

MINISTÉRIO DA SAÚDE

DIRETRIZES METODOLÓGICAS

REVISÃO SISTEMÁTICA COM
META-ANÁLISE EM REDE DE ENSAIOS
CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Brasília - DF
2025



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia
e Inovação e do Complexo
Econômico-Industrial da Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação
de Tecnologias em Saúde

DIRETRIZES METODOLÓGICAS

REVISÃO SISTEMÁTICA COM
META-ANÁLISE EM REDE DE ENSAIOS
CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Brasília - DF
2025



2025 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: bvsms.saude.gov.br.

1ª edição – 2025 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do
Complexo Econômico-Industrial da Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias
em Saúde

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-7997

Website: <https://rebrats.saude.gov.br/>

E-mail: rebrats@saude.gov.br

Elaboração:

Projeto Desenvolvimento da Avaliação de Tecnologias
em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz:

Cleusa Pinheiro Ferri — DATS/HAOC

Livia Fernandes Probst — DATS/HAOC

Matheus Oliveira de Almeida — DATS/HAOC

Thais Montezuma — DATS/HAOC

Aline Pereira da Rocha — PCDT/HAOC

Haliton Alves de Oliveira Junior — HAOC

Rosa Camila Lucchetta — HAOC

Coordenação executiva:

Maria Carolina Lourenço Gomes — HAOC

Ligia Fonseca Spinel — DATS/HAOC

*Revisão técnica da Unidade de Avaliação de Tecnologias
em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz:*

Mariana Millan Facchi — PCDT/HAOC

Vinicius Lins Ferreira — PCDT/HAOC

Revisão externa:

Aíla Coelho do Carmo — CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado — DGITS/SECTICS/MS

Daniel da Silva Pereira Curado — CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Eduardo Freire de Oliveira — CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Fernanda d'Athayde Rodrigues — CGATS/DGITS/
SECTICS/MS

Jessica Yumi Matuoka — CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier — CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Marta da Cunha Lobo Souto Maior— CGPCDT/DGITS/
SECTICS/MS

Nathália Siqueira Sardinha da Costa — CGATS/DGITS/
SECTICS/MS

Nayara Castelano Brito — CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Patricia Klarmann Zielgelmann — UFRGS

Priscila Gebrim Louly — CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Rachel Riera — HSL/UNIFESP

Stéfani Sousa Borges — CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Wallace Breno Barbosa — CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação:

Lais da Silva Barbosa — CGGTS/DGITS/SECTICS/MS

Marcela Medeiros de Freitas — CGGTS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão geral:

Ávila Teixeira Vidal — CGGTS/DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado — DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan — DGITS/
SECTICS/MS

Capa, projeto gráfico e diagramação:

L7 Design

Revisão textual:

Emilene Lubianco de Sá — NewT Assessoria Textual

Normalização:

Delano de Aquino Silva – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde.
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde.

Diretrizes metodológicas : revisão sistemática com meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2025.

104 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretriz_metodologica_revisao_meta-analise_ensaios.pdf

ISBN 978-65-5993-901-5

1. Avaliação de tecnologias em saúde. 2. Revisão sistemática. 3. Tomada de decisão clínica. I. Título.

CDU 614:62

Catalogação na fonte – Bibliotecário: Delano de Aquino Silva – CRB 1/1993 – Editora MS/CGDI – OS 2025/0412

Título para indexação:

Methodological guidelines: systematic review with network meta-analysis of randomized clinical trials

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1	Exemplo de uma rede de intervenções farmacológicas para artrite psoriásica com 26 ECRs	34
Figura 2	Exemplo do resultado da avaliação do risco de viés usando a ferramenta RoB 2	37
Figura 3	Exemplo de tabela demonstrando os resultados por estudo para determinado desfechos (dicotômico)	38
Figura 4	Exemplo de tabela demonstrando os resultados da meta-análise em rede para um desfecho específico	39
Figura 5	Exemplo de gráfico de floresta em uma meta-análise em rede	40
Figura 6	Exemplo de tabela de classificação feita no aplicativo da web MetaInsigh	42
Figura 7	Tabela de classificação realizada no aplicativo da web NMAsudio	43
Figura 8	Tabela de classificação com resultados de eficácia e aceitabilidade de 12 medicamentos antidepressivos	44
Figura 9	Rankograma demonstrando a probabilidade de ranqueamento de cada intervenção (letras 'A' a 'I')	46
Figura 10	Gráfico do método SUCRA demonstrando o ranqueamento das intervenções	47
Figura 11	Gráfico do método P-score demonstrando o ranqueamento das intervenções	48
Figura 12	Gráfico de funil	50
Figura 13	Classificação final da certeza da evidência com as justificativas inseridas pelo autor para o desfecho 'redução de dor'	52
Figura 14	Classificação final da certeza da evidência traduzida para o português após exportar o arquivo no formato .csv do CINeMA para o Excel	53

QUADROS

Quadro 1	Exemplo do acrônimo PICOS representando cinco diferentes componentes potenciais de uma pergunta de pesquisa: População; Intervenção; Comparador; Desfecho; Tipo de estudo	16
Quadro 2	Bases para registros de revisões sistemáticas e estudos em geral	17
Quadro 3	Exemplo de construção das estratégias de busca	20
Quadro 4	Conceitos dos tipos de dados que podem ser extraídos de acordo com o tipo de desfecho de interesse	22
Quadro 5	Combinando variações da intervenção no nó da rede quando os desfechos são dicotômicos	23
Quadro 6	Combinando variações da intervenção no nó da rede quando os desfechos são contínuos	24
Quadro 7	Tipos de dados de acordo com o tipo de desfecho de interesse	26
Quadro 8	Comparativo entre as abordagens frequentista e bayesiana	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Rankeamentos das intervenções usando o ranqueamento médio/mediano	48
-----------------	---	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADDIS	<i>Aggregate Data Drug Information System</i>
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
CINeMA	<i>Confidence in Network Meta-Analysis</i>
DM	Diferença média
DMP	Diferença média padronizada
DR	Diferença de risco
ECR	Ensaio clínico randomizado
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICr	Intervalo de credibilidade
JAGS	<i>Just Another Gibbs Sampler</i>
NNT	Número necessário para tratar
OR	<i>Odds ratio</i> (Razão de chances)
PICOS	População, intervenção, comparador, <i>outcome</i> (desfechos), <i>study design</i> (delineamentos dos estudos)
PRISMA-NMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses for Network Meta-analyses</i>
RoB	<i>Risk of bias</i>
ROB-MEN	<i>Risk of Bias due to Missing Evidence in Network Meta-Analysis</i>
Robvis	<i>Risk-of-bias VISualization</i>
RR	Razão de risco ou risco relativo
RS	Revisão sistemática
SIDE	<i>Separating Indirect from Direct Evidence</i>
SUCRA	<i>Surface Under the Cumulative Raking Curve</i>

SUMÁRIO



APRESENTAÇÃO

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é um processo multidisciplinar que usa métodos explícitos para determinar o valor de uma tecnologia em saúde em diferentes momentos do ciclo de vida de uma tecnologia. Tem por objetivo trazer informações na tomada de decisão a fim de promover equidade, eficiência e qualidade para o sistema de saúde.

No Brasil, a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS) foi instituída pela Portaria GM/MS nº 2.690, de 5 de novembro de 2009, como instrumento norteador para os atores envolvidos na gestão dos processos de avaliação, incorporação, difusão, gerenciamento da utilização e retirada de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS).

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), que assessora o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, foi criada pela Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. A Lei prevê que o relatório da Conitec levará em consideração as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, e a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar.

A Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats), formalmente instituída pela Portaria GM/MS nº 2.915, de 12 de dezembro de 2011, reúne centros colaboradores e instituições de ensino e pesquisa no país, os Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), de natureza colaborativa e voltados à geração e à síntese de evidências científicas no campo de ATS no Brasil e no âmbito internacional. A Secretaria-Executiva da Rebrats, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SECTICS/MS), tem entre seus objetivos a padronização de diretrizes metodológicas, conforme estabelecido na Portaria GM/MS nº 146/2021.

As diretrizes metodológicas são documentos que orientam a elaboração de estudos e relatórios de avaliação de tecnologias em saúde. Devem ser utilizadas como referência para a padronização do conteúdo desses estudos e da aplicação prática de métodos de ATS, ainda que não esgotem todo o conhecimento sobre o tema que abordam.

O desenvolvimento do presente documento seguiu o Fluxo de elaboração e atualização das Diretrizes Metodológicas, estabelecido pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SECTICS/MS). O fluxo preconiza as seguintes etapas: i) reuniões de escopo e alinhamento da estrutura e proposta; ii) etapas de elaboração do texto; iii) revisões pela área técnica do DGITS; iv) Oficina de Validação interna, com colegiado do DGITS; v) Oficina de Validação externa, com a participação de especialistas em ATS, do grupo elaborador e de técnicos do DGITS/SECTICS/MS; vi) Consulta Pública, para contribuições de interessados na temática; vii) revisões finais; viii) serviços editoriais; e ix) publicação das Diretrizes Metodológicas.

Ademais, para a manutenção da qualidade dos estudos e relatórios de ATS, é imprescindível que as diretrizes metodológicas sejam atuais. Assim, a Secretaria-Executiva da Rebrats deve garantir que esses documentos sejam revisitados e atualizados na medida em que se apresentem inovações importantes nos métodos de que tratam.

Esta diretriz metodológica é um documento teórico-prático com o objetivo de auxiliar pesquisadores na interpretação, no relato e na condução de um estudo de revisão sistemática com meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados. O público-alvo deste documento são os elaboradores de revisões sistemáticas, pareceres técnico-científicos, diretrizes clínicas e/ou qualquer estudo de síntese de evidência científica que englobe Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) e que pretenda interpretar ou conduzir uma meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados.

É recomendado que o público-alvo tenha conhecimento prévio sobre o relato e a condução de métodos de síntese de evidência e meta-análise pareada, visto que as diretrizes não visam se aprofundar nessa temática. Nesse sentido, recomenda-se a leitura das seguintes diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde:

- *Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados vigente.*
- *Diretrizes Metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos vigente.*

1 INTRODUÇÃO

Revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos randomizados são normalmente consideradas o maior nível de evidência para embasar uma tomada de decisão em saúde quando o objetivo é avaliar efeitos de intervenções. Em algumas revisões sistemáticas são realizadas meta-análises para combinar, por meio de métodos estatísticos, os resultados quantitativos de estudos primários que são comparáveis e similares, sumarizando as estimativas e aumentando a precisão dos resultados. Além disso, a meta-análise permite que os resultados dos estudos primários possam ser sumarizados em uma estimativa única, indicando a provável direção do efeito do tratamento. Ademais, possibilita explorar possíveis diferenças entre os ensaios clínicos incluídos por meio da análise da heterogeneidade, além de contribuir para o aumento da validade externa dos resultados (1).

As primeiras meta-análises eram feitas apenas como meta-análises pareadas, também conhecidas como meta-análises diretas. Entretanto, como esse tipo de análise compara apenas duas intervenções de interesse, foi desenvolvido posteriormente o que é chamado hoje de meta-análise em rede. Existem diferentes terminologias para meta-análise em rede, como comparações de tratamentos mistos ou meta-análises de tratamentos múltiplos (2). Contudo, nesta diretriz, será utilizada a meta-análise em rede como termo guarda-chuva que inclui também as meta-análises indiretas.

No **Apêndice A**, são abordadas as diferenças entre esses dois tipos de análises, um breve histórico da meta-análise em rede, das limitações e dos desafios da sua elaboração, e, por fim, um resumo para a compreensão das comparações diretas, indiretas e mistas.

1.1 Importância da meta-análise em rede

Algumas tomadas de decisão em saúde precisam ser baseadas na análise da comparação de efeito de inúmeras intervenções disponíveis para uma determinada condição de saúde. Porém, muitos ensaios clínicos são feitos somente por meio da comparação de uma intervenção ativa com um grupo placebo ou tratamento padrão, o que dificulta uma comparação de efeito entre as intervenções ativas de interesse. Por exemplo, se o objetivo fosse avaliar cinco intervenções (A, B, C, D, E), e apenas meta-análises pareadas fossem utilizadas para tomada de decisão, seria necessário ter pelo menos dez comparações pareadas (A-B, A-C, A-D, A-E, B-C, B-D, B-E, C-D, C-E, D-E), o que dificultaria o processo de decisão baseado na melhor intervenção para determinado desfecho. O uso de estimativas de efeito obtidas por meio de comparações indiretas e mistas pode fornecer informações importantes sobre as diferenças de efeito entre múltiplas intervenções ativas, tornando mais viável a seleção de tratamentos mais eficazes e seguros (3-6).

Outro ponto importante da meta-análise em rede é que a combinação de estimativas diretas com indiretas pode fornecer uma estimativa sumária mais precisa, isto é, com intervalos de confiança mais estreitos (7, 8). Por meio da meta-análise em rede, também é possível hierarquizar as intervenções comparadas, ranqueando-as de acordo com a maior probabilidade de apresentarem efeitos benéficos e/ou menos deletérios. A apresentação dos resultados por meio do ranqueamento é útil para o tomador de decisão por ser um resultado claro e objetivo. Conforme será abordado na **Seção 3.5.7.4**, em que constam os resultados desta diretriz, é importante salientar que os pesquisadores devem ter cautela com o uso do ranqueamento, o qual não deve ser utilizado como único critério para tomada de decisão.

2 RECURSOS TÉCNICOS NECESSÁRIOS

A realização de uma revisão sistemática com meta-análise em rede, bem conduzida e relatada de forma clara demandará recursos humanos, financeiros e gestão de tempo. Neste tópico serão abordados os recursos adicionais que envolvem a meta-análise em rede. Os recursos básicos de uma revisão sistemática podem ser encontrados nas *Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados* vigente.

Em relação aos recursos humanos para condução de uma meta-análise em rede, é necessário que a equipe de profissionais envolvidos tenha familiaridade com as peculiaridades metodológicas dessa temática, especialmente em relação a diferenças na pergunta de pesquisa, estratégia de busca, seleção dos estudos, organização e análise dos dados extraídos, conhecimentos de estatística e manejo de *softwares* para condução da meta-análise em rede, interpretação, forma de apresentação e relato dos resultados, além da análise da certeza da evidência.

Os recursos financeiros e o tempo devem ser programados pensando no escopo da revisão sistemática e no número de intervenções comparadas, sendo que, provavelmente, quanto maior o número de intervenções, maior a carga de trabalho na condução da RS com meta-análise em rede. Além disso, as meta-análises em rede utilizam-se de técnicas complexas que exigem *softwares* com códigos de programação elaborados para sua condução, os quais devem ser adaptados para cada pergunta de pesquisa.

Os *softwares* mais conhecidos são: Aggregate Data Drug Information System (ADDIS), Just Another Gibbs Sampler (JAGS), Python, MetaInsight, NMAstudio, OpenBUGS, R/RStudio, Stan, SAS, STATA e WinBUGS. Nesta diretriz é dada ênfase no uso de três deles por serem gratuitos e de interface mais amigável:

- **R/RStudio:** *software* de código aberto para análises estatísticas. Os pacotes normalmente utilizados são: gemtc (especificamente projetado para meta-análise em rede usando métodos bayesianos); e netmeta (especificamente projetado para meta-análise em rede usando métodos frequentistas). O lançamento do RStudio (uma plataforma que opera com R) facilitou a programação de usuários com pouca experiência (9).
- **MetaInsight** e **NMAstudio:** são aplicativos da *web* (MetaInsight: <https://crsu.shinyapps.io/MetaInsight/>; NMAstudio: <https://www.nmastudioapp.com/>) que se concentram especificamente em sínteses de evidências, com a vantagem de serem generalizáveis, permitindo que os usuários insiram seus próprios dados (10, 11). O Apêndice B apresenta as diferenças entre os dois aplicativos da *web* para auxiliar a escolha de qual usar durante a execução de uma meta-análise em rede.

3 DETALHAMENTO DA METODOLOGIA E DE SUA APLICAÇÃO PRÁTICA

Uma revisão sistemática com previsão de meta-análise em rede deverá, preferencialmente, ser conduzida de acordo com as recomendações disponíveis no capítulo 11 do *Handbook for Systematic Reviews of Interventions* da Cochrane (12). Para realizar uma condução metodologicamente adequada, os pesquisadores devem se apropriar dos conceitos específicos de meta-análise em rede que estão detalhados no **Apêndice C**.

O relato de uma revisão sistemática com meta-análise em rede deve seguir as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses for Network Meta-analyses* (PRISMA-NMA) (13). O PRISMA-NMA disponibiliza um *checklist* de 32 itens que demonstram boas práticas de relato; cinco destes itens são específicos da meta-análise em rede (tradução livre disponível no **Apêndice D**). Essas recomendações estão sumarizadas a seguir.

4 ETAPAS DE ELABORAÇÃO

4.1 Título

O título deve ser identificado como revisão sistemática com meta-análise em rede (13).

4.2 Resumo estruturado

O resumo deve incluir: introdução, objetivos, fontes de dados, critérios de elegibilidade, participantes e intervenções, avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e análise de dados, resultados, limitações, conclusões, achados principais e número de registro do protocolo da revisão sistemática (13).

4.3 Introdução

A introdução deve fornecer a justificativa e o objetivo, conforme descritos a seguir.

4.3.1 Justificativa

A introdução deve fornecer a justificativa no contexto do que já é conhecido, incluindo o motivo pelo qual uma meta-análise em rede é necessária, além da contextualização do tema estudado, justificando, portanto, sua elaboração (13).

4.3.2 Objetivo

É importante que ao final da introdução, o objetivo seja apresentado com uma declaração explícita das questões de pesquisa abordadas. Como a meta-análise em rede pode ser usada para estimar o ranqueamento das intervenções incluídas, os pesquisadores devem especificar esse objetivo específico a priori, diferenciando-o daqueles de revisões com meta-análise pareada (13). Os pesquisadores podem considerar a definição desse ranqueamento das intervenções como um objetivo secundário da revisão sistemática (12).

4.4 Métodos

Antes de iniciar a descrição da metodologia, é importante definir a pergunta de pesquisa. Da mesma forma que em uma revisão com meta-análise pareada, a especificação detalhada da pergunta de pesquisa com previsão de meta-análise em rede requer a consideração de vários componentes-chave que muitas vezes podem ser sumarizados pelo acrônimo PICOS — População, intervenção, comparador, *outcome* (desfechos), *study design* (delineamentos dos estudos) —, quando se trata de perguntas de pesquisas relacionadas aos efeitos das intervenções (14). As informações detalhadas para a construção da pergunta de pesquisa de uma revisão sistemática com meta-análise pareada podem ser encontradas nas *Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados vigente*.

Na definição do acrônimo PICOS de uma revisão sistemática com previsão de meta-análise em rede, é necessário um cuidado particular para que sejam definidas intervenções elegíveis, pois os requisitos de transitividade apresentados no **Apêndice C** precisam ser respeitados e, por isso, populações e intervenções muitas vezes precisam ser consideradas em conjunto (12).

Outro ponto diferencial que também precisa ser considerado na elaboração da pergunta de pesquisa com previsão de meta-análise em rede é que, normalmente, há um conjunto específico de intervenções do interesse direto dos pesquisadores, denominado ‘conjunto de decisão’. Além do requisito de transitividade, os pesquisadores precisam considerar a inclusão de intervenções que não são do seu interesse, mas que podem fornecer informações adicionais na rede. O placebo não é uma opção de tratamento razoável, cujo uso será considerado na prática clínica; todavia, é frequentemente incluído na meta-análise em rede porque muitos estudos comparam as intervenções ativas com ele. Dessa forma, excluir o placebo resultaria em ignorar uma quantidade considerável de possíveis evidências indiretas, pois restringiria o número de intervenções sendo comparadas, o que, conseqüentemente, poderia gerar uma rede desconectada, diminuir a confiança na análise estatística em função dos poucos dados e resultar em problemas quanto à aplicabilidade daqueles resultados (12).

