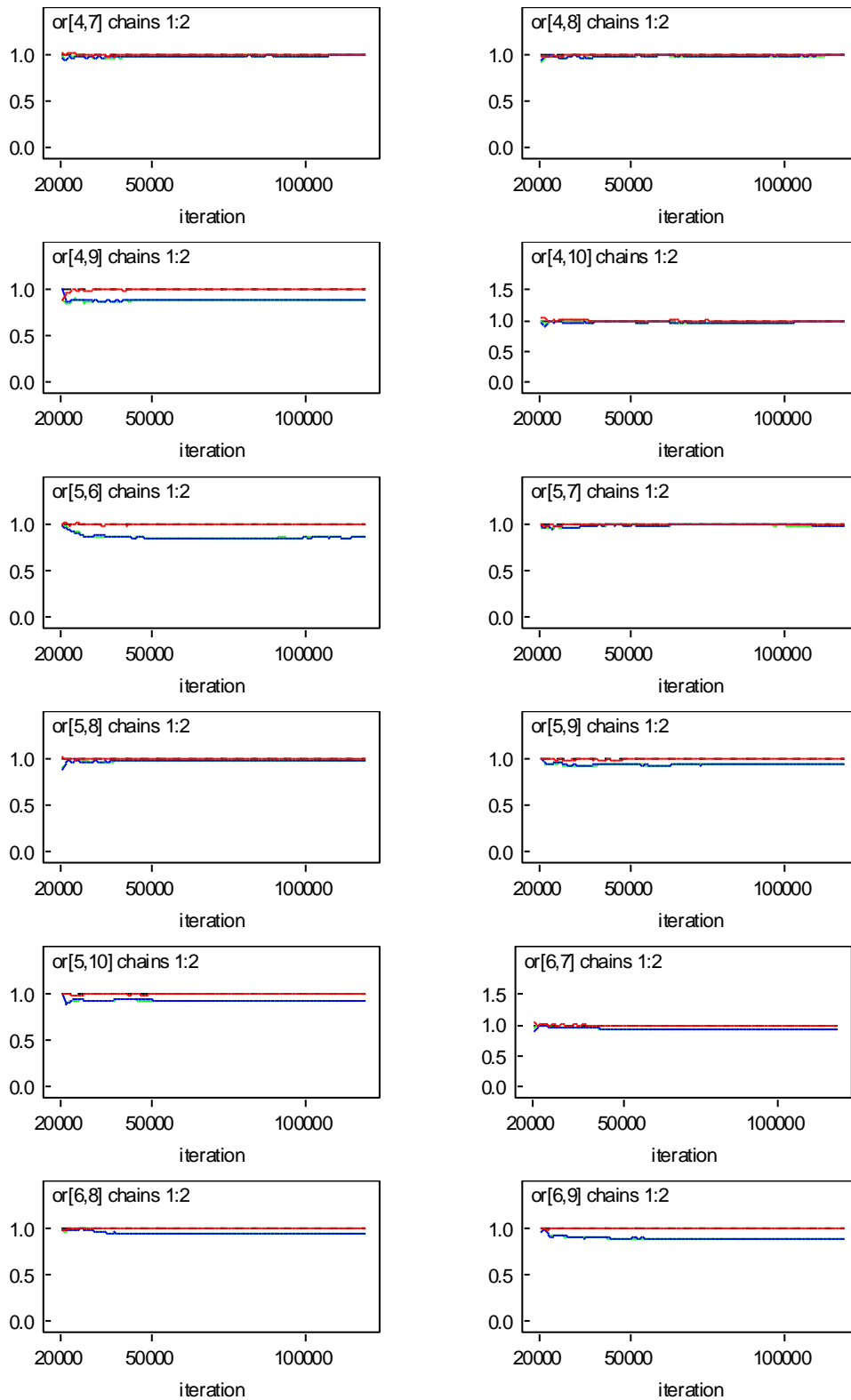
Parâmetro σ



Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC



Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC



Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da DPOC

