

Metodologia para realizar e interpretar uma revisão sistemática e metanálise individual de dados de participantes

Methodology to perform and interpret a systematic review and individual meta-analysis of participants' data

Leonardo Roever¹, André Rodrigues Durães², Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva³, Maria Inês da Rosa⁴

RESUMO

Metanálise é o método estatístico utilizado na revisão sistemática para integrar os resultados dos estudos incluídos e aumentar o poder estatístico da pesquisa primária. Estudos de metanálise, decorrentes de uma revisão sistemática, envolvem a combinação e a análise de evidências, que são utilizadas para produzir resultados baseados em conjunto de pesquisas prévias. Métodos tradicionais de metanálise sintetizam os dados agregados obtidos de publicações de estudo, como estimativa de efeito de tratamento (*odds ratio*, risco relativo) e sua incerteza associada (erro padrão ou intervalo de confiança). Uma abordagem alternativa é a metanálise individual de dados de participantes ou de pacientes, nos quais os dados de nível individual bruto para cada estudo são obtidos e utilizados para síntese. O objetivo deste artigo é apresentar, de forma metodológica, como realizar e interpretar uma revisão sistemática e uma metanálise individual de dados de participantes.

Descritores: Metanálise; Prática clínica baseada em evidências/métodos; Guias de prática clínica.

ABSTRACT

A meta-analysis is the statistical method used in the systematic review to integrate the results of included studies, and to increase the statistical power of primary research. Meta-analysis studies, stemming from a systematic review, involve the combination and analysis of evidence that are used to produce results based on a set of previous research. Traditional meta-analysis methods synthesize aggregate data obtained from study publications, such as an estimate of treatment effect (odds ratio, relative risk) and the associated uncertainty (standard error or confidence interval). An alternative approach is the individual meta-analysis of participants' or patients' data, in which gross individual-level data for each study are obtained and used for synthesis. The objective of this article is to present a methodological way of performing and interpreting a systematic review and individual meta-analysis of the participants' data.

Keywords: Meta-analysis; Evidence-based practice/methods; Practice guidelines.

INTRODUÇÃO

O termo “dados de participantes ou pacientes individuais” refere-se aos dados relacionados para cada participante ou paciente (DPI) de um estudo. A metanálise DPI é reconhecida como a metodologia padrão-ouro para a realização de metanálise. Ela permite que os pesquisadores abordem questões não debatidas nas publicações originais (por exemplo, determinar preditores de resultados em um estudo que tenha um obje-

tivo alternativo); usem definições comuns, codificação e pontos de corte; expliquem a variabilidade nos tempos de acompanhamento clínico; e aumentem o poder estatístico na identificação de características dos participantes.^(1,2)

No entanto, devido à baixa taxa de resposta, não conseguimos obter DPI para um número significativo de estudos relevantes. Assim, realizamos metanálise tradicional de estatísticas em nível de estudo, além da meta-

¹ Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

² Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

³ Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁴ Universidade de Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.

Data de submissão: 23/07/2018. **Data de aceite:** 29/07/2018.

Conflitos de Interesse: Nenhum.

Autor correspondente: Leonardo Roever – Universidade Federal de Uberlândia – Avenida Pará, 1.720 – Umuarama – CEP 38400-902 – Uberlândia, MG, Brasil
E-mail: leonardoroever@hotmail.com – Telefone: (34) 98803-9878

nálise DPI. Em um estudo sobre dislipidemia, por exemplo, os dados individuais dos participantes poderiam ser o perfil lipídico pré-tratamento e pós-tratamento. O parâmetro a ser avaliado,^(1,2) o tratamento e as características clínicas, como idade e sexo, para cada paciente, em cada estudo, são dados que devem constar nos estudos de DPI (Tabela 1).^(1,2) As revisões do DPI oferecem benefícios relacionados à qualidade dos dados. O uso de metanálise DPI nessa modalidade seria o padrão-ouro, pois constituía análise estatística de dados brutos individual de todas as variáveis dependentes e independentes, de cada participante de pesquisas, que fossem incluídas na revisão sistemática características estatísticas e clínicas que poderiam aumentar o poder para detectar efeitos diferenciais de tratamento em indivíduos em ensaios clínicos randomizados e permitir o ajuste por fatores de confusão em estudos observacionais.^(1,2)