O termo ‘conjunto suplementar’ refere-se às opções, como placebo, que são incluídas na meta-análise em rede com o objetivo de melhorar a inferência entre as intervenções de interesse direto do ‘conjunto de decisão’. O requisito de transitividade também precisa ser avaliado ao se decidir sobre a inclusão do ‘conjunto suplementar’ de intervenções em uma rede. Deve-se ter cautela, pois, em geral, a ampliação da rede desafia a transitividade e pode gerar um alto volume de estudos e dados, inviabilizando o trabalho.

Portanto, intervenções suplementares devem ser adicionadas somente quando seu valor supera o risco de violação do pressuposto da transitividade, mas sua adição pode ser considerada valiosa para redes esparsas que incluem apenas alguns ensaios clínicos randomizados (ECRs) por comparação (15, 16).

Por fim, a expressão ‘conjunto comparador de síntese’ refere-se ao conjunto completo de intervenções, ou seja, o ‘conjunto de decisão’ mais o ‘conjunto suplementar’(12). Ademais, a estruturação da pergunta de pesquisa de acordo com o acrônimo PICOS é determinante para dar início à revisão sistemática, independentemente da previsão de meta-análise em rede ou não. O **Quadro 1** apresenta um exemplo de estruturação da pergunta de pesquisa no acrônimo PICOS para uma revisão sistemática com previsão de meta-análise em rede.

Quadro 1 - Exemplo do acrônimo PICOS representando cinco diferentes componentes potenciais de uma pergunta de pesquisa: População; Intervenção; Comparador; Desfecho; Tipo de estudo

Item do acrônimo PICOS	Descrição do componente PICOS
População	Adultos diagnosticados com artrite psoriásica
Intervenção	Medicamentos biológicos para tratamento de artrite psoriásica: adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, secuquinumabe, certolizumabe pegol
Comparador	- Medicamentos sintéticos modificadores do curso da doença: metotrexato - Placebo - Medicamentos biológicos para tratamento de artrite psoriásica: adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, secuquinumabe, certolizumabe pegol
Desfechos	- Desfechos primários: índice da atividade da doença; eventos adversos sérios - Desfechos secundários: função física; atividade da doença; dor; qualidade de vida; eventos adversos totais
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados

Fonte: elaboração própria.

A descrição dos métodos em uma revisão sistemática com meta-análise em rede deve conter todos os itens elencados a seguir:

4.4.1 Protocolo e registro

É recomendado que o protocolo da revisão sistemática com meta-análise em rede seja registrado em uma base de registro, pois o relato detalhado e transparente minimizará o risco de vieses e a possível influência das decisões dos pesquisadores relacionadas aos resultados positivos ou não da meta-análise em rede, garantindo que estes sigam a metodologia definida a priori. Além disso, qualquer alteração dos métodos que foram previamente definidos deve ser justificada pelos pesquisadores na publicação dos resultados (13). Algumas bases de registro de protocolo de revisões sistemáticas estão citadas no **Quadro 2**.

Quadro 2 - Bases para registros de revisões sistemáticas e estudos em geral

Bases de registro específicas para protocolos de revisões sistemáticas	
Nome da base	Link de acesso
International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)	https://www.crd.york.ac.uk/prospero/
Research Registry — Registry of Systematic Reviews/Meta-Analyses (Research Registry)*	https://www.researchregistry.com/
Joanna Briggs Institute	https://jbi.global/systematic-review-register
International Platform of Registered Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (INPLASY)*	https://inplasy.com/
Bases gerais para registro de protocolos ou resultados de estudos	
Nome da base	Link de acesso
Open Science Framework (OSF)	https://osf.io/
protocols.io	https://www.protocols.io/

Fonte: adaptado de Pieper *et al.* (p. 4) (17).

*Bases em que os registros de revisões sistemáticas ocorrem mediante pagamento.

No relato da revisão, os pesquisadores devem identificar se o protocolo da revisão sistemática foi publicado e/ou registrado. Se este estiver disponível, as informações relevantes, como o número de registro, a referência de publicação e/ou *link* de acesso, devem ser fornecidas (13).

4.4.2 Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade da revisão sistemática com meta-análise em rede devem ser definidos a priori e de acordo com os itens do acrônimo PICOS (13). As informações detalhadas para definição dos critérios de elegibilidade em uma revisão sistemática podem ser encontradas nas *Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados* vigente.

Ao elaborar os critérios de elegibilidade dos estudos a serem incluídos em uma revisão sistemática com previsão de meta-análise em rede é necessário ter em mente as características da geometria da rede, considerando os nós que a compõem.

Existem situações em que se espera a ocorrência de variações de uma ou mais intervenções nos ECRs elegíveis, como no caso de diferentes doses do mesmo medicamento. Nesses casos, os pesquisadores deverão avaliar cuidadosamente se é adequado agrupar tais variações em um mesmo nó. A decisão de agrupar ou não as variações das intervenções concorrentes deve ser declarada nos métodos da revisão, e o potencial de intransitividade deve ser avaliado em todas as redes. Além disso, os pesquisadores devem agir com base em critérios predefinidos (12).

Em certas situações, a falta de coerência entre os estudos pode ser atribuída à maneira como as intervenções foram definidas e analisadas (18). Por exemplo, se todos os medicamentos de uma classe terapêutica forem considerados clinicamente intercambiáveis, pode ser suficiente examinar as intervenções entre as classes. Se houver questões importantes ao nível de classe terapêutica, medicamento e até dose, os pesquisadores podem definir nós separados para análise. Destaca-se que essas decisões são cruciais para moldar a rede de intervenções e garantir a robustez e a validade dos resultados obtidos na meta-análise em rede (18, 19).

Uma vez especificados os nós da rede, todo estudo que atenda aos critérios de elegibilidade anteriormente definidos e que compare qualquer par de intervenções elegíveis

deve ser considerado para inclusão na revisão. A exclusão de comparações diretas específicas sem justificativa pode introduzir viés na revisão sistemática e deve ser evitada (12).

4.4.3 Fontes de informação

As fontes de informação utilizadas, quando o objetivo for desenvolver uma revisão sistemática com meta-análise em rede, são as mesmas utilizadas para revisões sistemáticas com meta-análises pareadas. As informações detalhadas, incluindo os *links* de acesso às diferentes fontes de informação, podem ser encontradas nas *Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados* vigente.

4.4.4 Busca

Da mesma forma que em revisões sistemáticas com meta-análises pareadas, em uma revisão sistemática com meta-análise em rede também deve ser apresentada detalhadamente a estratégia de busca que foi elaborada para cada base de dados, identificando todos os termos utilizados, a data de busca e o número de referências obtidas, para que essa busca seja reprodutível e o processo seja transparente.

Todavia, o processo de construção das estratégias de busca em uma revisão sistemática com meta-análise em rede pode ser mais desafiador, pois as estratégias precisam incluir termos pertinentes para todas as intervenções de interesse, de forma diferente das revisões sistemáticas com meta-análises pareadas, nas quais a utilização dos termos referentes ao comparador não é recomendada nas estratégias de busca (12). Nas revisões sistemáticas com meta-análise em rede, os termos controlados e não controlados referentes às diferentes intervenções (exceto os termos referentes ao conjunto suplementar) devem ser combinados com a utilização do operador booleano ‘OR’, conforme apresentado no **Quadro 3**, pois isso garante que possíveis intervenções para a mesma linha de tratamento sejam identificadas. O operador booleano ‘AND’, nesse caso, excluiria grande parte da literatura elegível (12). Informações detalhadas sobre operadores booleanos e construção das estratégias de busca podem ser encontradas nas *Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados* vigente.

Quadro 3 - Exemplo de construção das estratégias de busca

Revisão sistemática com meta-análise pareada*	Revisão sistemática com meta-análise em rede*
((“Arthritis, Psoriatic”[Mesh]) OR (Psoria* Arthr*[Title/Abstract])) AND ((“Adalimumab”[Mesh]) OR (Adalimumab[Title/Abstract]) OR (Amjevita[Title/Abstract])) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))	((“Arthritis, Psoriatic”[Mesh]) OR (Psoria* Arthr*[Title/Abstract])) AND (((((((“Adalimumab”[Mesh]) OR (((Adalimumab[Title/Abstract]) OR (Amjevita[Title/Abstract])) OR (Cyltezo[Title/Abstract])) OR (Humira[Title/Abstract])) OR ((“Etanercept”[Mesh]) OR (((Etanercept[Title/Abstract]) OR (Erelzi[Title/Abstract]) OR (Enbrel[Title/Abstract])))) OR ((“Infliximab”[Mesh]) OR (((Infliximab[Title/Abstract]) OR (Inflectra[Title/Abstract]) OR (Remicade[Title/Abstract])) OR (Renflexis[Title/Abstract])))) OR (((“golimumab” [Supplementary Concept]) OR (golimumab[Title/Abstract]) OR (Simponi[Title/Abstract])))) OR ((“secukinumab” [Supplementary Concept]) OR ((secukinumab[Title/Abstract]) OR (Cosentyx[Title/Abstract])))) OR ((“Certolizumab Pegol”[Mesh]) OR ((Certolizumab pegol) OR (Cimzia)))) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))

Fonte: elaboração própria.

Nota: *Havendo interesse, os pesquisadores poderão unir à estratégia o operador booleano ‘AND’ com filtros validados para busca por delineamentos de estudos específicos.

4.4.5 Seleção dos estudos

O processo de seleção envolve a tomada de decisão quanto à inclusão ou não dos estudos na revisão sistemática com previsão de uma meta-análise em rede e deve ser baseado nos critérios de elegibilidade definidos anteriormente. Esse processo é dividido em duas fases e deve ser realizado por pelo menos dois revisores, de modo independente. As informações detalhadas sobre esse processo podem ser encontradas nas *Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados* vigente.

4.4.6 Processo de coleta de dados

Após o processo de seleção dos estudos, alguns fatores devem ser observados antes da extração de dados propriamente dita: presença de erratas, múltiplas publicações do mesmo estudo e necessidade de contato com os autores dos trabalhos originais. É recomendado que os pesquisadores elaborem um formulário de extração padronizado para a revisão sistemática de interesse. Informações detalhadas sobre esse processo podem ser encontradas nas *Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados* vigente. Lembrando que, para a construção de uma revisão sistemática com meta-análise em rede, os pesquisadores devem incluir no formulário de extração de dados das variáveis modificadoras de efeito, as quais devem ser definidas a priori (por consenso de especialistas ou estudos prévios), consideradas importantes para a avaliação de transitividade, por exemplo: idade, duração da doença e outras características que possam influenciar nos resultados do desfecho. Mais informações sobre essas variáveis encontram-se no **Apêndice C** desta diretriz.

4.4.6.1 Dados a serem extraídos

Os pesquisadores devem planejar com antecedência quais dados serão necessários para sua revisão sistemática, definindo a priori todas as características do estudo que serão extraídas em relação à publicação, participantes, intervenções e desfechos de interesse. O **Quadro 4** apresenta os conceitos sobre os desfechos dicotômicos, contínuos e de tempo até o evento (sobrevivida), além dos dados que devem ser extraídos, a depender do desfecho avaliado.

Quadro 4 - Conceitos dos tipos de dados que podem ser extraídos de acordo com o tipo de desfecho de interesse

Tipo de desfecho (tipo de dado)	Conceito
Dados de desfechos dicotômicos	Dados dicotômicos, também conhecidos como binários, manifestam-se quando o desfecho de cada participante apresenta apenas duas possibilidades, por exemplo, a mortalidade. Nessas circunstâncias, torna-se fundamental extrair tanto o número total de participantes avaliados quanto o número de participantes que vivenciaram o evento de interesse em cada grupo de interesse.
Dados de desfechos contínuos	Dados contínuos referem-se àqueles em que o resultado de cada indivíduo é quantificado em uma escala numérica, por exemplo, a pressão arterial sistólica. Nessas circunstâncias, é necessário extrair o número de participantes, a média (ou outra medida de tendência central) e o desvio-padrão (ou outra medida de dispersão) de cada grupo de interesse.
Dados de desfecho de tempo até o evento (sobrevida)	Os dados de tempo até o evento são amplamente empregados para analisar o intervalo de tempo decorrido até a ocorrência de um evento. Esse tipo de análise é comumente aplicado em contextos de doenças como câncer e doenças cardíacas, em que o evento de maior interesse é o óbito. No entanto, tais dados podem igualmente ser utilizados para estudar outros tipos de eventos, para além do óbito, como a recorrência de uma doença ou o tempo até a alta hospitalar. Nesse caso, pode-se extrair os resultados de medida de efeito da comparação dos grupos de interesse como o <i>hazard ratio</i> (HR) e o intervalo de confiança de 95%.

Fonte: elaborado a partir dos conceitos apresentados no *Handbook* da Cochrane (cap. 6) (20).

A definição dos tipos de desfechos apresentados influencia diretamente o formato da extração de dados e a preparação do banco de dados para o desenvolvimento da meta-análise em rede. O formato dos bancos de dados que devem ser importados nos aplicativos da *web* MetaInsight e NMAstudio estão apresentadas nos tutoriais práticos específicos de cada um dos aplicativos (Apêndices E e F) (10, 11).

Outra questão importante ao elaborar os bancos de dados que serão analisados é considerar o interesse em combinar os resultados de desfechos de um estudo que analisou, por exemplo, grupos com diferentes posologias de uma mesma intervenção em um mesmo nó da rede. Essa estratégia deve ser definida a priori pelos pesquisadores na metodologia da revisão sistemática e deve haver uma justificativa para essa junção de grupos, por exemplo, quando houver interesse em avaliar uma classe terapêutica, analisando um possível impacto nos resultados.

Com o objetivo de realizar essas etapas de forma otimizada, a seguir serão demonstrados os procedimentos para combinar os efeitos de duas intervenções em um único nó da rede, estratégia que pode ser adotada quando há um ECR com três ou mais grupos de intervenções.

4.4.6.1.1 Como proceder quando há interesse em combinar os efeitos de duas intervenções

Existem métodos adequados a serem seguidos quando há interesse em combinar os efeitos de duas intervenções em um único estudo conforme demonstrado a seguir:

• ***Combinando variações da intervenção em um nó da rede quando os dados são dicotômicos***

Quando se decide agrupar dois braços, independentemente de a medida de efeito em questão ser razão de risco ou risco relativo (RR), razão de chance (*odds ratio* – OR) ou diferença de risco (DR); e as medidas absolutas (diferenças médias — DM, diferenças de médias padronizadas — DMP e diferença de risco — DR), a combinação de duas intervenções em um mesmo nó segue o mesmo raciocínio. Por exemplo, considere um estudo hipotético que randomizou os participantes em três braços: ‘A 10 mg’ *versus* ‘A 20 mg’ *versus* ‘placebo’. Uma meta-análise em rede pode combinar os braços ‘A 10 mg’ com ‘A 20 mg’ em um único nó (combinação da intervenção A) para compará-lo ao ‘placebo’, conforme apresentado no **Quadro 5**.

Quadro 5 - Combinando variações da intervenção no nó da rede quando os desfechos são dicotômicos

	Número de eventos (NE)	Número de indivíduos (N)
Intervenção A 10 mg (braço 1)	NE_1	N_1
Intervenção A 20 mg (braço 2)	NE_2	N_2
Combinando a Intervenção A	$NE_1 + NE_2$	$N_1 + N_2$

Fonte: elaboração própria.

- **Combinando variações da intervenção em um único nó da rede quando os dados são contínuos**

Como mencionado anteriormente, uma meta-análise em rede pode combinar as intervenções 'A 10 mg' com 'A 20 mg', por exemplo, em um único nó (combinação da intervenção A) para compará-lo ao 'placebo'. No **Quadro 6** podem ser observadas as fórmulas usadas para combinar braços a partir da média e do desvio-padrão de cada braço de intervenção. Quando houver mais de dois braços para combinar, a estratégia mais simples é aplicar a fórmula do quadro sequencialmente (ou seja, combinar o Braço 1 e o Braço 2 para criar o Braço '1+2', depois combinar o Braço '1+2' e o Braço 3 para criar Braço '1+2+3', e assim por diante) (20).

Quadro 6 - Combinando variações da intervenção no nó da rede quando os desfechos são contínuos

Combinando a Média (M) de dois braços	
Intervenção A 10 mg (braço 1)	M_1
Intervenção A 20 mg (braço 2)	M_2
Combinando a Intervenção A	$\frac{(N_1 * M_1) + (N_2 * M_2)}{(N_1 + N_2)}$
Combinando o Desvio-Padrão (DP) de dois braços	
Intervenção A 10 mg (braço 1)	DP_1
Intervenção A 20 mg (braço 2)	DP_2
Combinando a Intervenção A	$\sqrt{\frac{(N_1 - 1)DP_1^2 + (N_2 - 1)DP_2^2 + \frac{N_1 * N_2}{N_1 + N_2} (M_1^2 + M_2^2 - 2M_1 * M_2)}{N_1 + N_2 - 1}}$
Combinando o Número (N) de indivíduos de dois braços	
Intervenção A 10 mg (braço 1)	N_1
Intervenção A 20 mg (braço 2)	N_2
Combinando a Intervenção A	$N_1 + N_2$

Fonte: elaboração própria.

4.4.7 Geometria da rede

Nesse tópico, os pesquisadores devem relatar como a geometria da rede será apresentada; por exemplo, indicar em qual *software* ou aplicativo da *web* ela será gerada, como será apresentado o tamanho dos nós (por exemplo, este será proporcional ao número de participantes avaliados para cada intervenção), a espessura das linhas (por exemplo: representarão o número de ECRs incluídos em cada comparação) e as cores das linhas e dos nós (por exemplo, as linhas e os nós serão coloridos a partir da avaliação do risco de viés — verde considerado ‘baixo risco de viés’, amarelo ‘algumas preocupações’ e vermelho ‘alto risco de viés’). Além disso, os pesquisadores devem identificar se unirão variações de uma intervenção em um mesmo nó, por exemplo: caso haja ECRs com mais de dois braços da mesma intervenção, porém com diferentes dosagens aprovadas para essa população em diretrizes clínicas, esses braços serão unidos em um mesmo nó (por exemplo, os ECRs que apresentarem mais de dois braços de interesse, sendo dois deles o certolizumabe 200 mg e o certolizumabe 400 mg, serão unidos e nomeados como certolizumabe).

4.4.8 Risco de viés dentro dos estudos individuais

A escolha da ferramenta para avaliação do risco de viés deve ser feita baseada no delineamento do estudo primário incluído na revisão. A ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2.0* (RoB 2) é indicada para a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados. Informações detalhadas sobre seus domínios podem ser encontradas nas *Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados* vigente.

4.4.9 Medidas sumárias

As medidas de efeito são construções estatísticas que comparam dados de desfechos entre dois grupos de intervenção, sendo apresentadas tanto em meta-análises pareadas quanto em meta-análises em rede. Exemplos de medidas de efeito incluem: as medidas relativas (OR, RR e *hazard ratio* — HR) e as medidas absolutas (DM, DMP e DR) (21).

Destaca-se que as estimativas de efeito têm um papel importante na comparação entre os grupos de um estudo e variam de acordo com o tipo de desfecho clínico de interesse (21, 22). O valor de 1 para medidas de efeito relativas (RR e OR) indica que não houve diferença entre os grupos, a passo que o valor de 0 para medidas de diferença (DM, DMP) também indica nenhuma diferença entre os grupos. Esses valores são referidos como valores nulos.

Assim, a interpretação do benefício ou dano depende de como as intervenções são comparadas e do tipo de desfecho que está sendo avaliado. Além disso, é fundamental que as estimativas de efeito sejam sempre acompanhadas por medidas de incerteza, como intervalos de credibilidade (estatística bayesiana) ou intervalos de confiança (estatística frequentista), uma vez que essas medidas indicam a variação natural nos dados e ajudam a avaliar a precisão da estimativa de efeito, permitindo uma maior compreensão da relevância clínica dos resultados e tomada de decisões embasadas cientificamente.

Os principais dados identificados durante o processo de extração, bem como o tipo de desfecho e as medidas de efeito, são apresentados no **Quadro 7**. Para obter mais informações sobre tipos de dados e estimativas de efeito, recomenda-se consultar as *Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados* vigente.

Quadro 7 - Tipos de dados de acordo com o tipo de desfecho de interesse

Tipo de desfecho (tipo de dado)	Medidas de efeito
Dados de desfechos dicotômicos (dados dicotômicos ou binários)	Razão de chances, Razão de risco; Diferença de risco e Número necessário para tratar (NNT)
Dados de desfechos contínuos (dados contínuos)	Diferença de Média; Diferença de Média padronizada
Dados de desfecho de tempo até o evento (sobrevida)	Análise de sobrevivência de <i>Kaplan-Meier</i> e regressão de Cox. Os resultados são expressos por <i>Hazard ratio</i>

Fonte: elaboração própria.

4.4.10 Métodos planejados de análise

A análise de dados é uma etapa crucial na meta-análise em rede e requer uma compreensão clara dos métodos estatísticos apropriados para uma análise confiável e válida. Há métodos para realizar a meta-análise em rede segundo duas escolas inferenciais: bayesiana e frequentista. Essas abordagens diferem em como lidam com os parâmetros desconhecidos, sendo o fundamento de inferência estatística o que diferencia as duas abordagens.

A estatística bayesiana adota uma perspectiva diferente em relação à incerteza, que envolve a probabilidade condicional, ou seja, a probabilidade de um evento 'A', dado o evento 'B'. Ao contrário da abordagem frequentista, em que os parâmetros da população são considerados fixos e se baseia apenas na verossimilhança dos dados observados (isto é, na probabilidade de que a hipótese de pesquisa seja verdadeira dentro dos dados atuais), o fundamento bayesiano utiliza a distribuição de probabilidade dos parâmetros do modelo considerando tanto os dados observados (por exemplo, dados coletados dos estudos) quanto as informações prévias externas (priors) sobre os valores dos parâmetros (por exemplo, crenças que podem ser informativas ou não informativas) (23, 24).

Inicialmente, ressalta-se que não há um consenso sobre qual escola inferencial é preferível, cabendo essa escolha ao pesquisador, de acordo com a sua preferência e *expertise*. No entanto, alguns estudos indicam que, quando todos os pressupostos da meta-análise em rede são válidos e os modelos são realizados de forma adequada, é improvável que os resultados dos modelos bayesianos e frequentistas sejam diferentes (24). Dessa forma, os pesquisadores devem focar nas características do modelo, em suas aplicações e seus pressupostos. O **Quadro 8** apresenta as principais diferenças entre as abordagens frequentista e bayesiana.

Quadro 8 - Comparativo entre as abordagens frequentista e bayesiana

	Frequentista	Bayesiana
Intervalo estimado	Intervalo de confiança (IC)	Intervalo de credibilidade (ICr)
Teste de hipótese	Calcular a probabilidade de significância (valor-p) para aceitar ou rejeitar a hipótese de pesquisa utilizando a repetição infinita dos dados atuais	Comparar a probabilidade posterior de uma hipótese de pesquisa ser verdadeira utilizando informações dos dados atuais e informações prévias
Uso de informações prévias (prioris)	Não	Sim
Tamanho amostral necessário	Requer grande tamanho amostral para fazer inferências confiáveis	Não requer grande tamanho amostral devido à incorporação das prioris no modelo
Natureza dos parâmetros populacionais	Fixo	Aleatório
Incerteza	Baseado na distribuição amostral através da repetição infinita dos dados atuais	Baseado na distribuição da probabilidade para o parâmetro populacional

Fonte: elaboração própria.

As características de cada método são apresentadas no **Apêndice G**. As análises pelos métodos frequentista e bayesiano podem ser realizadas no MetaInsight (10), como apresentado no **Apêndice E**. Além disso, os *scripts* para meta-análise em rede, referentes a essas duas abordagens realizadas no *software* R/RStudio podem ser consultados no **Apêndice H**. Adicionalmente, o aplicativo da *web* NMAstudio (11) realiza a meta-análise em rede pela abordagem frequentista, conforme apresentado no **Apêndice F**.

4.4.11 Análise da heterogeneidade

Entende-se por heterogeneidade, a variação entre os estudos incluídos em uma meta-análise mais do que o esperado ao acaso, sendo uma consequência das diferenças das características clínicas e metodológicas (população estudada, intervenção avaliada, medidas de desfecho utilizadas, duração do acompanhamento e risco de viés) entre os ensaios clínicos que comparam diretamente o mesmo par de intervenções (9, 10).

A heterogeneidade em um determinado resultado de comparação da meta-análise em rede pode afetar os resultados das outras comparações incluídas na rede. Isso significa que, se houver muita variação entre os estudos para uma comparação específica, os resultados dessa comparação podem afetar os resultados de outras comparações na rede, mesmo que essas outras comparações não estejam diretamente relacionadas. Por isso, é importante planejar a análise, bem como levar em consideração a heterogeneidade na interpretação dos resultados da meta-análise em rede (9).

Para obter mais informações sobre a análise da heterogeneidade estatística das meta-análises diretas, recomenda-se consultar as *Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados* vigente.

O aplicativo da *web* NMAstudio permite a avaliação da heterogeneidade por meio das medidas do I^2 e Tau^2 . O tutorial detalhado para executar essa análise está disponível no **Apêndice F**. Até o momento, o MetaInsight não possui a funcionalidade de gerar as medidas de medidas do I^2 e Tau^2 para a análise da heterogeneidade. Uma sugestão seria fazer uma inspeção visual do gráfico de floresta no MetaInsight avaliando a sobreposição dos intervalos de confiança e as diferenças nas estimativas pontuais (25).

4.4.12 Análise da incoerência

A incoerência em uma rede de intervenções pode comprometer a validade de uma meta-análise em rede, conforme está demonstrado no **Apêndice C** desta diretriz. A incoerência acontece quando diferentes fontes de informação para um mesmo efeito de tratamento apresentam resultados conflitantes. Destaca-se que o termo inconsistência também é frequentemente utilizado na literatura sobre meta-análise em rede, em vez de incoerência (9).

A presença de incoerência entre as estimativas diretas e indiretas é avaliada considerando três elementos: a similaridade das estimativas pontuais, a sobreposição dos intervalos de confiança e a aplicação de testes estatísticos. É possível medir a incoerência em um *loop* fechado de evidências em um gráfico de rede pela diferença absoluta entre as estimativas diretas e indiretas para qualquer comparação de pares no *loop*. O resultado é tipicamente referido como o fator de incoerência ou fator de inconsistência (IF) e é utilizado para medir o grau de inconsistência entre as evidências diretas e indiretas para uma determinada comparação em pares na rede (12, 26).

Quando uma rede contém muitos *loops* pode ser dispendioso avaliar a coerência entre as estimativas diretas e indiretas. Para resolver esse problema, diferentes abordagens foram propostas e classificadas em duas categorias principais: abordagens locais e abordagens globais (12, 27), as quais são detalhadas a seguir:

4.4.12.1 Abordagens locais para análise de incoerência

As abordagens locais avaliam regiões específicas da rede separadamente para detectar possíveis “pontos de incoerência”. Essas abordagens servem para detectar problemas em áreas específicas da rede e podem ser úteis também para resolver problemas localizados. Uma abordagem local recomendada para investigar a incoerência é o método SIDE (do inglês *Separating Indirect from Direct Evidence*), também conhecido como *node-splitting*. Essa abordagem calcula o fator de incoerência para cada comparação entre pares em uma rede, comparando uma estimativa direta (quando disponível) com uma estimativa indireta; esta última é calculada a partir de toda a rede após a remoção da estimativa direta (12, 28). Nesse método, é aplicado um teste qui-quadrado, também chamado de (χ^2), em que é avaliado se há incoerência maior do que o esperado ao acaso. Quando o valor-p desse teste é menor que 0,05, interpreta-se que há uma incoerência estatisticamente significativa (12, 29).

Ressalta-se que os testes de incoerência têm baixo poder e podem não detectar a incoerência como estatisticamente significativa, mesmo quando ela está presente. Portanto, a ausência de incoerência estatisticamente significativa não é evidência suficiente para afirmar que não há incoerência. Os pesquisadores da revisão devem então considerar os intervalos de confiança para fatores de incoerência e avaliar se estes incluem valores clinicamente importantes para sugerir discrepâncias entre evidências diretas e indiretas (12).

A análise da incoerência local pelo método SIDE ou *node-splitting* pode ser realizada nos aplicativos da *web* MetaInsight e NMAstudio, e os tutoriais detalhados para executá-la e interpretá-la estão disponíveis nos Apêndices E e F, respectivamente.

4.4.12.2 Abordagem global para análise de incoerência

A abordagem global avalia a coerência em toda a rede, considerando todas as intervenções na rede, e não apenas em áreas específicas. Essa abordagem pode ser mais útil para identificar problemas que afetam a rede como um todo e para orientar estratégias de intervenção mais amplas (12).

A incoerência global em uma rede pode ser avaliada e detectada por meio de modelos de incoerência, e o mais utilizado é o modelo de interação de desenho por tratamento (*design-by-treatment interaction model*). Esse modelo permite que os efeitos da intervenção variem quando estimados diretamente e indiretamente. Para que a rede seja coerente, todos os fatores de incoerência precisam estar próximos de zero. Isso pode ser testado formalmente com o teste χ^2 , em que um valor-p menor que 0,05 sugere incoerência estatisticamente significativa(9). Esse método pode ser realizado no *software* NMAstudio, disponível no **Apêndice F**.

Diante de meta-análises em rede em que se encontra uma incoerência importante, é necessário considerar o rebaixamento do nível da evidência. Análises de subgrupos também podem ser feitas, entretanto, o benefício deve ser ponderado pela possibilidade de desconectar tratamentos e reduzir precisão.

4.4.13 Risco de viés entre os estudos (viés de publicação e/ou viés de relato)

O risco de viés entre os estudos, que pode ocorrer por meio do viés de publicação ou do viés de relato, refere-se à publicação ou ao relato seletivo de um estudo ou resultado, dependendo da magnitude e da direção dos seus resultados. Por exemplo, estudos que mostram que uma intervenção não tem benefício são menos propensos a serem publicados do que estudos que mostram que essa mesma tecnologia tem benefício, levando a uma superestimação do efeito do tratamento (30). Mais detalhes podem ser encontrados no **Apêndice I**.

Em uma meta-análise em rede, um gráfico de funil exibe o tamanho do efeito estimado (geralmente representado como o tamanho do efeito do estudo ou como o logaritmo do tamanho do efeito) em relação ao seu erro-padrão (ou variabilidade) para cada estudo incluído na análise (31). O tamanho do efeito é representado no eixo horizontal, e o erro-padrão é representado no eixo vertical. A interpretação desse gráfico envolve observar a forma geral e a distribuição dos pontos em relação a uma linha de referência, geralmente representada por uma linha vertical no centro do gráfico. Alguns pontos importantes a serem observados na interpretação de um gráfico de funil em uma meta-análise em rede incluem (31):

- **Simetria:** os pontos distribuídos de forma equilibrada em ambos os lados da linha de referência sugerem a ausência de risco de viés entre os estudos ou viés de pequeno estudo.

- **Assimetria:** a presença de assimetria, com uma concentração maior de pontos em uma direção (geralmente em um dos lados do gráfico), pode indicar risco de viés entre os estudos ou viés de pequeno estudo. Por exemplo, se houver menos estudos com tamanhos de efeito menores do que o esperado na região de efeitos menores, isso pode sugerir a possibilidade de não publicação ou exclusão seletiva de estudos com efeitos menores, o que pode resultar em uma superestimação dos efeitos do tratamento.
- **Espalhamento:** pontos amplamente dispersos no gráfico de funil podem indicar heterogeneidade entre os estudos incluídos na meta-análise. Essa dispersão pode indicar uma variabilidade substancial nas estimativas de efeito entre os estudos, o que pode afetar a confiabilidade das conclusões da meta-análise.

O tutorial detalhado para executar essa análise no NMAstudio está disponível no **Apêndice F**. O MetaInsight não contém essa funcionalidade até o momento. É possível explorar o risco de viés entre os estudos em uma meta-análise em rede por meio da ferramenta RoB-MEN (*Risk of Bias due to Missing Evidence in Network Meta-analysis*) (32). O tutorial completo para utilização dessa ferramenta está disponível no **Apêndice J**. O aplicativo da web *Confidence In Network Meta-Analysis* (CINeMA) que será apresentado no tópico 2.4.15 conta com um módulo de importação dos resultados chamado “*Upload table ROB-MEN*” específico para utilizar essa ferramenta, que será abordado no **Apêndice K** desta diretriz.

4.4.14 Análises adicionais

Os pesquisadores da revisão sistemática com meta-análise em rede devem descrever os métodos das análises adicionais, caso estas sejam realizadas, indicando quais foram pré-especificadas. Essas análises podem incluir: análises de sensibilidade ou subgrupos, análises de meta-regressão, formulações alternativas da rede de tratamento e utilização de distribuições prévias alternativas para análises bayesianas (se aplicáveis) (13).

4.4.15 Avaliação da certeza da evidência

Em revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, a certeza do conjunto final das evidências representa a confiabilidade da estimativa de efeito encontrada, ou seja, o quanto o efeito da tecnologia avaliada está próximo do verdadeiro efeito. Em outras palavras, a certeza indica o nível de confiança no resultado gerado pelo conjunto de evidências para um desfecho específico e, no caso das meta-análises em rede, existem duas abordagens possíveis: CINeMA e GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (33, 34).

Existem semelhanças e diferenças entre o GRADE e o CINeMA. Apesar de haver alguns domínios que se sobrepõem, é importante notar que o CINeMA não é uma iniciativa do GRADE. O processo sugerido pelo GRADE visa decidir se as estimativas indiretas são suficientemente robustas para que possam ser combinadas com as estimativas diretas. Por outro lado, o CINeMA avalia os efeitos relativos do tratamento sem distinguir entre fontes diretas e indiretas (27, 33, 34).

A escolha entre GRADE ou CINeMA dependerá da familiaridade do pesquisador com cada ferramenta e do tempo disponível para execução da avaliação. O CINeMA, por ser uma ferramenta mais automatizada, pode reduzir o tempo de análise, sendo, portanto, indicado em situações em que haja um grande volume de evidência disponível (12).

Nesta diretriz, apresentaremos a abordagem CINeMA para avaliar a certeza das evidências advindas de meta-análises em rede. O **Apêndice K** apresenta um tutorial do aplicativo, detalhando como acessá-lo e como organizar os arquivos para iniciar a avaliação, além da explicação de como avaliar os domínios por meio de um exemplo prático. Por sua vez, a abordagem GRADE está detalhada nas *Diretrizes Metodológicas do Sistema GRADE – manual de graduação da certeza da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde* vigente.

4.5 Resultados

A descrição dos resultados em uma revisão sistemática com meta-análise em rede deve conter todos os itens elencados a seguir:

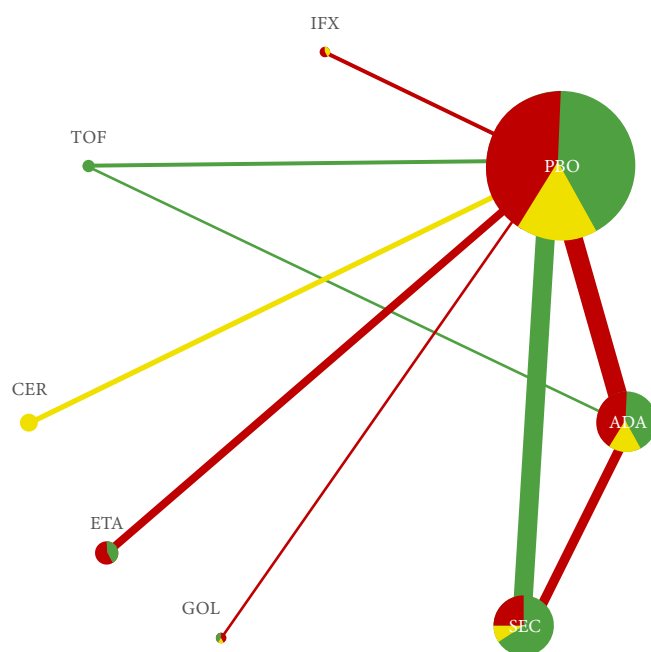
4.5.1 Seleção de estudos

O processo de identificação dos estudos encontrados nas bases de dados pesquisadas e o número de estudos incluídos e excluídos em cada fase de seleção devem ser apresentados no fluxograma. É importante que os pesquisadores também apresentem uma lista dos estudos excluídos e dos estudos em andamento, a qual pode ser apresentada no Apêndice da revisão. Informações detalhadas sobre esta etapa podem ser encontradas nas *Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados* vigente.

4.5.2 Apresentação da estrutura da rede

Os pesquisadores da revisão sistemática com meta-análise em rede devem apresentar a geometria da rede dos estudos incluídos para facilitar a visualização da rede de intervenções. É recomendado apresentar, pelo menos, as figuras das geometrias da rede para os desfechos primários da revisão. A **Figura 1** apresenta um exemplo de geometria da rede gerada no CINeMA. Por meio dessa geometria é possível verificar que oito intervenções farmacológicas para artrite psoriásica foram avaliadas para determinado desfecho de interesse. Os nós (círculos) da figura representam cada medicamento avaliado, porém, vale ressaltar que, nesse exemplo, os pesquisadores decidiram agrupar os medicamentos com doses diferentes da seguinte forma: o nó ‘CER’ agrupou certolizumabe pegol 200 mg e 400 mg, e o nó ‘SEC’ agrupou secuquinumabe 150 mg e 300 mg. No *software*, os pesquisadores optaram por definir o tamanho dos nós como proporcional ao número de participantes que receberam cada intervenção considerando os ECRs incluídos na análise.

Figura 1 - Exemplo de uma rede de intervenções farmacológicas para artrite psoriásica com 26 ECRs



Fonte: Montezuma *et al.* (p. 6) (35).

Notas: ADA — adalimumabe; CER — certolizumabe pegol; ETA — etanercepte; GOL — golimumabe; IFX — infiximabe; PBO — placebo; SEC — secuquinumabe; TOF — tofacitinibe.

4.5.3 Resumo da geometria da rede

Os pesquisadores da revisão sistemática devem apresentar uma visão geral da estrutura da geometria da rede de evidências. É importante identificar o número de estudos incluídos na meta-análise em rede para o desfecho representado pela geometria da rede, o número total de participantes incluídos na análise e para quais intervenções e comparações há mais estudos e participantes randomizados, assim como possíveis lacunas de evidência na rede de intervenções. Avaliações detalhadas da geometria da rede podem ajudar a identificar possíveis vieses nas escolhas das intervenções avaliadas, assim como preferências de comparações realizadas (13).