Os passos cruciais para a realização de uma metanálise de DPI são decidir a quantidade de dados individuais dos participantes necessários e obter os dados individuais dos participantes. Com isso, podemos adotar uma abordagem de revisão sistemática, na qual todos os estudos relevantes, publicados e não publicados, são identificados, por meio de uma pesquisa transparente e sistemática, e, então, os autores do estudo são contatados para fornecer os dados individuais dos participantes. Os autores podem estar mais dispostos a concordar se as razões clínicas e metodológicas para requerer os dados individuais dos participantes são claramente delineadas e também ajudar a fazer atualizações regulares sobre os resultados da metanálise de dados de participantes individuais, além de fornecer o incentivo da autoria conjunta em publicações subsequentes.⁽²⁾

Os dados agregados (DA) se relacionam com informação média ou estimada em todos os indivíduos em um estudo, como o efeito médio do tratamento sobre o LDL-c, a idade média ou a proporção de participantes que é do sexo masculino. Esses DA são derivados dos próprios dados individuais do participante. Tal como acontece com qualquer metanálise, uma metanálise de DPI visa resumir a evidência sobre uma questão clínica em particular de vários estudos relacionados, e verifica-se, por exemplo, se um tratamento é eficaz. A estatística utilizada na metanálise DPI é crucial e deve preservar o agrupamento de pacientes nos estudos. É inadequado

simplesmente analisar dados individuais do participante como se todos fizessem parte de um único estudo.⁽²⁻⁴⁾

Os grupos podem ser mantidos durante a análise usando uma abordagem de um ou de dois passos. Na abordagem de dois passos, os dados individuais dos participantes são primeiramente analisados em cada estudo separado, de forma independente, usando um método estatístico apropriado para o tipo de dados analisado. Por exemplo, um modelo de regressão linear pode ser ajustado para respostas contínuas, como pressão arterial, e o modelo de regressão de Cox pode ser aplicado para tempo até o evento e para dados como mortalidade, internação, síndromes coronarianas e acidente vascular cerebral. Esta etapa produz DA para cada estudo, como uma estimativa média do efeito do tratamento e de seu erro padrão. Esses dados são, então, sintetizados em um segundo passo, usando um modelo adequado para a metanálise de DA, como em estudos em que se avalia o inverso da variância, no quais se podem assumir os efeitos fixos ou aleatórios (tratamento) em todos os estudos.⁽²⁻⁴⁾

Em uma abordagem em um único passo, os DPI de todos os estudos são modelados simultaneamente e responsáveis pelo agrupamento de participantes em estudos. Essa abordagem novamente requer um modelo específico para o tipo de dados que está sendo sintetizados, juntamente de especificações apropriadas na metanálise (por exemplo, de efeitos aleatórios em todos os estudos)⁽²⁻⁴⁾ (Figura 1).

Modelos estatísticos

Detalhes estatísticos estão disponíveis em artigos sobre as análises e o mérito de métodos de metanálise de dados individuais de um ou de dois passos, sendo que as duas abordagens mostraram resultados muito semelhantes, particularmente quando a metanálise visa estimar um único efeito de tratamento de interesse. As metanálises DPI exigem convenientemente apenas um modelo único, mas isso pode aumentar a complexidade para os não estatísticos e requer separação cuidadosa dentro do estudo e entre a variabilidade do estudo.⁽⁵⁻¹³⁾

As metanálises de DPI de dois passos são claramente mais laboriosas, mas, na segunda etapa, permitem o uso de técnicas tradicionais de metanálise bem co-

Tabela 1. Exemplo de dados de participantes individuais de ensaios de dislipidemia que avaliam o efeito do tratamento *versus* placebo no colesterol-lipoproteína de baixa densidade (LDL-c)^(1,2)

Identificação do estudo	Identificação do paciente	Idade (anos)	Sexo	Grupo de tratamento	LDL-c pré-tratamento (mg/dL)	LDL-c pós-tratamento (mg/dL)
1	1	38	Feminino	Tratamento	160	132
1	2	42	Masculino	Controle	99	97

nhecidas, como as utilizadas pela *Cochrane Collaboration* ou abordagem de efeitos aleatórios ou o método de Mantel-Haenszel). Importante é que tanto as abordagens de um passo como as de dois produzem resultados que podem informar evidências científicas. Por exemplo, uma estimativa agregada do efeito do tratamento em todos os estudos e como o efeito do tratamento é modificado pelas características do nível de estudo (por exemplo, dose de tratamento ou localização do estudo) e características do nível do paciente (por exemplo, idade ou estágio da doença).^(14,15)

Passo 1
• Dados individuais de todos os estudos são analisados simultaneamente
Passo 2
• Dados individuais de cada estudo analisado separadamente gerando dados agregados Dados são, então, sintetizados (modelo de dados agregados)

Figura 1. Diferenças entre a metanálise de dados individuais em um e dois passos.