Ao avaliar a **Figura 1**, apresentada anteriormente, é possível aferir pela geometria da rede que nove comparações diretas foram obtidas, representadas pelas linhas que conectam os nós. Como os pesquisadores definiram no *software* que a espessura das linhas representasse o número de ECRs incluídos em cada comparação, pode-se visualizar que as comparações mais comuns foram SEC (secuquinumabe) *versus* PBO (placebo) e ADA (adalimumabe) *versus* PBO (placebo), pois essas são as linhas com maior espessura (super-representadas). Onde não há linha entre dois nós significa que nenhum estudo comparou os dois medicamentos (ou seja, não há comparação direta nesse caso). Nesses casos, as comparações estão sub-representadas, pois somente a estimativa indireta é possível de ser calculada. Por exemplo, embora não haja ECR que compare o ETA (etanercepte) e o TOF (tofacitinibe) diretamente, a presença de um comparador comum PBO (placebo) permite uma comparação indireta entre eles.

Ao analisar as cores das linhas entre as intervenções comparadas da **Figura 1**, é possível identificar o julgamento do risco de viés da maior parte da evidência feito em cada comparação. Por exemplo, para a comparação ‘ETA *versus* PBO’, a maior parte da evidência foi julgada como alto risco de viés pela ferramenta RoB 2, utilizada nesse exemplo. Ao analisar as cores dos nós, é possível identificar qual o risco de viés da maior parte da evidência que avaliou cada intervenção; então, ao verificar o nó de intervenção do ‘SEC’, é possível inferir que a maior parte da evidência que tinha essa intervenção como um dos braços de tratamento apresentou ‘baixo risco de viés’ pela análise realizada pela ferramenta RoB 2.

4.5.4 Caracterização dos estudos incluídos

A caracterização dos estudos incluídos em uma revisão sistemática com meta-análise em rede deve ser feita da mesma forma que em uma revisão sistemática com meta-análise pareada. Os pesquisadores devem relatar no texto as principais características dos estudos e incluir tabelas com todas as informações extraídas dos estudos incluídos. As informações que normalmente são extraídas dos estudos, assim como exemplos de tabelas, podem ser encontradas nas *Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados* vigente.

4.5.5 Resultados da avaliação do risco de viés

Assim como nas revisões sistemáticas com meta-análise pareadas, os resultados da avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados das revisões com meta-análise em rede devem ser apresentados em formato de figura (**Figura 2**), que, por sua vez, deve apresentar o julgamento de cada domínio e o julgamento geral dos estudos incluídos. A figura do risco de viés pode ser elaborada no site do *Risk-of-bias VISualization* (robvis): <https://mcguinlu.shinyapps.io/robvis/>. Os pesquisadores devem relatar no texto a classificação geral de cada estudo incluído, assim como as justificativas para os principais riscos de vieses encontrados. Importante lembrar que os pesquisadores devem identificar os desfechos para quais foram avaliados o risco de viés. É recomendado dar preferência aos desfechos primários ou de maior relevância para os pacientes.

Figura 2 - Exemplo do resultado da avaliação do risco de viés usando a ferramenta RoB 2

		Domínios do Risco de viés					
		D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Estudos	Estudo 1	+	+	+	+	+	+
	Estudo 2	-	+	+	+	+	-
	Estudo 3	?	+	-	+	+	-
	Estudo 4	+	+	×	+	-	×
	Estudo 5	×	×	+	+	-	×
	Estudo 6	+	×	-	+	+	×
	Estudo 7	+	-	-	×	+	×
	Estudo 8	+	-	+	+	+	-
	Estudo 9	+	+	×	+	+	×
	Estudo 10	+	+	+	+	+	+

Domínios:

- D1: Viés no processo de randomização
D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas
D3: Viés devido a dados faltantes dos desfechos
D4: Viés na mensuração dos desfechos
D5: Viés na seleção dos resultados relatados

Julgamentos:

- × Alto
- Algumas preocupações
+ Baixo
? Sem informação

Fonte: elaborada no robvis em 2023 (36).

4.5.6 Resultados dos estudos individuais

Nas revisões sistemáticas com meta-análise em rede, principalmente nos casos de redes formadas por muitas intervenções, a apresentação dos resultados de cada desfecho, seja no formato de tabela ou no formato de gráfico de floresta, pode se tornar muito extensa e de difícil entendimento por parte dos leitores (13). Uma sugestão de apresentação dos resultados está na **Figura 3**, em que constam os dados utilizados na meta-análise em rede. Destaca-se que esse exemplo só contém informações de um determinado desfecho; portanto, recomenda-se que os pesquisadores apresentem os resultados nesse formato apenas para os desfechos primários.

Figura 3 - Exemplo de tabela demonstrando os resultados por estudo para determinado desfecho (dicotômico)

Estudo	INTERVENÇÃO									
	Intervenção 1		Intervenção 2		Intervenção 3		Intervenção 4		Intervenção 5	
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	eventos	pacientes	eventos	pacientes	eventos	pacientes	eventos	pacientes	eventos	pacientes
Estudo 1										
Estudo 2										
Estudo 3										
Estudo 4										

Fonte: elaboração própria.

4.5.7 Síntese dos resultados

A síntese dos estudos pode ser apresentada de diferentes formas por meio de tabelas e gráficos detalhados a seguir:

4.5.7.1 Tabela resumando os resultados (estimativas direta, indireta e da rede)

Pesquisadores de revisão sistemática com meta-análise em rede podem optar por apresentar os resultados em uma tabela, conforme o modelo apresentado na **Figura 4**. Nessa tabela, os pesquisadores deverão organizar os resultados por comparação, sendo indicado apresentar as estimativas direta e indireta (quando disponíveis), assim como da estimativa da meta-análise em rede, juntamente com seus respectivos intervalos de confiança (ou intervalos de credibilidade). É recomendado também que os pesquisadores insiram nessa tabela o nível da certeza da evidência de cada comparação. Destaca-se que cada tabela só contém informações de um determinado desfecho; portanto, recomenda-se que os pesquisadores apresentem os resultados nesse formato apenas para os desfechos primários.

Figura 4 - Exemplo de tabela demonstrando os resultados da meta-análise em rede para um desfecho específico

Comparação	N de estudos com comparação direta	Estimativa direta (IC 95%)	Estimativa indireta (IC 95%)	Estimativa da meta-análise em rede (IC 95%)	Certeza da evidência
ADAxETA	4	1,07 (0,88 a 1,28)	-	1,08 (0,87 a 1,29)	Moderada
ADAxIFN	2	1,40 (0,34 a 5,55)	-	1,39 (0,35 a 5,54)	Baixa
ETAxIFN	0	-	1,26 (0,54 a 2,89)	1,26 (0,54 a 2,89)	Baixa

Fonte: elaboração própria.

Notas: ADA — adalimumabe; ETA — etanercepte; IC — intervalo de confiança; IFN — infliximabe.

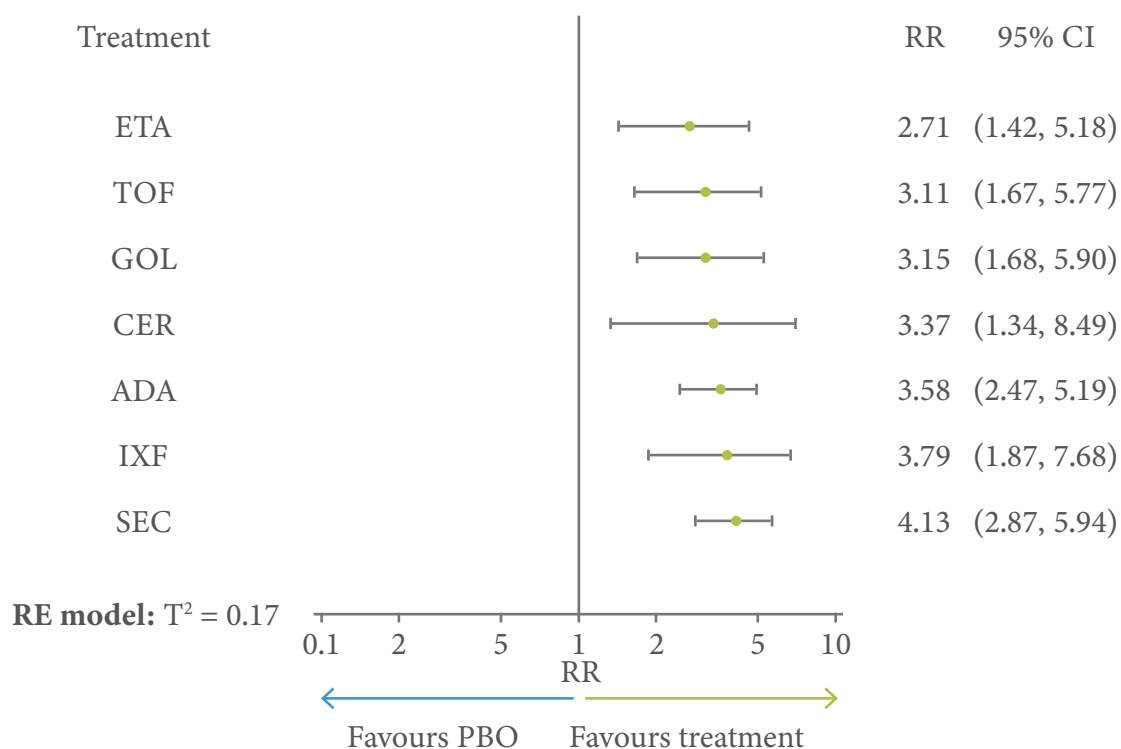
A apresentação dos resultados nesse formato de tabela pode ser bastante útil por apresentar simultaneamente as estimativas direta, indireta e da rede. No entanto, em meta-análises em rede com várias intervenções sendo comparadas, o volume de informação pode ser muito vasto, dificultando a interpretação dos resultados por parte dos leitores (37). Nessas situações, sugere-se que os resultados também sejam apresentados em outros formatos, os quais serão discutidos a seguir:

4.5.7.2 Gráfico de floresta

Na meta-análise em rede, o gráfico de floresta é comumente utilizado como uma forma visual de apresentação dos resultados. O gráfico contém a estimativa sumária (e o intervalo de confiança ou de credibilidade) de cada intervenção em relação a um comparador comum. É necessário que os pesquisadores definam qual será esse comparador comum — normalmente é utilizado o tratamento padrão ou cuidado usual ou o placebo. Em algumas situações também pode ser escolhida a intervenção mais comumente utilizada nos estudos incluídos na revisão sistemática ou a intervenção com menor eficácia ou segurança.

A Figura 5 apresenta um exemplo de gráfico de floresta de uma meta-análise em rede, em que foram comparados sete medicamentos em relação ao placebo (comparador comum). Cada comparação é representada no gráfico por um círculo (estimativa sumária de efeito) com uma linha horizontal que se estende de um lado a outro do círculo, indicando o limite inferior e o limite superior do IC. Diferentemente do gráfico da meta-análise pareada, não temos um diamante na parte inferior do gráfico, já que temos diferentes comparações apresentadas.

Figura 5 - Exemplo de gráfico de floresta em uma meta-análise em rede



Fonte: Montezuma *et al.* (35).

Notas: ADA — adalimumabe; CER — certolizumabe pegol; ETA — etanercepte; GOL — golimumabe; IC — intervalo de confiança; IFN — infliximabe; RR — razão de risco; SEC — secuquinumabe; TOF — tofacitinibe; PBO — placebo.

Apesar desses gráficos serem muito úteis devido à facilidade de visualização, eles possuem algumas limitações quando se trata da meta-análise em rede. Esse formato apresenta apenas uma parte das comparações possíveis de uma rede, tendo em vista que é necessário escolher um comparador comum. Dessa forma, não representa uma fotografia completa da evidência disponível. Ressalta-se que a tomada de decisão não deve ser baseada apenas nessa análise, uma vez que há outras informações importantes que podem afetar a certeza da evidência, como risco de viés, transitividade e incoerência. Além disso, ao adotar um comparador comum, com o qual algumas intervenções não foram comparadas, pode-se gerar intervalos de confiança mais amplos (maior imprecisão), pois o número de estudos considerados na análise diminui, levando a inferências menos confiáveis do que os dados podem justificar (37).

4.5.7.3 Tabela de classificação

Nas meta-análises em rede em que muitas intervenções são avaliadas, a tabela de classificação (*league table*), também conhecida como tabela triangular, é uma forma útil e visual de apresentar os resultados. Essa tabela apresenta de forma sucinta todas as possíveis comparações das intervenções incluídas na rede. Cada célula da tabela contém a estimativa pontual, juntamente com o intervalo de confiança ou intervalo de credibilidade de 95% da intervenção na respectiva coluna *versus* o comparador na respectiva linha. A depender do *software* utilizado para realizar as análises, existirão algumas variações do formato e das informações incluídas em uma tabela de classificação, conforme será discutido a seguir. Portanto, os pesquisadores das meta-análises em rede devem sempre relatar, no texto (ou em nota, abaixo da tabela), quais informações foram inseridas para facilitar o entendimento e a sua interpretação.

Se os pesquisadores optarem por utilizar o aplicativo da *web* MetaInsight, por exemplo, a tabela de classificação apresenta as estimativas da meta-análise em rede no triângulo inferior (abaixo da linha diagonal com os nomes das intervenções) e as estimativas da meta-análise direta (quando disponíveis) no triângulo superior (acima da linha diagonal) (10). No MetaInsight, as intervenções são ordenadas da mais eficaz para a menos eficaz ao longo da linha diagonal (10). A **Figura 6** apresenta os resultados (hipotéticos) do uso de medicamentos no tratamento de uma determinada condição para um determinado desfecho benéfico dicotômico (por exemplo: ACR 50).

Figura 6 - Exemplo de tabela de classificação feita no aplicativo da *web* MetaInsigth

Golimumabe	.	.	.	.	.	.	4,01 [2,39; 6,71]
1,05 [0,56 - 1,97]	Secuquinumabe	.	1,07 [0,48 - 2,37]	.	.	.	3,80 [2,57 - 5,61]
1,07 [0,45 - 2,54]	1,02 [0,47 - 2,22]	Infliximabe	.	.	.	.	3,75 [1,87 - 7,50]
1,12 [0,60 - 2,09]	1,06 [0,68 - 1,67]	1,04 [0,48 - 2,28]	Adalimumabe	.	.	1,18 [0,49 - 2,83]	3,71 [2,47 - 5,59]
1,25 [0,44 - 3,60]	1,19 [0,44 - 3,19]	1,17 [0,37 - 3,71]	1,12 [0,42 - 3,00]	Certolizumabe Pegol	.	.	3,20 [1,28 - 8,03]
1,49 [0,66 - 3,39]	1,42 [0,68 - 2,95]	1,40 [0,54 - 3,58]	1,34 [0,65 - 2,77]	1,19 [0,39 - 3,65]	Etarnecepte	.	2,68 [1,42 - 5,07]
1,52 [0,71 - 3,25]	1,45 [0,76 - 2,76]	1,42 [0,58 - 3,46]	1,36 [0,76 - 2,44]	1,21 [0,41 - 3,56]	1,02 [0,44 - 2,37]	Tofacitinibe	2,41 [1,22 - 4,78]
4,01 [2,39 - 6,71]	3,81 [2,67 - 5,44]	3,75 [1,87 - 7,50]	3,59 [2,52 - 5,10]	3,20 [1,28 - 8,03]	2,68 [1,42 - 5,07]	2,63 [1,51 - 4,59]	Placebo

Fonte: elaborada no MetaInsight em 2023 (10).

Notas: Cada célula contém a razão de risco (RR) e o intervalo de confiança de 95% da intervenção na respectiva coluna *versus* o comparador na respectiva linha. O triângulo inferior apresenta o resultado da meta-análise em rede e o triângulo superior apresenta o resultado da meta-análise pareada. RRs maiores que 1 favorecem o tratamento à esquerda.

A partir dos resultados apresentados na **Figura 6**, é possível observar a ordem das intervenções e afirmar, por exemplo, que o golimumabe apresenta a probabilidade de ser o mais eficaz para o desfecho ACR 50, seguido pelo secuquinumabe, infliximabe, adalimumabe e assim por diante. Observa-se também que todos os medicamentos foram mais eficazes que o placebo, mas que não houve diferenças significativas entre os medicamentos avaliados, tanto nas estimativas em rede como nas estimativas diretas (secuquinumabe *versus* adalimumabe; adalimumabe *versus* tofacitinibe) para o desfecho avaliado. Para exemplificar como interpretar um resultado a partir da tabela, na comparação entre golimumabe *versus* secuquinumabe, a estimativa da meta-análise em rede mostra que a probabilidade de alcançar o desfecho avaliado é maior no golimumabe do que no secuquinumabe (RR = 1,05), porém a diferença não é estatisticamente significativa, pois o intervalo de confiança cruza a linha do efeito nulo (IC 95% 0,56 a 1,97).

Por outro lado, se os pesquisadores da meta-análise em rede optarem por utilizar o aplicativo da *web* NMAstudio, a tabela de classificação também apresenta as estimativas da meta-análise em rede no triângulo inferior e as estimativas da meta-análise direta (quando disponíveis) no triângulo superior. Os pesquisadores podem optar por pintar as células da tabela com o julgamento do risco de viés ou da certeza da evidência de cada comparação para o desfecho avaliado. Diferentemente do MetaInsight, as intervenções não são ordenadas da mais eficaz para a menos eficaz, mas sim em ordem alfabética do nome das intervenções avaliadas. A **Figura 7** apresenta o exemplo de uma classificação feita no aplicativo da *web* NMAstudio com os resultados (hipotéticos) do uso de medicamentos no tratamento de uma determinada condição para o desfecho ‘eventos adversos sérios’.

Figura 7 - Tabela de classificação realizada no aplicativo da *web* NMAstudio

ADA	.	.	.	.	1,18 (0,69 - 2,01)	0,85 (0,52 - 1,38)	0,34 (0,04 - 3,18)
0,51 (0,19 - 1,35)	CER	.	.	.	1,74 (0,72 - 4,22)	.	.
1,03 (0,28 - 3,82)	2,02 (0,44 - 9,32)	ETA	.	.	0,86 (0,25 - 3,01)	.	.
2,59 (0,27 - 24,98)	5,10 (0,46 - 56,02)	2,53 (0,20 - 32,46)	GOL	.	0,34 (0,04 - 3,17)	.	.
0,44 (0,06 - 3,51)	0,87 (0,10 - 7,96)	0,43 (0,04 - 4,67)	0,17 (0,01 - 3,47)	IFX	2,00 (0,26 - 15,24)	.	.
0,89 (0,59 - 1,34)	1,74 (0,72 - 4,22)	0,86 (0,25 - 3,01)	0,34 (0,04 - 3,17)	2,00 (0,26 - 15,24)	PBO	1,37 (0,90 - 2,09)	1,01 (0,21 - 4,94)
1,04 (0,70 - 1,54)	2,04 (0,79 - 5,31)	1,01 (0,28 - 3,71)	0,40 (0,04 - 3,83)	2,35 (0,30 - 18,44)	1,17 (0,81 - 1,69)	SEC	.
0,72 (0,17 - 2,98)	1,41 (0,27 - 7,39)	0,70 (0,11 - 4,56)	0,28 (0,02 - 3,84)	1,62 (0,14 - 19,08)	0,81 (0,20 - 3,28)	0,69 (0,17 - 2,89)	TOF

Fonte: elaborada no NMAstudio em 2023 (11).

Notas: Cada célula contém a razão de risco (RR) e o intervalo de confiança de 95% da intervenção na respectiva coluna *versus* o comparador na respectiva linha. O triângulo inferior apresenta o resultado da meta-análise em rede e o triângulo superior apresenta o resultado da meta-análise pareada. RRs menores que 1 favorecem o tratamento à esquerda. As células foram pintadas de acordo com a avaliação da certeza da evidência, a qual foi classificada como baixa (amarelo) e muito baixa (vermelho). ADA — adalimumabe; CER — certolizumabe pegol; ETA — etanercepte; GOL — golimumabe; IFN — infliximabe; SEC — secukinumabe; PBO — placebo; TOF — tofacitinibe.

Os resultados apresentados na Figura 7 demonstram que não houve diferenças significativas entre todos os medicamentos avaliados e o placebo, assim como entre os próprios medicamentos em relação ao risco de eventos adversos sérios tanto nas estimativas em rede (a certeza da evidência variou de baixa a muito baixa) como nas estimativas diretas, pois os intervalos de confiança cruzam a linha do efeito nulo em todas as comparações.

No NMAstudio também é possível elaborar uma tabela de classificação com os resultados das estimativas da meta-análise em rede para dois desfechos, caso os pesquisadores queiram apresentar os resultados desses desfechos importantes de forma conjunta. Nesse caso, as estimativas da meta-análise em rede de um desfecho (eficácia) ficam no triângulo inferior e do outro desfecho no triângulo superior (aceitabilidade) (Figura 8).

Figura 8 - Tabela de classificação com resultados de eficácia e aceitabilidade de 12 medicamentos antidepressivos

Efficacy (response rate) (95% CI)		Comparison		Acceptability (dropout rate) (95% CI)							
BUP	1.00 (0.78-1.28)	0.75 (0.55-1.01)	1.06 (0.86-1.32)	0.89 (0.74-1.08)	0.73 (0.53-1.00)	0.87 (0.58-1.24)	0.87 (0.66-1.14)	0.81 (0.65-1.00)	0.62 (0.45-0.86)	1.01 (0.82-1.27)	0.84 (0.68-1.02)
0.98 (0.78-1.23)	CIT	0.75 (0.55-1.02)	1.07 (0.86-1.31)	0.90 (0.73-1.09)	0.73 (0.54-0.99)	0.87 (0.60-1.24)	0.87 (0.66-1.15)	0.81 (0.65-1.01)	0.62 (0.45-0.84)	1.02 (0.81-1.28)	0.84 (0.67-1.06)
1.09 (0.83-1.43)	1.12 (0.87-1.44)	DUL	1.43 (1.09-1.85)	1.19 (0.91-1.57)	0.98 (0.67-1.41)	1.16 (0.77-1.73)	1.16 (0.83-1.61)	1.08 (0.84-1.40)	0.83 (0.57-1.22)	1.36 (1.01-1.83)	1.12 (0.84-1.50)
0.82 (0.67-1.01)	0.84 (0.70-1.01)	0.75 (0.60-0.93)	ESC	0.84 (0.70-1.01)	0.69 (0.50-0.94)	0.81 (0.55-1.15)	0.81 (0.62-1.07)	0.76 (0.62-0.93)	0.58 (0.43-0.81)	0.95 (0.77-1.19)	0.78 (0.64-0.97)
1.08 (0.90-1.29)	1.10 (0.93-1.31)	0.99 (0.79-1.24)	1.32 (1.12-1.55)	FLU	0.82 (0.62-1.07)	0.97 (0.69-1.32)	0.97 (0.77-1.21)	0.91 (0.79-1.05)	0.70 (0.53-0.92)	1.14 (0.96-1.36)	0.94 (0.81-1.09)
1.10 (0.83-1.47)	1.13 (0.86-1.47)	1.01 (0.74-1.38)	1.35 (1.02-1.76)	1.02 (0.81-1.30)	FVX	1.18 (0.76-1.75)	1.18 (0.87-1.61)	1.10 (0.84-1.47)	0.85 (0.57-1.26)	1.38 (1.03-1.89)	1.14 (0.86-1.54)
1.07 (0.77-1.48)	1.09 (0.78-1.50)	0.97 (0.69-1.38)	1.30 (0.95-1.78)	0.99 (0.74-1.31)	0.97 (0.68-1.37)	MIL	0.99 (0.69-1.53)	0.94 (0.68-1.31)	0.72 (0.48-1.10)	1.17 (0.84-1.72)	0.97 (0.69-1.40)
0.79 (0.72-1.00)	0.80 (0.63-1.01)	0.72 (0.54-0.94)	0.96 (0.76-1.19)	0.73 (0.60-0.88)	0.71 (0.55-0.92)	0.74 (0.53-1.01)	MIR	0.93 (0.75-1.17)	0.72 (0.51-1.03)	1.17 (0.91-1.51)	0.97 (0.76-1.23)
1.06 (0.87-1.30)	1.08 (0.90-1.30)	0.97 (0.78-1.20)	1.30 (1.10-1.53)	0.98 (0.86-1.12)	0.96 (0.76-1.23)	1.00 (0.74-1.33)	1.35 (1.11-1.64)	PAR	0.77 (0.56-1.05)	1.25 (1.04-1.52)	1.03 (0.86-1.24)
1.60 (1.20-2.16)	1.63 (1.25-2.14)	1.46 (1.05-2.02)	1.95 (1.47-2.59)	1.48 (1.16-1.90)	1.45 (1.03-2.02)	1.50 (1.03-2.18)	2.03 (1.52-2.78)	1.50 (1.16-1.98)	REB	1.63 (1.19-2.24)	1.34 (0.99-1.83)
0.87 (0.72-1.05)	0.88 (0.72-1.07)	0.79 (0.62-1.01)	1.06 (0.88-1.27)	0.80 (0.69-0.93)	0.79 (0.61-1.01)	0.81 (0.60-1.11)	1.10 (0.90-1.36)	0.82 (0.69-0.96)	0.54 (0.41-0.71)	SER	0.82 (0.67-1.00)
0.85 (0.70-1.01)	0.86 (0.71-1.05)	0.77 (0.60-0.99)	1.03 (0.86-1.24)	0.78 (0.68-0.90)	0.77 (0.59-0.99)	0.79 (0.58-1.08)	1.08 (0.87-1.33)	0.79 (0.67-0.94)	0.53 (0.40-0.69)	0.98 (0.82-1.16)	VEN

Fonte: Cipriani *et al.* (p. 752) (38).

Notas: Cada célula contém a razão de chance (OR) e o intervalo de confiança de 95% da intervenção na respectiva coluna *versus* o comparador na respectiva linha. Para eficácia, as ORs maiores que 1 favorecem o tratamento à esquerda, e para aceitabilidade, ORs menores favorecem o tratamento à esquerda. BUP — bupropiona; CIT — citalopram; DUL — duloxetina; ESC — escitalopram. FLU — fluoxetina; FVX — fluvoxamina; MIL — milnaciprano; MIR — mirtazapina; PAR — paroxetina; REB — reboxetina; SER — sertralina; VEN — venlafaxina.

4.5.7.4 Ranqueamento das intervenções

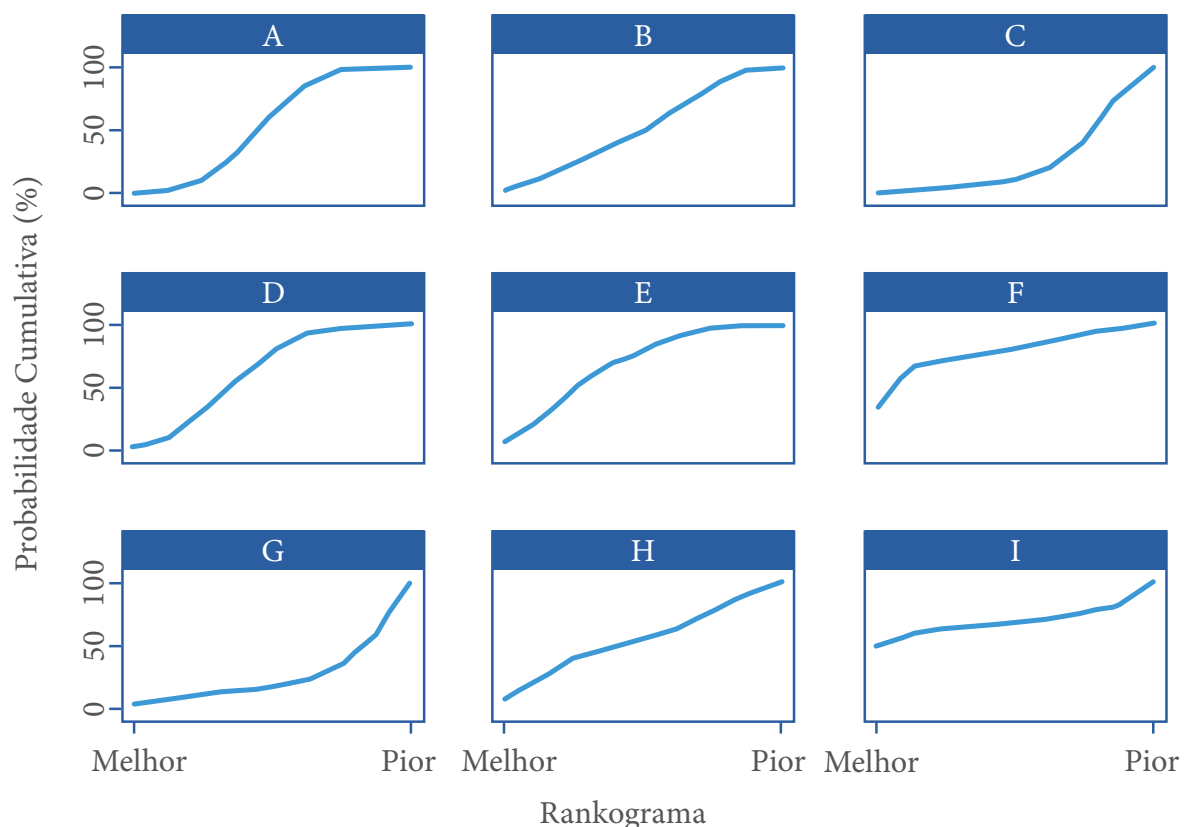
Como discutido anteriormente, quando há diversas intervenções concorrentes disponíveis para uma mesma condição, a meta-análise em rede é o método de escolha para avaliar a efetividade comparativa dessas intervenções. Nessas situações, uma das principais vantagens da meta-análise em rede em relação à meta-análise pareada é o ranqueamento das intervenções de acordo com a maior probabilidade de apresentarem efeitos favoráveis e/ou menos deletérios (39). Essa hierarquização das intervenções testadas costuma ser bastante útil para o tomador de decisão, já que a informação é passada de forma mais clara e mais fácil de ser interpretada.

Os pesquisadores de uma revisão sistemática com meta-análise em rede devem pré-especificar no protocolo qual método será utilizado no ranqueamento das intervenções. Diversos métodos de ranqueamento têm sido propostos na literatura, incluindo a probabilidade de uma intervenção ter o melhor valor médio da estimativa de efeito para um determinado desfecho, a probabilidade de cada intervenção ocupar determinada posição no ranqueamento, o ranqueamento médio ou mediano de cada intervenção, a área sob o ranqueamento cumulativo (SUCRA, do inglês *Surface Under the Cumulative Ranking Curve*) e o *P-score*. Todos os métodos sumarizam a distribuição das estimativas de efeitos na meta-análise em rede, mas diferem na forma como eles consideram a imprecisão ao redor dessas estimativas para determinar o ranqueamento.

O método em que a probabilidade de uma intervenção ter o melhor valor médio da estimativa de efeito para determinado desfecho determina qual é a intervenção mais provável de ter o melhor (mais desejável) valor médio do desfecho avaliado, expressando o ranqueamento em porcentagem (0 a 100). Esse método pode ser aplicado tanto na abordagem frequentista como na bayesiana. Entretanto, este não é o método mais adequado e deve ser evitado, pois não incorpora a incerteza dos resultados para definir o ranqueamento, e, portanto, pode favorecer intervenções com resultados mais imprecisos (39).

Um método bastante utilizado para hierarquizar as intervenções avaliadas é a definição da probabilidade de que cada intervenção ocupará uma determinada posição no ranqueamento, o qual pode ser demonstrado por meio de gráficos como o rankograma. O rankograma é um gráfico (Figura 9) que demonstra, a partir das estimativas de efeito e medidas de precisão para determinado desfecho, a probabilidade de cada intervenção ser classificada em primeiro lugar, segundo lugar, terceiro lugar e assim por diante, expressando assim toda a incerteza sobre os ranqueamentos. No eixo horizontal do rankograma ficam os possíveis ranqueamentos, e no eixo vertical a probabilidade de as intervenções atingirem cada posição no ranqueamento (39). As intervenções preferenciais serão aquelas com maior probabilidade de estarem ranqueadas próximo ao topo (primeira posição) e menor possibilidade de estarem ranqueadas próximo à base (última posição). O rankograma pode ser gerado no aplicativo da *web* MetaInsigh e nos *softwares* R e STATA.

Figura 9 - Rankograma demonstrando a probabilidade de ranqueamento de cada intervenção (letras 'A' a 'I')

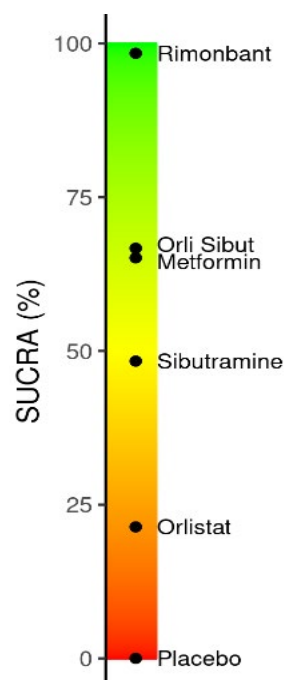


Fonte: adaptado de Lewis *et al.* (p. 35) (40).

Nota: Da esquerda para a direita, ao longo do eixo x, estão as classificações possíveis para cada intervenção.

Já o SUCRA e o *P-score* são medidas sumárias da distribuição do ranqueamento (rankograma), em que todas as probabilidades são sumarizadas em um único número (que pode variar de 0 a 1 ou 0 a 100%), de modo que quanto maior o valor, melhor é o ranqueamento da intervenção. Os valores do SUCRA e do *P-score* refletem a sobreposição entre a distribuição das estimativas de efeito das intervenções, e quanto maior a proximidade das estimativas, mais semelhantes são os valores. Essas medidas mensuram o grau de certeza de que uma intervenção supera todas as outras concorrentes, e o SUCRA é utilizado na abordagem bayesiana e o *P-score* na abordagem frequentista (39, 41). Esses métodos devem ser utilizados como primeira opção para expressar o ranqueamento das intervenções nas revisões sistemáticas com meta-análise em rede, pois incorporam a incerteza nas estimativas de efeito, ou seja, levam em conta não somente a magnitude da estimativa, mas também a precisão (largura do intervalo de confiança ou intervalo de credibilidade). Os resultados do SUCRA e do *P-score* podem ser expressos de forma numérica ou utilizando gráficos e podem ser calculados usando *softwares* como o R e o STATA, assim como de forma automática no MetaInsight (no caso do SUCRA) (Figura 10) e NMAstudio (no caso do *P-score*) (Figura 11).

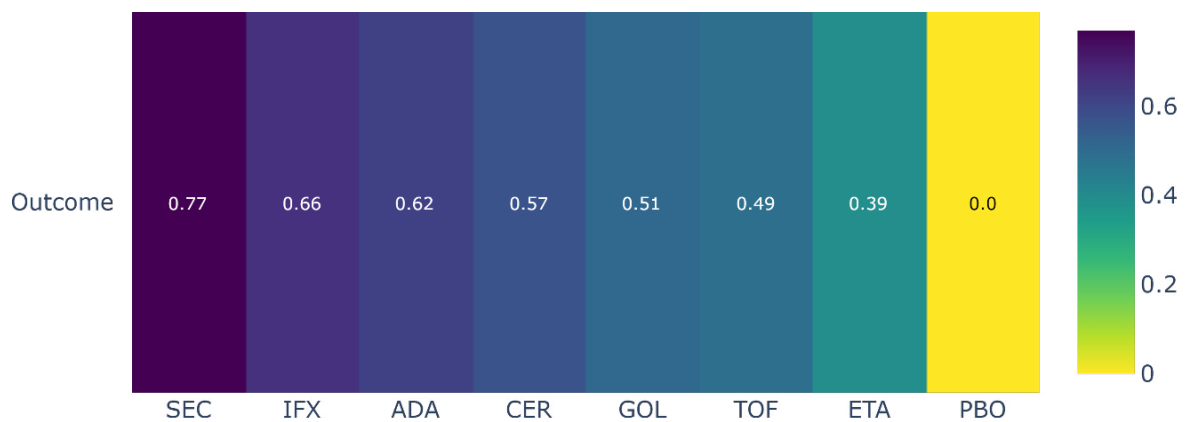
Figura 10 - Gráfico do método SUCRA demonstrando o ranqueamento das intervenções



Fonte: Owen *et al.* (10).

Nota: Valores mais altos de SUCRA indicam melhor ranqueamento, ou seja, a maior probabilidade de ter um melhor resultado para o desfecho avaliado.

Figura 11 - Gráfico do método *P-score* demonstrando o ranqueamento das intervenções



Fonte: Montezuma *et al.* (35).

Notas: Valores mais altos de *P-score* (mais próximo do 1) indicam melhor ranqueamento, ou seja, a maior probabilidade de ter um melhor resultado para o desfecho avaliado. ADA — adalimumabe; CER — certolizumabe pegol; ETA — etanercepte; GOL — golimumabe; IFN — infliximabe; SEC — secuquinumabe; PBO — placebo; TOF — tofacitinibe.

Uma forma mais simples de apresentar o ranqueamento das intervenções é por meio do ranqueamento médio e mediano. Essas medidas são transformações dos valores de SUCRA e *P-score*, e, portanto, sempre apresentarão a mesma hierarquização de tratamento desses métodos. Os ranqueamentos médio e mediano são medidas intuitivas. O ranqueamento mediano é mais fácil de interpretar, por se tratar de números inteiros. Porém, também existe a possibilidade de gerar muitos empates no ranqueamento, ocultando pequenas diferenças entre as intervenções (42). Em um exemplo hipotético (Tabela 1) de uma meta-análise em rede para um determinado desfecho em que há quatro intervenções competindo entre si (A, B, C e D), nota-se a diferença entre o ranqueamento médio e o ranqueamento mediano de cada intervenção. Nesse exemplo, as intervenções 'B', 'C' e 'D' têm um ranqueamento bem próximo, ao passo que a intervenção 'A' é a que apresenta o pior ranqueamento.

Tabela 1 - Ranqueamentos das intervenções usando o ranqueamento médio/mediano

Métrica do ranqueamento	A	B	C	D
Rankeamento médio	3,9	1,7	2,1	2,3
Rankeamento mediano	4	2	2	2

Fonte: elaboração própria.

Destaca-se que esses métodos apresentam o ranqueamento das intervenções para cada desfecho especificamente (por exemplo, teremos um ranqueamento das intervenções para o desfecho ‘dor’ e outro ranqueamento das intervenções para o desfecho ‘eventos adversos’) e não um ranqueamento geral das intervenções. Dessa forma, para avaliar qual a melhor opção de tratamento para uma determinada condição, é necessário avaliar o ranqueamento dos principais desfechos de interesse da revisão, além de outros fatores, como a magnitude do efeito e certeza da evidência.