Em uma metanálise de DA, os pesquisadores precisam replicar a abordagem de dois passos para a metanálise de dados individuais dos participantes. Por exemplo, a estimativa do efeito do tratamento e de seu erro padrão é procurada em cada estudo para síntese. Se os DA necessários puderem ser obtidos, um dado de participação individual na metanálise e uma metanálise de DA serão equivalentes, desde que outros fatores sejam iguais (por exemplo, número de pacientes, duração do seguimento e assim por diante).⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Os pesquisadores devem observar que os DA necessários para extrair dependem das questões clínicas e dos resultados de interesse e das medidas estatísticas mais apropriadas para avaliá-los. Assim, a ligação entre clínicos e estatísticos é crucial para identificar os DA necessários. Também, um exercício de escopo ou evidência de revisão semelhante anterior pode ajudar a determinar se tais DA são obtidos e confiáveis.⁽¹⁸⁻²⁴⁾

As análises estatísticas podem ser realizadas usando um pacote abrangente de *software* de metanálise (BioStat, Inc.) e Stata versão 14 (Stata Corporation, College Station, TX, United States of America).⁽²⁵⁾

Quadro 1. Aspecto da revisão sistemática/metanálise e abordagem de dados de participantes ou pacientes individuais (DPI)

Aspecto da revisão sistemática/metanálise	Vantagens da abordagem DPI
Inclusão experimental	Poder perguntar ao grupo colaborativo do DIP (de avaliadores e outros especialistas no campo clínico) para suplementar a lista de ensaios identificados Esclarecer a elegibilidade do estudo com os investigadores do estudo
Qualidade dos dados	Incluir testes não publicados ou não relatados na íntegra Incluir dados não reportados, mais resultados por avaliação e mais informações completas sobre esses resultados e dados sobre os participantes excluídos das análises de ensaios Verificar a integridade dos DPI de teste e resolver as dúvidas do teste com os pesquisadores. Fazer definições padronizadas de resultados em testes ou traduzir diferentes definições para uma escala comum Definir as classificações padronizadas das características dos participantes, ou sua doença/condição, ou traduzir diferentes definições para uma escala comum Atualizar o acompanhamento dos resultados de tempo até o evento além do relatado
Risco de viés	Esclarecer o desenho do estudo, a conduta e os métodos de análise com o julgamento dos pesquisadores Verificar o risco de viés do DPI do teste e obter dados adicionais quando necessário
Análises	Analisar todos os resultados importantes e determinar a validade dos pressupostos de análise com DPI; por exemplo, proporcionalidade de danos para um modelo de Cox e derivação de medidas de efeito direto do DPI Usar uma unidade consistente de análise para cada tentativa e aplicar um método consistente de análise para cada ensaio Realizar análise mais detalhada dos resultados de tempo até o evento, por exemplo, gerando curvas de Kaplan-Meier Alcançar maior poder para avaliar as interações entre os efeitos das intervenções e as características do participante ou doença/condição de realizar análises mais, como a modelagem multinível, para explorar associações entre os efeitos da intervenção e as características do paciente Usar modelos não padronizados ou medidas de efeito, e também utilizar os DIP para questões clínicas secundárias; por exemplo, para explorar história de doença, fatores prognósticos ou desfechos substitutos
Interpretação	Discutir as implicações para a prática clínica e pesquisa com um grupo multidisciplinar de colaboradores, incluindo investigadores do estudo que forneceram os dados

Quadro 2. Vieses de revisões sistemáticas e metanálises de dados de participantes ou pacientes individuais (DPI) e dados agregados (DA)