Apesar de as medidas de ranqueamento serem muito úteis, elas não devem ser o único critério para o julgamento dos tomadores de decisão (42). É necessário ter cautela na interpretação dos resultados do ranqueamento, principalmente quando as estimativas de efeito da meta-análise em rede são imprecisas, o que pode gerar conclusões inadequadas. Os pesquisadores de revisões sistemáticas com meta-análise em rede não devem utilizar o ranqueamento das intervenções como substituto das estimativas de efeito de tratamento. Por isso, é sempre recomendado que os resultados da hierarquização das intervenções sejam interpretados juntamente com a magnitude das estimativas de efeito e a certeza da evidência. Dessa forma, as tomadas de decisão podem ser melhor fundamentadas.

Um exemplo de como os autores podem relatar os resultados no texto: “Com base no ranqueamento (*P-score*) das intervenções apresentadas, o secuquinumabe teve a maior probabilidade em comparação aos demais medicamentos de alcançar o desfecho ACR 70 no tempo de seguimento de 12 meses (*versus* placebo: RR 4,13; IC 95% 2,87 a 5,94; *P-score* = 0,77; alta certeza da evidência), seguido pelo infliximabe (*versus* placebo: RR 3,79; IC 95% 1,87 a 7,68; *P-score* = 0,66; muito baixa certeza da evidência) e o adalimumabe (*versus* placebo: RR 3,58; IC 95% 2,47 a 5,19; *P-score* = 0,62; alta certeza da evidência)”.

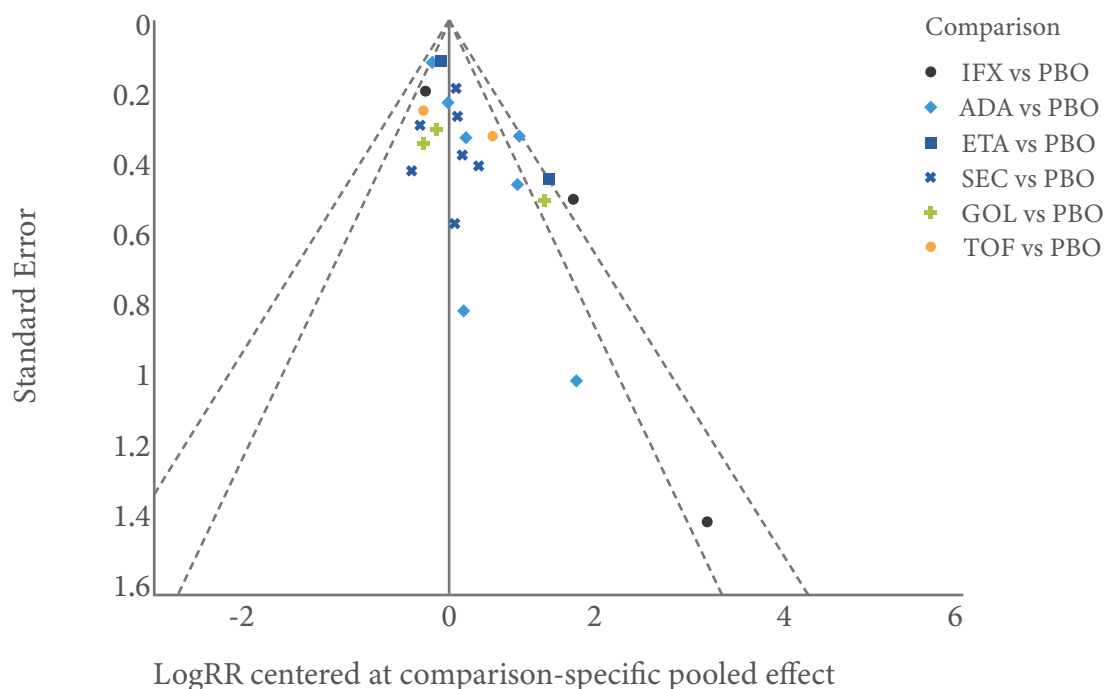
4.5.8 Exploração da incoerência

A avaliação da incoerência, conforme já mencionado, é parte fundamental de uma meta-análise em rede. Dessa forma, os pesquisadores devem descrever os resultados das análises de incoerência local e global, informando quais abordagens foram utilizadas. Devem ser apresentadas as medidas utilizadas para avaliar incoerência, o valor-p dos testes estatísticos utilizados, assim como medidas de ajuste dos modelos que comparam os modelos de coerência e incoerência.

4.5.9 Risco de viés entre os estudos (viés de publicação ou viés de relato)

O resultado do risco de viés entre os estudos pode ser demonstrado por meio do gráfico de funil em uma meta-análise em rede, conforme apresentado na **Figura 12**. O gráfico de funil exibe o tamanho do efeito estimado (geralmente representado como o tamanho do efeito do estudo ou o *log* do tamanho do efeito) em relação ao seu erro-padrão (ou variabilidade) para cada estudo incluído na meta-análise em rede. O tamanho do efeito é plotado no eixo horizontal e o erro-padrão é plotado no eixo vertical.

Figura 12 - Gráfico de funil



Fonte: Montezuma *et al.* (p.13) (35).

A interpretação desse gráfico pode ser feita por meio da observação da forma geral do gráfico e da distribuição dos pontos em torno de uma linha de referência, geralmente representada como uma linha vertical no centro do gráfico, conforme visto no **Apêndice F** desta diretriz.

Outra forma de apresentar o resultado do viés de publicação é por meio da ferramenta RoB-MEN (32), a qual se encontra no **Apêndice J**.

4.5.10 Resultados das análises adicionais

Assim como nas meta-análises pareadas, os pesquisadores de uma meta-análise em rede também devem apresentar os resultados das análises de subgrupos, meta-regressão e sensibilidade. É importante deixar claro no texto caso algumas das análises adicionais não tenham sido pré-especificadas. Mais informações de como relatar os resultados das análises adicionais podem ser encontradas nas *Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados* vigente.

4.5.11 Avaliação da certeza da evidência

Ao apresentar seus resultados, os pesquisadores devem considerar não apenas a magnitude das estimativas, mas também o nível de confiança nessas estimativas. A avaliação da magnitude do efeito é útil apenas se acompanhada pelo grau de confiança na estimativa.

4.5.12 Abordagem CINEMA

Após a avaliação de cada uma das comparações, conforme apresentado no **Apêndice K**, o julgamento final da avaliação da certeza da evidência pode ser apresentado conforme observado na **Figura 13**. Para inserir as razões para o rebaixamento da evidência, os pesquisadores devem clicar na caixa específica situada ao lado do julgamento de cada domínio que foi rebaixado e esse domínio aparecerá automaticamente como um domínio de rebaixamento da evidência. Pode-se notar que, no exemplo apresentado, o julgamento final foi de muito baixa certeza da evidência para todas as comparações, visto que todas apresentam mais de um domínio julgado com ‘grandes preocupações’.

Figura 13 - Classificação final da certeza da evidência com as justificativas inseridas pelo autor para o desfecho ‘redução de dor’

										Download Report	Reset
Comparison	Number of Studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reason(s) for downgrading		
Mixed evidence											
CodAPAP vs TramAPAP	1	Major concerns	High risk	Major concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Reporting bias Indirectness Imprecision Incoherence		
CodCR vs Pcbo	1	Major concerns	Low risk	No concerns	No concerns	Some concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Heterogeneity Incoherence		
Morf vs Pcbo	1	Major concerns	Some concerns	No concerns	Some concerns	Some concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Reporting bias Imprecision Heterogeneity Incoherence		
Pcbo vs TramAPAP	5	Some concerns	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Reporting bias Indirectness Incoherence		
Pcbo vs TramER	6	Some concerns	Low risk	Major concerns	No concerns	Some concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Heterogeneity Incoherence		
Pcbo vs TramIR	2	Major concerns	Low risk	Major concerns	No concerns	Some concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Heterogeneity Incoherence		
Indirect evidence											
CodAPAP vs CodCR	--	Major concerns	Low risk	Major concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Imprecision Incoherence		
CodAPAP vs Morf	--	Major concerns	Low risk	Major concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Imprecision Incoherence		
CodAPAP vs Pcbo	--	Major concerns	Low risk	Major concerns	No concerns	Some concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Heterogeneity Incoherence		
CodAPAP vs TramER	--	Major concerns	Low risk	Major concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Imprecision Incoherence		
CodAPAP vs TramIR	--	Major concerns	Low risk	Major concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Imprecision Incoherence		
CodCR vs Morf	--	Major concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Imprecision Incoherence		
CodCR vs TramAPAP	--	Major concerns	High risk	No concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Reporting bias Imprecision Incoherence		
CodCR vs TramER	--	Major concerns	Low risk	Major concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Imprecision Incoherence		
CodCR vs TramIR	--	Major concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Imprecision Incoherence		
Morf vs TramAPAP	--	Major concerns	High risk	No concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Reporting bias Imprecision Incoherence		
Morf vs TramER	--	Major concerns	Low risk	Major concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Imprecision Incoherence		
Morf vs TramIR	--	Major concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Imprecision Incoherence		
TramAPAP vs TramER	--	Some concerns	High risk	Major concerns	Some concerns	Some concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Reporting bias Indirectness Imprecision Heterogeneity Incoherence		
TramAPAP vs TramIR	--	Some concerns	High risk	Major concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Reporting bias Indirectness Imprecision Incoherence		
TramER vs TramIR	--	Some concerns	Low risk	Major concerns	Some concerns	Some concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Imprecision Heterogeneity Incoherence		

Fonte: elaborada no CINeMA em 2023 (43).

É possível fazer o *download* do relato para o Microsoft Excel e traduzir para o português a tabela final de julgamento (Figura 14).

Figura 14 - Classificação final da certeza da evidência traduzida para o português após exportar o arquivo no formato .csv do CINeMA para o Excel

Comparação	Número de estudos	Risco de viés dos estudos	Viés de relato	Evidência Indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Nível de confiança	Razão para rebaixamento da evidência
Evidência mista									
CodAPAP:TramAPAP	1	Grandes preocupações	Alto risco	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Viés de relato", "Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
CodCR:Pcbo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
Morf:Pcbo	1	Grandes preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Viés de relato", "Imprecisão", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
Pcbo:TramAPAP	5	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Viés de relato", "Evidência indireta", "Incoerência"]
Pcbo:TramER	6	Algumas preocupações	Baixo risco	Grandes preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Evidência indireta", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
Pcbo:TramIR	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Grandes preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Evidência indireta", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
Evidência indireta									
CodAPAP:CodCR	-	Grandes preocupações	Baixo risco	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
CodAPAP:Morf	-	Grandes preocupações	Baixo risco	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
CodAPAP:Pcbo	-	Grandes preocupações	Baixo risco	Grandes preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Evidência indireta", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
CodAPAP:TramER	-	Grandes preocupações	Baixo risco	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
CodAPAP:TramIR	-	Grandes preocupações	Baixo risco	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
CodCR:Morf	-	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Imprecisão", "Incoerência"]
CodCR:TramAPAP	-	Grandes preocupações	Alto risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Viés de relato", "Imprecisão", "Incoerência"]
CodCR:TramER	-	Grandes preocupações	Baixo risco	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
CodCR:TramIR	-	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Imprecisão", "Incoerência"]
Morf:TramAPAP	-	Grandes preocupações	Alto risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Viés de relato", "Imprecisão", "Incoerência"]
Morf:TramER	-	Grandes preocupações	Baixo risco	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
Morf:TramIR	-	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Imprecisão", "Incoerência"]
TramAPAP:TramER	-	Algumas preocupações	Alto risco	Grandes preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Viés de relato", "Evidência indireta", "Imprecisão", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
TramAPAP:TramIR	-	Algumas preocupações	Alto risco	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Viés de relato", "Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
TramER:TramIR	-	Algumas preocupações	Baixo risco	Grandes preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Risco de viés dos estudos", "Evidência indireta", "Imprecisão", "Heterogeneidade", "Incoerência"]

Fonte: elaboração própria.

4.6 Interpretação e discussão dos resultados

A interpretação e discussão dos resultados são etapas muito importantes do relato de uma revisão sistemática com meta-análise em rede e podem ser apresentadas por meio do resumo dos principais achados da revisão, das comparações com outros estudos na literatura e das limitações e pontos fortes.

4.6.1 Resumo dos principais achados da revisão

Assim como nas revisões sistemáticas com meta-análise pareada, os pesquisadores de uma meta-análise em rede também devem iniciar a discussão com um resumo dos principais resultados, com maior foco nos desfechos primários de eficácia e segurança. Os pesquisadores devem interpretar os resultados indicando a relevância clínica e a certeza da evidência. É recomendado que, nessa parte, os pesquisadores evitem uma repetição detalhada do que foi relatado na seção de resultados. É importante que os pesquisadores também discutam a aplicabilidade dos resultados, para qual contexto eles podem ser extrapolados, assim como de que forma os achados podem ajudar na tomada de decisão por parte dos gestores, pesquisadores e clínicos (13).

4.6.2 Comparações com outros estudos na literatura

Outro aspecto que deve ser abordado na discussão de uma revisão sistemática com meta-análise em rede é se os resultados concordam ou não com achados de outras revisões sistemáticas previamente publicadas. Os pesquisadores devem discutir sucintamente os aspectos que possam explicar as diferenças e as concordâncias dos resultados, como possíveis diferenças nos critérios de elegibilidade, na forma como as buscas foram realizadas e em como os dados foram sumarizados. Nessas comparações, os pesquisadores também podem destacar novos achados que não foram apresentados em estudos anteriores e como esses achados contribuem para o avanço do conhecimento em relação à evidência já existente (13).

4.6.3 Limitações e pontos fortes

Os pesquisadores devem listar as limitações tanto ao nível dos estudos individuais, como questões relacionadas ao viés dos estudos, ao nível da revisão e das escolhas metodológicas, por exemplo, o limite para o ano de publicação e a exclusão de determinado idioma, entre outros. A diferença em relação às revisões com meta-análise pareada é que os pesquisadores precisam abordar características específicas da meta-análise em rede. É importante que os aspectos que possam ter afetado o princípio da transitividade sejam discutidos. Possíveis razões que possam ter causado incoerência devem ser identificadas, assim como deve ser explicitada a forma como os pesquisadores lidaram com tais incoerências (13).

Os pontos fortes da revisão sistemática com meta-análise em rede também devem ser relatados na discussão. Os pesquisadores podem relatar se as buscas nas bases de dados foram extensas, se o processo de análise de dados foi feito de maneira rigorosa e como os pesquisadores tentaram minimizar potenciais vieses inerentes à revisão.

4.7 Conclusão

O relato da conclusão de uma revisão sistemática com meta-análise em rede deve conter as implicações dos resultados para a pesquisa e para a prática clínica e/ou política.

4.7.1 Implicações para a pesquisa

É recomendado que os pesquisadores informem se há necessidade de futuros estudos primários e quais são os aspectos metodológicos que esses estudos devem incorporar. Essas recomendações normalmente surgem a partir do número de estudos disponíveis para cada comparação, dos tipos de desfechos de interesse, da avaliação do risco de viés e da certeza da evidência realizada na revisão sistemática com meta-análise em rede.

4.7.2 Implicações para a prática

Nessa parte da revisão sistemática com meta-análise em rede, é recomendado que os pesquisadores realizem uma interpretação geral da evidência (com foco nos desfechos primários) de maneira clara e assertiva para auxiliar na tomada de decisão clínica e/ou política. É importante que os pesquisadores considerem as magnitudes de efeito de tratamento encontradas, o ranqueamento das intervenções, o balanço entre os achados dos desfechos de benefício e segurança e, especialmente, o nível da certeza da evidência (13).

Mais informações sobre as informações que devem conter na seção de conclusão das revisões sistemáticas podem ser encontradas nas *Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados* vigente.

REFERÊNCIAS

1. HIGGINS, J. P. T. *et al.* (ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)**. Cochrane, 2019. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 18 ago. 2025.
2. SALANTI, G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. **Research Synthesis Methods**, Cambridge, v. 3, n. 2, p. 80-97, 2012.
3. CALDWELL, D. M.; ADES, A. E.; HIGGINS, J. P. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. **BMJ – British Medical Journal**, Londres, v. 331, n. 7521, p. 897-900, 2005.
4. IOANNIDIS, J. P. Indirect comparisons: the mesh and mess of clinical trials. **The Lancet**, Londres, v. 368, n. 9546, p. 1470-1472, 2006.
5. SUTTON, A. *et al.* Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. **PharmacoEconomics**, [s. l.], v. 26, n. 9, p. 753-767, 2008.
6. WELLS, G. A. *et al.* **Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis**. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2009.
7. LU, G.; ADES, A. E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. **Statistics in Medicine**, [s. l.], v. 23, n. 20, p. 3105-3124, 2004.
8. BUCHER, H. C. *et al.* The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 50, n. 6, p. 683-691, 1997.
9. TONIN, F. S. *et al.* Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. **Pharmacy Practice**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 943, 2017.
10. OWEN, R. K. *et al.* MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. **Research Synthesis Methods**, Cambridge, v. 10, n. 4, p. 569-581, 2019.
11. METELLI, S.; CHAIMANI, A. NMAstudio: a fully interactive web-application for producing and visualising network meta-analyses. *In: SRSN Annual Meeting 2021*. Bern, Switzerland, 2021. Disponível em: <https://www.nmastudioapp.com/home>. Acesso em: 15 ago. 2025.

12. CHAIMANI, A.; CALDWELL, D. M.; LI, T.; HIGGINS, J. P. T.; SALANTI, G. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. *In*: HIGGINS, J. P. T. *et al.* (ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)**. Cochrane, 2019. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 15 ago. 2025.
13. HUTTON, B. *et al.* The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 162, n. 11, p. 777-784, 2015.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021.
15. KONIG, J.; KRAHN, U.; BINDER, H. Visualizing the flow of evidence in network meta-analysis and characterizing mixed treatment comparisons. **Statistics in Medicine**, [s. l.], v. 32, n. 30, p. 5414-5429, 2013.
16. CALDWELL, D. M.; DIAS, S.; WELTON, N. J. Extending treatment networks in health technology assessment: how far should we go? **Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, [s. l.], v. 18, n. 5, p. 673-681, 2015.
17. PIEPER, D.; ROMBEY, T. Where to prospectively register a systematic review. **Systematic Reviews**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 8, 2022.
18. CALDWELL, D. M. An overview of conducting systematic reviews with network meta-analysis. **Systematic Reviews**, [s. l.], v. 3, p. 109, 2014.
19. ROUSE, B.; CHAIMANI, A.; LI, T. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. **Internal and Emergency Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 103-111, 2017.
20. HIGGINS, J. P. T.; LI, T.; DEEKS, J. J. (ed.). Chapter 6: Choosing effect measures and computing estimates of effect. *In*: HIGGINS, J. P. T. *et al.* (ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)**. Cochrane, 2019. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 19 ago. 2025.
21. BRIGNARDELLO-PETERSEN, R. *et al.* GRADE approach to rate the certainty from a network meta-analysis: addressing incoherence. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 108, p. 77-85, 2019.