Tipo de viés	Definição	Etapas que são tomadas para investigar e minimizar o viés		
		Usual com ambas as abordagens de DPI e DA	Habitualmente com a abordagem de DPI, mas pode ser possível com abordagem de DA*	Somente com DPI
Seleção de estudo	Diferenças sistemáticas entre os resultados dos estudos que são e não são selecionados para inclusão	Critérios de elegibilidade definidos prospectivamente		
		Esclareça a elegibilidade com o protocolo de ensaio ou do ensaio		
Publicação	Diferenças sistemáticas entre resultados de estudos que são e não são publicados	Incluir todos os testes elegíveis, independentemente do status de publicação		
Disponibilidade de dados	Diferença sistemática entre os resultados de ensaios para os quais os dados foram e não estavam disponíveis	Incluir dados para todos os testes qualificados Investigar/discutir o impacto de ensaios para os quais os dados não foram acessíveis		
Seleção de participantes	Diferenças sistemáticas entre grupos de comparação nas características dos participantes que podem levar a diferenças no prognóstico e/ou capacidade de resposta ao tratamento (evitado por alocação aleatória e ocultação de alocação)	Esclarecer os métodos de randomização, ou seja, sequência, geração e ocultação de alocação com protocolo de teste ou ensaio Excluir ensaios não randomizados		
		Verificar padrões de alocação incomuns ou distribuições de características dos participantes Excluir tentativas com alocação imprópria Excluir participantes não randomizados do estudo DPI		
Desempenho e detecção	Diferenças sistemáticas entre grupos de comparação no cuidado recebido ou fornecido ou em como os resultados são determinados (evitado por cegar os participantes do estudo, prestadores de cuidados e avaliadores de resultados para o tratamento alocado. Observe que isso não é possível para todas as intervenções (por exemplo: cirurgia) e é menos importante para resultados objetivos (por exemplo: mortalidade)	Obter informações mais completas sobre cegamento e avaliação de resultados do avaliador e/ou protocolo		
Atrito	Diferenças sistemáticas entre grupos de comparação no abandono ou na exclusão de participantes (evitado pela manutenção de todos os participantes na análise do estudo e teste)	Incluir dados sobre todos os participantes randomizados, independentemente. Eles foram incluídos em análises de testes Análise de todos os ensaios, de acordo com a intervenção alocada (intenção de tratar)		
		Verificar se há participantes “ausentes” e padrões incomuns de abandono ou exclusão Pré-especificar quaisquer exclusões razoáveis de participantes e aplicar consistentemente, por meio de ensaios		
Relatório de resultados ou de disponibilidade	Diferenças sistemáticas entre os resultados relatados/disponíveis e não relatados/indisponíveis (evitados pela disponibilização de resultados para todos os resultados do estudo)	Verifique quais resultados foram coletados em um estudo com protocolo e/ou com o trialista Incluir dados para todos os resultados relevantes		

* Somente possível com revisões do DA, se dados detalhados e de alta qualidade e/ou outras informações puderem ser obtidas de protocolos de estudos, relatórios de testes ou diretamente do estudo ou com os investigadores.

As perguntas a serem feitas ao avaliar criticamente uma metanálise DPI são a que se seguem:⁽¹⁸⁻²²⁾

1. A metanálise DPI faz parte de uma revisão sistemática?

- a) Tem uma pergunta clara de pesquisa qualificada por critérios explícitos de elegibilidade?
- b) Possui estratégia de busca sistemática e abrangente para identificar ensaios?
- c) Tem abordagem consistente para a coleta de dados?
- d) Avalia a qualidade ou o risco de viés dos estudos incluídos?
- e) Todos os métodos são pré-especificados em um protocolo?
- f) O protocolo foi registrado ou de outra forma disponibilizado?

2. Todos os estudos elegíveis foram identificados?

- a) Foram totalmente identificados os ensaios publicados?
- b) Os ensaios publicados na literatura cinzenta foram identificados?
- c) Os ensaios não publicados foram identificados?

3. O DPI foi obtido para a maioria dos ensaios?

- a) DPI obtido para uma grande proporção dos ensaios elegíveis?
- b) Foi feita avaliação do impacto potencial dos ensaios em falta?
- c) As razões para não obter DPI foram fornecidas?

4. A integridade do DPI foi verificada?

- a) Os dados foram verificados em busca de itens ausentes, inválidos, fora de alcance ou inconsistentes?
- b) Houve alguma discrepância com o relatório do teste (se disponível)?
- c) Algum problema foi questionado e, se possível, resolvido?

5. As análises foram pré-especificadas em detalhe?

- a) Os métodos de análise detalhados foram incluídos em um protocolo ou plano de análise?
- b) Foram incluídos os resultados e os métodos para analisar os efeitos das intervenções, quantificando e explicando a heterogeneidade, e avaliando o risco de viés incluído?

6. O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado?

- a) A randomização, a ocultação da alocação e o cegamento foram avaliados?
- b) Os DPI foram verificados para garantir que todos (ou a maioria) dos participantes randomizados incluídos?
- c) Todos os resultados relevantes foram incluídos?
- d) A qualidade dos dados do tempo até o evento foi verificada?

7. Os métodos de análise eram apropriados?

- a) Os métodos de avaliação dos efeitos globais das intervenções foram apropriados?
- a1) Os pesquisadores estratificaram ou explicaram o agrupamento de participantes nos ensaios usando abordagem de uma ou duas etapas para metanálise?
- a2) A escolha da análise de uma ou duas etapas foi especificada com antecedência e/ou os resultados para ambas as abordagens fornecidas?
- b) Os métodos para avaliar se os efeitos das intervenções variaram de acordo com as características do ensaio apropriado?
- b1) Os pesquisadores compararam os efeitos do tratamento entre subgrupos de ensaios ou fizeram a metarregressão para avaliar se o efeito global do tratamento varia para testar características?
- c) Os métodos de avaliar se os efeitos das intervenções variam de acordo com o participante apresentam características apropriadas?
- c1) Os pesquisadores estimaram uma interação separadamente para cada tentativa e combinaram por meio de ensaios em um efeito fixo de dois estágios ou metanálise de efeitos aleatórios?
- c) Os pesquisadores incorporaram uma ou mais covariáveis de um tratamento por participante em termos de interação em um modelo de regressão, separando essa interação individual no nível do participante de qualquer interação em nível de teste?
- d) Se não houve evidência de um efeito diferencial por prova ou característica do participante, foi colocada ênfase no resultado global?
- e) As análises exploratórias foram destacadas como tal?

8. Algum relatório dos resultados adere aos itens de relatório preferidos para uma revisão sistemática e metanálise DPI (declaração PRISMA-DPI)?⁽²³⁾

Um estudo recente de metanálise DPI mostrou que a estratégia de tratamento para reduzir a pressão arterial com base no risco cardiovascular previsto é mais eficaz do que uma baseada apenas nos níveis de pressão arterial em uma série de limiares. Estes resultados apoiam a avaliação de risco cardiovascular para orientar a tomada de decisão sobre o tratamento da pressão arterial em indivíduos de risco moderado a alto, particularmente na prevenção primária.⁽²⁵⁾

Vantagens da utilização de uma abordagem de dados de participantes ou pacientes individuais

As vantagens da utilização de uma abordagem DPI em vez de DA para revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados são apresentadas no quadro 1.⁽¹⁸⁻²²⁾

Os critérios claros de elegibilidade são necessários para determinar por que determinados estudos foram incluídos em uma metanálise DPI e, assim, se existe uma visão imparcial ou representativa da evidência. Os vieses que podem afetar revisões sistemáticas e metanálises DPI e DA, e medidas tomadas para investigar e/ou minimizar são apresentados no quadro 2.⁽¹⁸⁻²²⁾

CONCLUSÃO

A decisão de realizar uma metanálise de dados de participantes ou pacientes individuais deve ser conduzida por questões clínicas de interesse, e se uma metanálise de dados agregados publicada pode respondê-los de forma cientificamente confiável, uma metanálise de dados de participantes ou pacientes individuais pode oferecer vantagens consideráveis, tanto estatística quanto clinicamente.