22. FREEMAN, S. C.; FISHER, D.; WHITE, I. R.; AUPERIN, A.; CARPENTER, J. R. Identifying inconsistency in network meta-analysis: is the net heat plot a reliable method? **Statistics in Medicine**, [s. l.], v. 38, n. 29, p. 5547-5564, 2019.
23. SHIM, S. R.; KIM, S. J.; LEE, J.; RUCKER, G. Network meta-analysis: application and practice using R software. **Epidemiology and Health**, [s. l.], v. 41, p. e2019013, 2019.
24. SADEGHIRAD, B. *et al.* Theory and practice of Bayesian and frequentist frameworks for network meta-analysis. **BMJ Evidence-Based Medicine**, Londres, v. 28, n. 3, p. 204-209, 2023.
25. DEEKS, J. J.; HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G. (ed.). Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: HIGGINS, J. P. T. *et al.* (ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)**. Cochrane, 2019. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 19 ago. 2025.
26. VERONIKI, A. A.; MAVRIDIS, D.; HIGGINS, J. P.; SALANTI, G. Characteristics of a loop of evidence that affect detection and estimation of inconsistency: a simulation study. **BMC Medical Research Methodology**, [s. l.], v. 14, p. 106, 2014.
27. BRIGNARDELLO-PETERSEN, R. *et al.* Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 93, p. 36-44, 2018.
28. DIAS, S.; WELTON, N. J.; CALDWELL, D. M.; ADES, A. E. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. **Statistics in Medicine**, [s. l.], v. 29, n. 7-8, p. 932-944, 2010.
29. CALDWELL, D. M.; WELTON, N. J.; ADES, A. E. Mixed treatment comparison analysis provides internally coherent treatment effect estimates based on overviews of reviews and can reveal inconsistency. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 63, n. 8, p. 875-882, 2010.
30. HOPEWELL, S. *et al.* Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2009, n. 1, MR000006, 2009.
31. PAGE, M. J.; HIGGINS, J. P. T.; STERNE, J. A. C. Chapter 13: Assessing risk of bias due to missing results in a synthesis. In: HIGGINS, J. P. T. *et al.* (ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)**. Cochrane, 2019. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 19 ago. 2025.

32. CHIOCCHIA, V. *et al.* ROB-MEN: a tool to assess risk of bias due to missing evidence in network meta-analysis. **BMC Medicine**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 304, 2021.
33. NIKOLAKOPOULOU, A. *et al.* CINeMA: an approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. **PLOS Medicine**, São Francisco, v. 17, n. 4, p. e1003082, 2020.
34. PUHAN, M. A. *et al.* A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. **BMJ – British Medical Journal**, Londres, v. 349, p. g5630, 2014.
35. MONTEZUMA, T.; PROBST, L. F.; ALMEIDA, M. O. Effectiveness and safety of biological and target synthetic drugs treatment for psoriatic arthritis: a systematic review with network meta-analysis. **Advances in Rheumatology**, [s. l.], v. 64, n. 1, p. 21, 2024.
36. MCGUINNESS, L. A.; HIGGINS, J. P. T. Risk-of-bias VISualization (robvis): an R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. **Research Synthesis Methods**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 55-61, 2021.
37. MBUAGBAW, L. *et al.* Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. **Systematic Reviews**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 79, 2017.
38. CIPRIANI, A. *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. **The Lancet**, Londres, v. 373, n. 9665, p. 746-758, 2009.
39. SALANTI, G.; ADES, A. E.; IOANNIDIS, J. P. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 64, n. 2, p. 163-171, 2011.
40. LEWIS, S. R. *et al.* Surgical interventions for treating extracapsular hip fractures in older adults: a network meta-analysis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2022, n. 2, CD013405, 2022.
41. RUCKER, G.; SCHWARZER, G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. **BMC Medical Research Methodology**, [s. l.], v. 15, p. 58, 2015.
42. SALANTI, G. *et al.* Introducing the treatment hierarchy question in network meta-analysis. **American Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 191, n. 5, p. 930-938, 2022.
43. PAPAKONSTANTINO, T. *et al.* CINeMA: software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. **Campbell Systematic Reviews**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. e1080, 2020.

APÊNDICES

APÊNDICE A – CONTEXTUALIZAÇÃO, HISTÓRICO E LIMITAÇÕES DA META-ANÁLISE EM REDE

Diferenças entre meta-análise pareada e meta-análise em rede

A diferença principal entre a meta-análise pareada e a meta-análise em rede é que na primeira é possível sumarizar o efeito clínico de estudos primários para um determinado desfecho de interesse, por meio da comparação direta de apenas duas intervenções por vez (1). Para que essa sumarização estatística seja possível, é necessário haver dois ou mais estudos primários que compararam as mesmas intervenções de interesse da revisão sistemática (2). A meta-análise em rede, por sua vez, é um método estatístico que compara três ou mais intervenções simultaneamente, considerando cenários nos quais podem haver comparações diretas, indiretas e mistas (diretas e indiretas) entre as intervenções (3, 4). Por meio desta última, é possível sumarizar o efeito de várias intervenções em uma única análise, sendo possível identificar qual é a intervenção mais eficaz e mais segura dentre todas as analisadas.

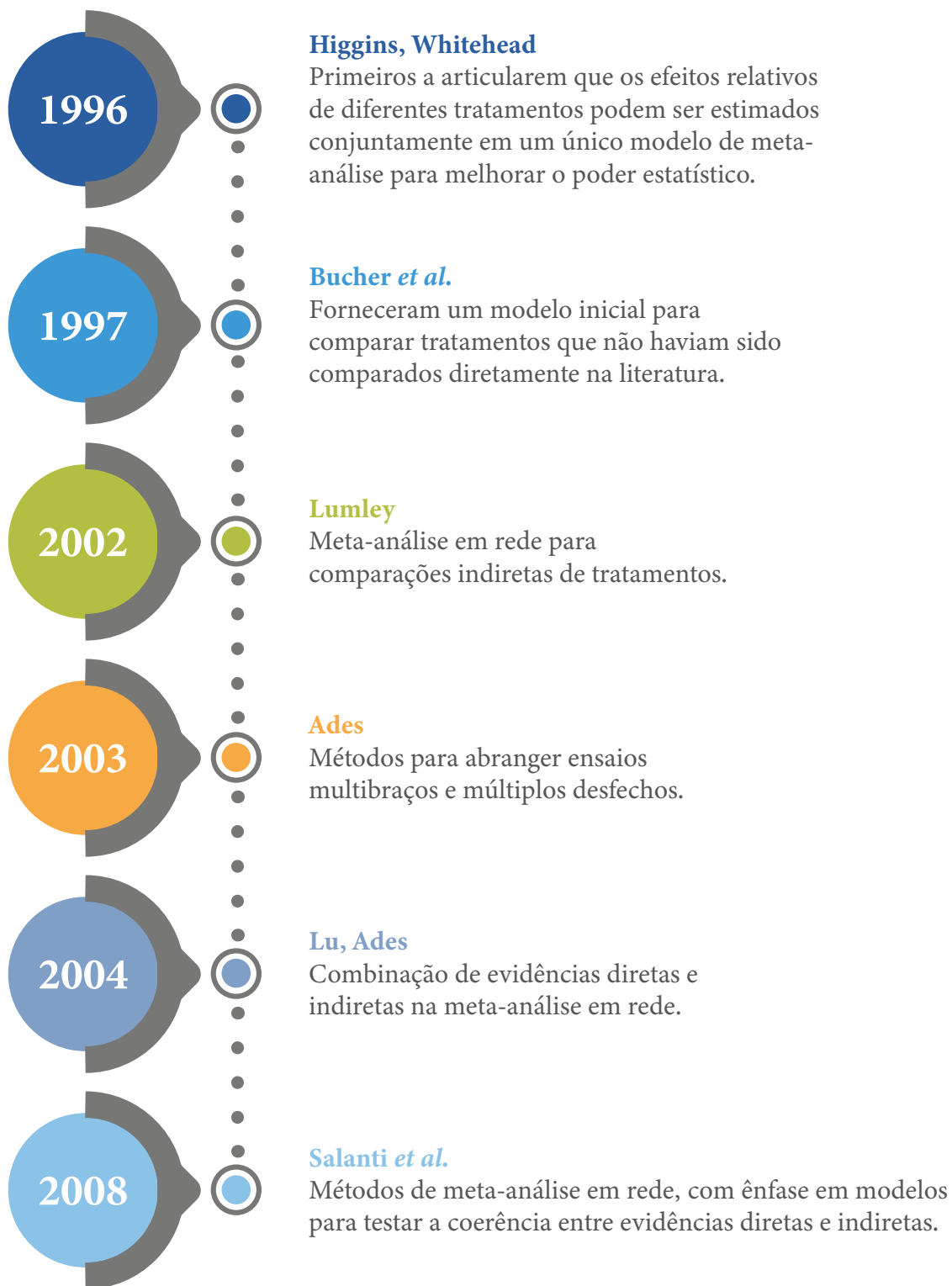
Histórico da meta-análise em rede

A meta-análise pareada vem sendo utilizada na área da saúde desde o início do século XX como o método estatístico de escolha para sumarizar os resultados de dois ou mais estudos independentes e para comparar duas intervenções por vez por meio de comparações diretas. Todavia, somente em 1996, Higgins e Whitehead pontuaram que muitas publicações científicas de meta-análise incluíam dados de três ou mais intervenções, mas consideravam apenas comparações pareadas por exemplo, criando sub-grupos: intervenção 'A *versus* controle' e intervenção 'B *versus* controle'. A partir dessa constatação, os pesquisadores apontaram que havia pouca razão para não combinar todos os tratamentos em uma única análise (5). Essa publicação foi pioneira em articular que os efeitos relativos de diferentes tratamentos podem ser estimados em conjunto em um único modelo de meta-análise para melhorar o poder estatístico. Além disso, é considerada histórica, pois estabeleceu as bases para a metodologia que, agora ampliada e refinada, torna-se cada vez mais conhecida como meta-análise em rede (6, 7).

Em 1997, Bucher *et al.* forneceram um modelo inicial para comparar tratamentos que não haviam sido comparados diretamente na literatura (8). Esse modelo foi projetado para fazer uma comparação indireta entre 'A *versus* C' quando apenas evidências diretas de 'A *versus* B' e 'B *versus* C' eram fornecidas. Portanto, o referido modelo poderia ser aplicado apenas em comparações indiretas simples de três tratamentos gerados a partir de dois ensaios clínicos.

Em 2002, Lumley publicou um trabalho sobre meta-análise em rede para comparações indiretas de tratamentos, no qual foram apresentados métodos para estimar as diferenças entre efeitos de diferentes tratamentos que não foram diretamente comparados em ensaios clínicos randomizados. Além disso, o autor abordou métodos para estimar as incertezas associadas (9). Em 2003, Ades descreveu métodos para abranger ensaios multibraços e múltiplos desfechos (10). No ano seguinte, Lu e Ades publicaram um trabalho sobre a combinação de evidências diretas e indiretas, sendo essa a origem mais citada da metodologia atual de meta-análise em rede (11). Por fim, em 2008, Salanti *et al.* descreveram modelos para testar a coerência das estimativas de efeito das comparações diretas e indiretas (12). A partir desse ponto, foram publicadas diversas referências sobre a metodologia da meta-análise em rede. Esse breve histórico da meta-análise em rede pode ser observado na **Figura A1**.

Figura A1 - Histórico das primeiras publicações sobre meta-análise em rede



Fonte: elaboração própria.

Limitações e desafios da elaboração da meta-análise em rede

A realização de uma meta-análise em rede engloba alguns desafios, como o uso de novas ferramentas de análise estatística, demandando que haja um profissional experiente em aplicá-las e em interpretar os modelos estatísticos e as medidas de efeito obtidas, além do conhecimento sobre a detecção de heterogeneidade e incoerência entre as intervenções comparadas, a identificação de potenciais vieses e a avaliação da força da evidência disponível para as comparações (13, 14). Outro desafio a ser considerado é a gestão de tempo, visto que uma revisão sistemática com meta-análise em rede normalmente está relacionada a um maior número de intervenções avaliadas com um possível aumento no número de referências a serem triadas na fase de seleção dos estudos, assim como um maior número de dados a serem extraídos e de estudos a serem avaliados em relação ao risco de viés.

De maneira similar ao que ocorre na meta-análise pareada, se a evidência que compõe a meta-análise em rede for obtida da combinação de pequenos ensaios clínicos suscetíveis a grandes vieses, poderiam ser obtidos efeitos de tratamento de grande magnitude não confiáveis (15, 16). Portanto, apesar de a meta-análise em rede poder fornecer estimativas mais precisas pela combinação de evidências diretas e indiretas, é preciso ter cautela para não subestimar as incertezas da rede formada por evidências enviesadas (15).

Ressalta-se que, em um contexto de tomada de decisão, é possível obter uma evidência da meta-análise em rede formada apenas por evidências indiretas quando não há estudos que compararam diretamente as intervenções de interesse. Contudo, pode-se considerar que, nesse caso, a meta-análise em rede não ocupa em definitivo o lugar de uma meta-análise tradicional, mas pode ser considerada uma alternativa temporária para obtenção de evidências até que estudos com delineamento adequado de comparações diretas sejam conduzidos.

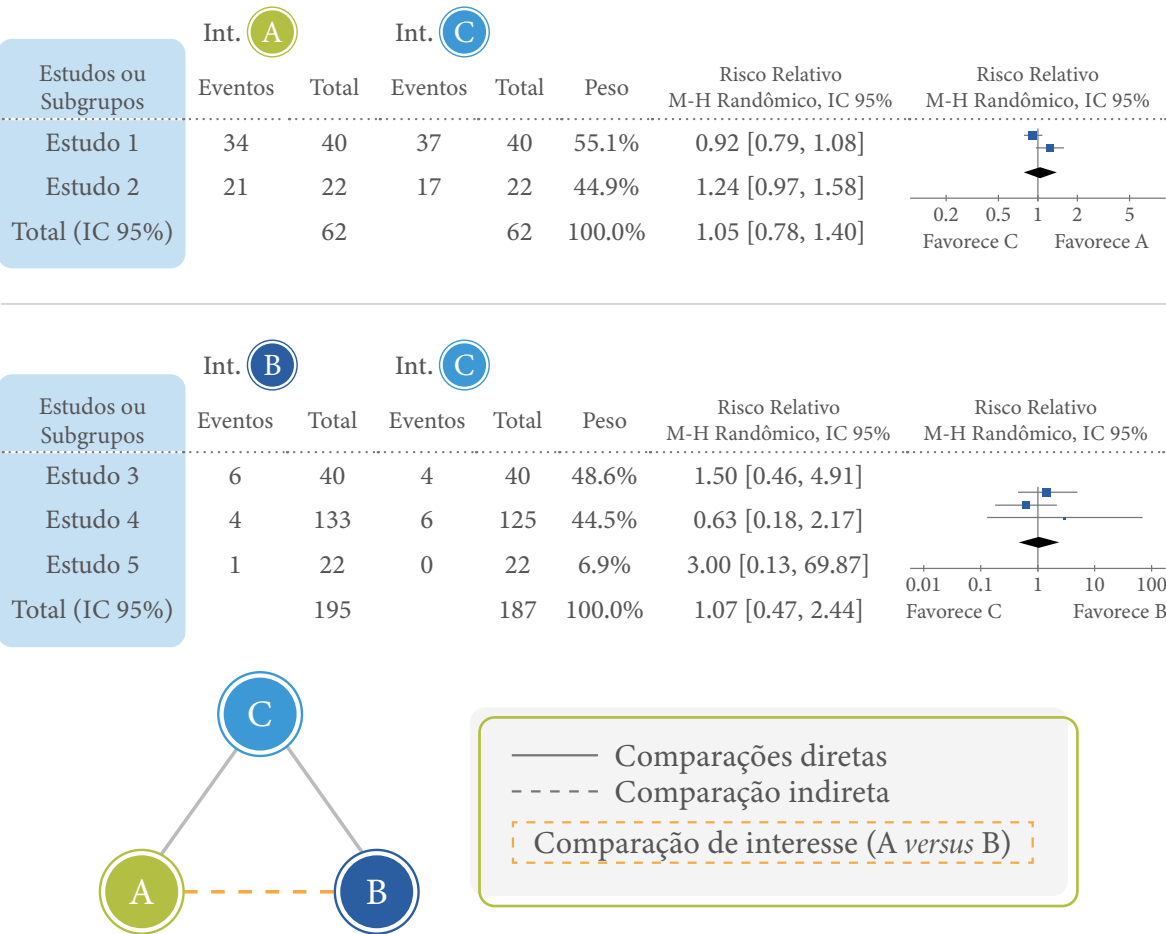
Compreendendo as comparações diretas, indiretas e mistas

A meta-análise em rede considera diferentes cenários, nos quais podem ocorrer comparações diretas, indiretas e mistas (combinação de evidências diretas e indiretas) entre as intervenções (3, 4). As comparações diretas podem ser obtidas quando os ensaios clínicos incluídos comparam os mesmos braços de tratamento para a avaliação do desfecho de interesse (1). Por exemplo, se dois ou mais estudos compararam de forma direta as intervenções 'A' e 'B', é possível gerar uma estimativa sumária direta, ou evidência direta. Por outro lado, as comparações indiretas ocorrem quando os ensaios clínicos não comparam os mesmos braços de tratamento de forma direta, porém há, entre eles, um braço comparador em comum.

Por exemplo, se um ou mais estudos compararam as intervenções ‘A versus C’, e um ou mais estudos compararam a intervenção ‘B versus C’, mas não há estudos que compararam as intervenções ‘A versus B’. Nesse caso, é possível fazer uma comparação indireta de ‘A versus B’, pois as duas intervenções têm a comparação em comum com o ‘C’. Por meio dessas comparações são obtidas as estimativas de efeito indiretas ou evidência indireta (4). A combinação de comparações diretas e indiretas gera a evidência mista, também conhecida como evidência em rede ou evidência combinada (17, 18, 19).

A Figura A2 ilustra como é possível obter uma comparação indireta entre ‘A’ e ‘B’, supondo que os estudos 1 e 2 fizeram comparações diretas da intervenção ‘A versus C’ para determinado desfecho avaliado, e os estudos 3, 4 e 5 compararam diretamente as intervenções ‘B versus C’ para esse mesmo desfecho. Tendo em vista que todos têm o comparador ‘C’ em comum, é possível fazer uma comparação indireta de ‘A versus B’ por meio dos dados desses cinco estudos.

Figura A2 - Imagem ilustrativa de comparações diretas e indiretas



Fonte: elaboração própria.