REFERÊNCIAS

1. Simmonds MC, Higgins JP, Stewart LA, Tierney JF, Clarke MJ, Thompson SG. Meta-analysis of individual patient data from randomized trials: a review of methods used in practice. *Clin Trials*. 2005;2(3):209-17.
2. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ*. 2010;340:c221.
3. Burgess S, White IR, Resche-Rigon M, Wood AM. Combining multiple imputation and meta-analysis with individual participant data. *Stat Med*. 2013;32(26):4499-4514.
4. Debray TP, Moons KG, Ahmed I, Koffijberg H, Riley RD. A framework for developing, implementing, and evaluating clinical prediction models in an individual patient data meta-analysis. *Stat Med*. 2013;32(18):3158-80.
5. Turner RM, Omar RZ, Yang M, Goldstein H, Thompson SG. A multilevel model framework for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Stat Med*. 2000;19(24):3417-32.
6. Riley RD, Dodd SR, Craig JV, Thompson JR, Williamson PR. Meta-analysis of diagnostic test studies using individual patient data and aggregate data. *Stat Med*. 2008;27(29):6111-36.
7. Riley RD, Lambert PC, Staessen JA, Wang J, Gueyffier F, Thijs L, et al. Meta-analysis of continuous outcomes combining individual patient data and aggregate data. *Stat Med*. 2008;27(11):1870-93.
8. Jones AP, Riley RD, Williamson PR, Whitehead A. Meta-analysis of individual patient data versus aggregate data from longitudinal clinical trials. *Clin Trials*. 2009; 6(1):16-27.
9. Tudur-Smith C, Williamson PR, Marson AG. Investigating heterogeneity in an individual patient data meta-analysis of time to event outcomes. *Stat Med*. 2005;24(9):1307.
10. Whitehead A, Omar RZ, Higgins JP, Savaluny E, Turner RM, Thompson SG. Meta-analysis of ordinal outcomes using individual patient data. *Stat Med*. 2001; 20(15):2243-60.
11. Higgins JP, Whitehead A, Turner RM, Omar RZ, Thompson SG. Meta-analysis of continuous outcome data from individual patients. *Stat Med*. 2001;20(15):2219-41.
12. Olkin I, Sampson A. Comparison of meta-analysis versus analysis of variance of individual patient data. *Biometrics*. 1998;54(1): 317-22.
13. Mathew T, Nordstrom K. On the equivalence of meta-analysis using literature and using individual patient data. *Biometrics*. 1999; 55(4):1221-3.
14. Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. version 5.0.1[updated sept 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. [cited 2017 jan 21]. Available from: www.cochrane-handbook.org.
15. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959; 22(4):719-48.
16. Ahmed I, Sutton AJ, Riley RD. Assessment of publication bias, selection bias, and unavailable data in meta-analyses using individual participant data: a database survey. *BMJ*. 2012;344: d7762.
17. Vale CL, Ryzdzewska LH, Rovers MM, Emberson JR, Gueyffier F, Stewart LA; Cochrane IPD Meta-analysis Methods Group. Uptake of systematic reviews and meta-analyses based on individual participant data in clinical practice guidelines: descriptive study. *BMJ*. 2015;350:h1088.
18. Tierney JF, Vale C, Riley R, Smith CT, Stewart L, Clarke M, et al. Individual Participant Data (IPD) Meta-analyses of Randomized Controlled Trials: guidance on their use. *PLoS Med*. 2015;12(7): e1001855.
19. Cooper YA, Pianka ST, Alotaibi NM, Babayan D, Salavati B, Weil G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy: A systematic review and individual participant data meta-analysis of real-world evidence. *Epilepsia Open*. 2017;3(1):55-65.
20. Maxwell L, Nandi A, Benedetti A, Devries K, Wagman J, Garcia-Moreno C. Intimate partner violence and pregnancy spacing: results from a meta-analysis of individual participant time-to-event data from 29 low-and-middle-income countries. *BMJ Glob Health*. 2018;3(1):e000304.
21. Purgato M, Gross AL, Betancourt T, Bolton P, Bonetto C, Gastaldon C, et al. Focused psychosocial interventions for children in low-resource humanitarian settings: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2018;6(4): e390-e400. Comment in: *Lancet Glob Health*. 2018;6(4):e354-6.
22. Chen B, Benedetti A. Quantifying heterogeneity in individual participant data meta-analysis with binary outcomes. *Syst Rev*. 2017;6(1):243.
23. Stewart LA, Clarke M, Rovers M, Riley RD, Simmonds M, Stewart G, Tierney JF; PRISMA-IPD Development Group. Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of individual participant data: The PRISMA-IPD Statement. *JAMA*. 2015;313(16): 1657-65.
24. Stewart LA, Tierney JF. To IPD or not to IPD? Advantages and disadvantages of systematic reviews using individual patient data. *Eval Health Prof*. 2002;25(1):76-97.
25. Karmali KN, Lloyd-Jones DM, van der Leeuw J, Goff DC Jr, Yusuf S, Zanchetti A, Glasziou P, Jackson R, Woodward M, Rodgers A, Neal BC, Berge E, Teo K, Davis BR, Chalmers J, Pepine C, Rahimi K, Sundström J; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment strategies based on cardiovascular risk versus blood pressure: A meta-analysis of individual participant data. *PLoS Med*. 2018;15(3):e1002538.