O efeito de uma meta-análise indireta de ‘A versus B’, seria (2, 4):

$$AB_{\text{meta-análise indireta}} = AC_{\text{meta-análise direta}} - BC_{\text{meta-análise direta}}$$

A variância da estimativa do efeito indireto pode ser calculada conforme a fórmula a seguir, em que ‘Variância [$AC_{\text{meta-análise direta}}$]’ e ‘Variância [$BC_{\text{meta-análise direta}}$]’ são as variâncias das respectivas estimativas diretas (das duas análises de subgrupo) (4):

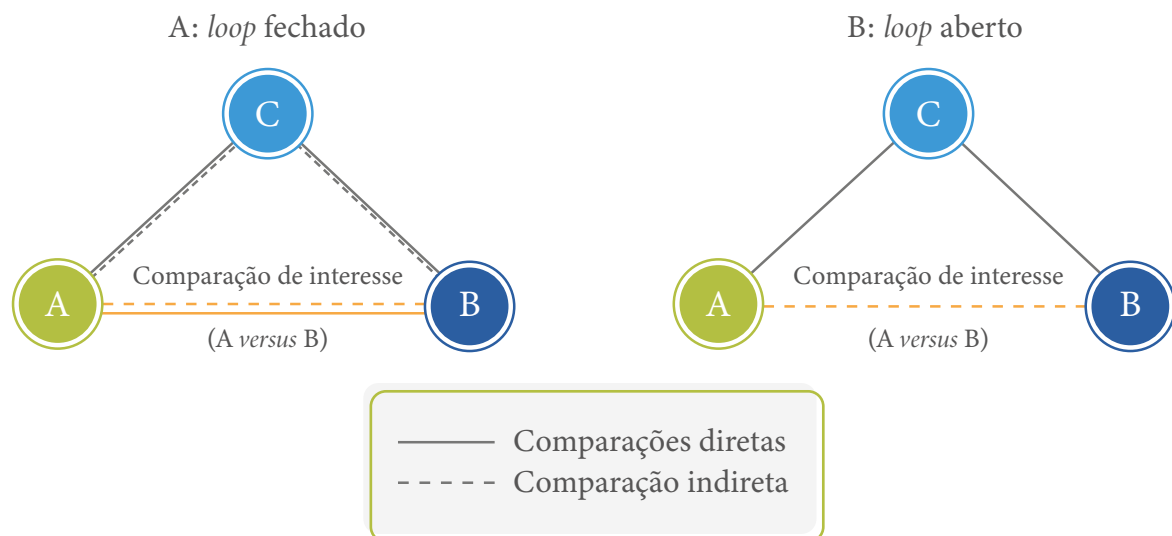
$$\text{Variância } [AB_{\text{meta-análise indireta}}] = \text{Variância } [AC_{\text{meta-análise direta}}] + \text{Variância } [BC_{\text{meta-análise direta}}]$$

Para meta-análises em rede que consideram a abordagem frequentista, recomenda-se que as estimativas da meta-análise indireta sejam acompanhadas pelo intervalo de confiança de 95%, o qual pode ser obtido pela fórmula (4):

$$[AB_{\text{meta-análise indireta}}] \pm 1,96 \times \sqrt{\text{Variância } [AB_{\text{meta-análise indireta}}]}$$

Supondo que, na literatura, além dos estudos ‘A versus C’ e ‘B versus C’ citados na **Figura A2**, houvesse também estudos ‘A versus B’, haveria evidência tanto direta quanto indireta para cada uma das três comparações em pares (‘A versus C’, ‘B versus C’ e ‘A versus B’). A rede formada por ‘A versus B’, ‘A versus C’ e ‘B versus C’ é chamada de *loop* da evidência. No exemplo da **Figura A3**, na parte ‘A’ observa-se um *loop* fechado com três intervenções comparadas, em que cada comparação tem evidência direta e indireta; e, na parte ‘B’, verifica-se um *loop* aberto, que ocorre quando não há evidência direta e indireta para todas as comparações. Essa situação ocorre quando não estão disponíveis na literatura estudos que comparem diretamente as intervenções ‘A versus B’ e, nesse caso, haveria apenas a evidência indireta para a comparação ‘A versus B’. Redes mais complexas, formadas por quatro ou mais intervenções com diferentes comparadores intermediários, podem fornecer diferentes níveis de *loops*, podendo apresentar *loops* fechados ou abertos (4).

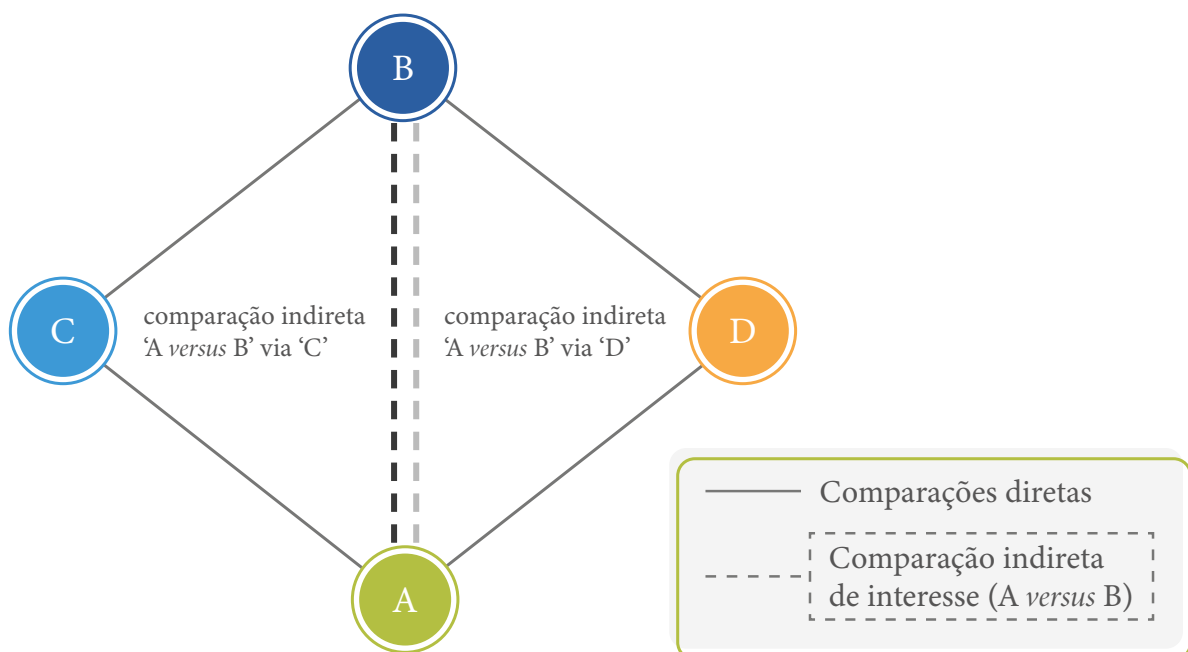
Figura A3 - Imagem ilustrativa de comparações diretas e indiretas para as mesmas intervenções gerando uma evidência mista



Fonte: elaboração própria.

Além disso, a estimativa indireta pode ser derivada de diversas vias e não somente de um único comparador em comum. Por exemplo, se houvesse um comparador 'D' em comum, além do 'C', seria possível obter a estimativa indireta de 'A versus B' ancorada em 'C' ou 'D' (Figura A4).

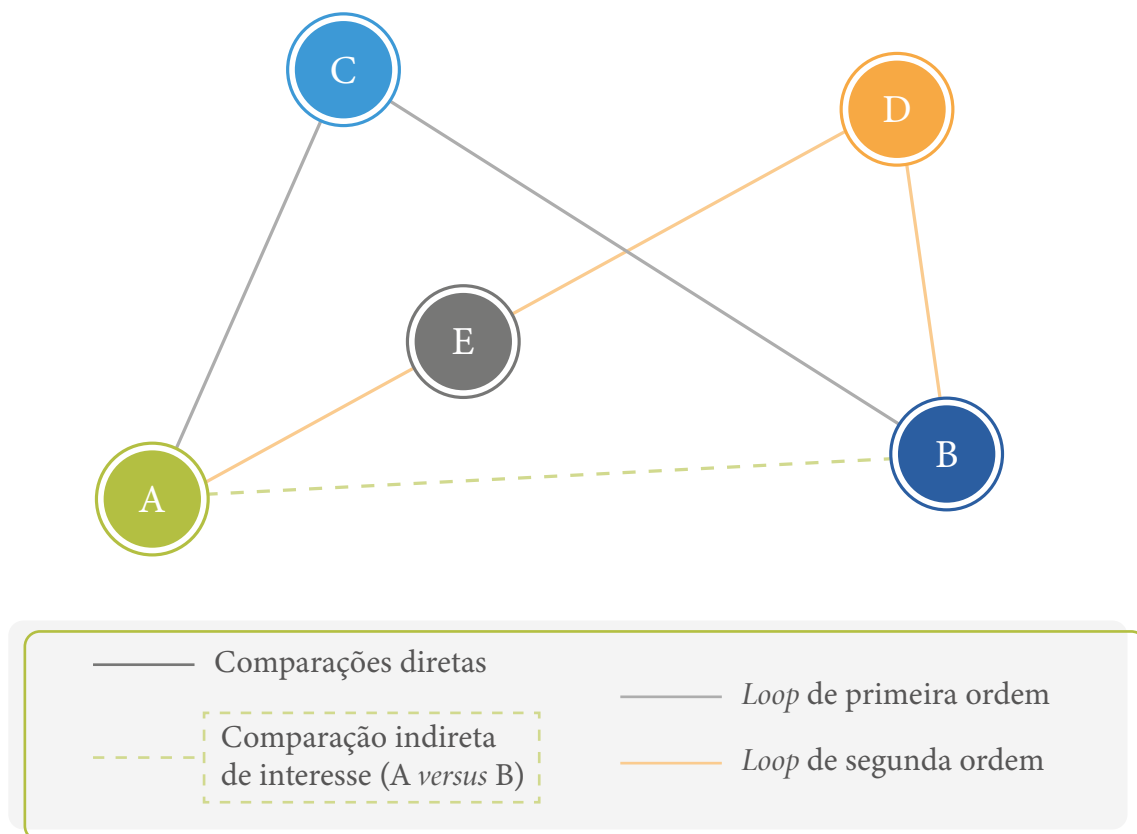
Figura A4 - Imagem ilustrativa de evidência indireta de 'A versus B' gerada por diferentes comparadores em comum (C ou D)



Fonte: elaboração própria.

Considerando a comparação de interesse ‘A versus B’, um *loop* da evidência que contém apenas uma intervenção adicional (C) em comum é chamado de *loop* de primeira ordem (20). Quando há mais duas outras intervenções (D e E) conectando as intervenções da comparação de interesse (A versus B), denomina-se de *loop* de segunda ordem (Figura A5), e quando há mais intervenções adicionais, *loop* de ordem superior (20).

Figura A5 - Imagem ilustrativa de *loop* de primeira e segunda ordem



Fonte: elaboração própria.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas:** elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021.
2. CIPRIANI, A.; HIGGINS, J. P.; GEDDES, J. R.; SALANTI, G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, Filadélfia, v. 159, n. 2, p. 130-137, 2013.
3. TONIN, F. S. *et al.* Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. **Pharmacy Practice**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 943, 2017.
4. CHAIMANI, A.; CALDWELL, D. M.; LI, T.; HIGGINS, J. P. T.; SALANTI, G. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. *In:* HIGGINS, J. P. T. et al. (ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)**. Cochrane, 2019. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 15 ago. 2025.
5. HIGGINS, J. P.; WHITEHEAD, A. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. **Statistics in Medicine**, Londres, v. 15, n. 24, p. 2733-2749, 1996.
6. SALANTI, G.; SCHMID, C. H. Research Synthesis Methods special issue on network meta-analysis: introduction from the editors. **Research Synthesis Methods**, Cambridge, v. 3, n. 2, p. 69-70, 2012.
7. LEE, A. The development of network meta-analysis. **Journal of the Royal Society of Medicine**, Londres, v. 115, n. 8, p. 313-321, 2022.
8. BUCHER, H. C. *et al.* The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 50, n. 6, p. 683-691, 1997.
9. LUMLEY, T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. **Statistics in Medicine**, Londres, v. 21, n. 16, p. 2313-2324, 2002.
10. ADES, A. E. A chain of evidence with mixed comparisons: models for multi-parameter synthesis and consistency of evidence. **Statistics in Medicine**, Londres, v. 22, n. 19, p. 2995-3016, 2003.
11. LU, G.; ADES, A. E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. **Statistics in Medicine**, [s. l.], v. 23, n. 20, p. 3105-3124, 2004.
12. SALANTI, G. *et al.* Evaluation of networks of randomized trials. **Statistical Methods in Medical Research**, Londres, v. 17, n. 3, p. 279-301, 2008.

13. JANSEN, J. P. *et al.* Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. **Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, Amsterdã, v. 14, n. 4, p. 417-428, 2011.
14. MILLS, E. J. *et al.* How to use an article reporting a multiple treatment comparison meta-analysis. **JAMA**, Chicago, v. 308, n. 12, p. 1246-1253, 2012.
15. THORLUND, K.; MILLS, E. J. Sample size and power considerations in network meta-analysis. **Systematic Reviews**, [s. l.], v. 1, p. 41, 2012.
16. PEREIRA, T. V.; HORWITZ, R. I.; IOANNIDIS, J. P. Empirical evaluation of very large treatment effects of medical interventions. **JAMA**, Chicago, v. 308, n. 16, p. 1676-1684, 2012.
17. CALDWELL, D. M.; ADES, A. E.; HIGGINS, J. P. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. **BMJ – British Medical Journal**, Londres, v. 331, n. 7521, p. 897-900, 2005.
18. ROUSE, B.; CHAIMANI, A.; LI, T. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. **Internal and Emergency Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 103-111, 2017.
19. LI, T. *et al.* Network meta-analysis—highly attractive but more methodological research is needed. **BMC Medicine**, Londres, v. 9, p. 79, 2011.
20. PUHAN, M. A. *et al.* A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. **BMJ – British Medical Journal**, Londres, v. 349, p. g5630, 2014.

APÊNDICE B – COMPARATIVO ENTRE O NMASTUDIO E METAINSIGHT

No **Quadro B1**, é apresentado um comparativo dos aplicativos da *web* NMAstudio e MetaInsight. Destaca-se que o NMAstudio está vinculado ao pacote R *netmeta* para executar a meta-análise em rede frequentista, ao passo que o MetaInsight é vinculado aos pacotes R *netmeta* e *gemtc* para executar as meta-análises em rede frequentista e bayesiana, respectivamente (1, 2). Portanto, alguns dos atributos presentes no NMAstudio e no MetaInsight são extrapoláveis para R/RStudio, assim como há análises disponíveis via R/RStudio que não foram implementadas em NMAstudio ou MetaInsight até o momento da redação desta diretriz, como exemplo a meta-regressão bayesiana. Além disso, conforme já mencionado, o R/RStudio é um *software* aberto, portanto, os pacotes são constantemente atualizados, o NMAstudio está na versão 0.1, aguardando *link* permanente e o MetaInsight foi disponibilizado em 2019 e, desde então, aproximadamente, vinte atualizações já foram disponibilizadas com novas características. Assim, o que é apresentado nesta diretriz corresponde a uma fotografia e é recomendável que o pesquisador busque as fontes e atualize-se continuamente.

Quadro B1 - Comparativo de NMAstudio e MetaInsight

Característica	NMAstudio	MetaInsight
Formato do banco de dados	.csv	.csv
Abordagem estatística	Frequentista (<i>netmeta</i> , R)	Frequentista (<i>netmeta</i> , R) Bayesiana (<i>gemtc</i> , R)
Tabela de classificação	Sim (<i>link</i> com CINeMA e RoB)	Sim
Transitividade	Gráfico de caixa	Tabela
Gráfico de floresta bidimensional	Sim	Não
Análise de sensibilidade	Não	Sim
Medidas de efeito	RR, OR, DM, DMP	RR, OR, DR, DM, DMP
Ranqueamento	<i>P-score</i>	SUCRA e rankograma
Gráfico de ranqueamento bidimensional	Sim	Não
Incoerência	Sim	Sim
Meta-regressão	Não	Não
Viés de publicação	Gráfico de funil	Não

Fonte: elaboração própria.

Notas: RR — razão de risco; OR — *odds ratio* (razão de chance); DM — diferença média; DMP — diferença média padronizada; SUCRA — *surface under the cumulative ranking curve analysis* (superfície sob a análise da curva de classificação cumulativa).

REFERÊNCIAS

1. OWEN, R. K. *et al.* MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. **Research Synthesis Methods**, Cambridge, v. 10, n. 4, p. 569-581, 2019.
2. METELLI, S.; CHAIMANI, A. NMAstudio: a fully interactive web-application for producing and visualising network meta-analyses. *In*: SRSN Annual Meeting 2021. Bern, Switzerland, 2021. Disponível em: <https://www.nmastudioapp.com/home>. Acesso em: 15 ago. 2025.

APÊNDICE C – CONCEITOS ESPECÍFICOS DE META-ANÁLISE EM REDE

As meta-análises pareadas incluem estudos que comparam duas intervenções, ao passo que uma meta-análise em rede estende a análise para incluir uma variedade de intervenções em uma rede de comparações (1). Dessa forma, um elemento-chave para a interpretação de uma rede de intervenções é a compreensão da sua geometria, ou seja, identificar quais das intervenções foram comparadas diretamente, quais das intervenções estão conectadas indiretamente por meio de um ou mais comparadores comuns e qual é o volume de evidência disponível para cada comparação (2).

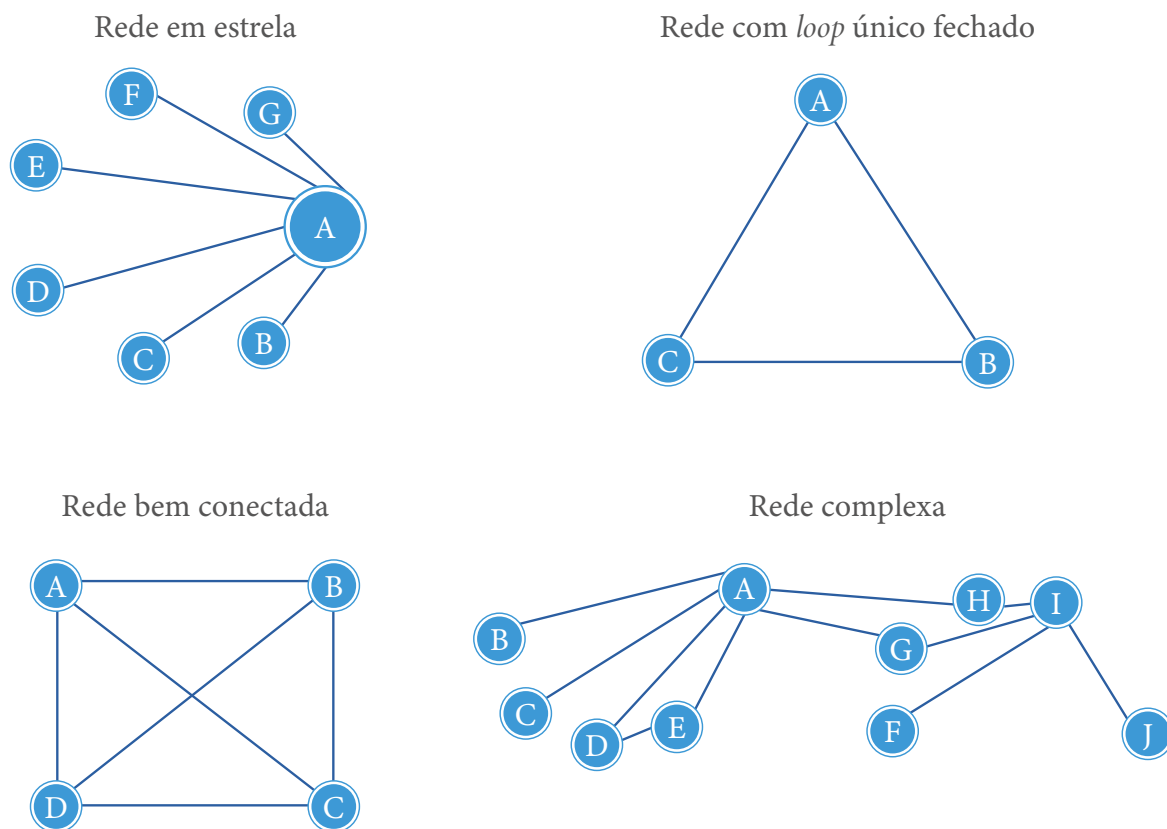
Além de compreender a geometria de uma rede de intervenções, é preciso conhecer os pressupostos que devem ser respeitados para que uma meta-análise em rede seja válida. Por exemplo, para sustentar a validade de uma comparação indireta é necessário que não haja diferenças importantes entre as populações e as intervenções nos diferentes estudos incluídos, o que é chamado de transitividade. Após a realização da meta-análise em rede, ainda é fundamental avaliar estatisticamente a coerência dos resultados encontrados para assegurar a validade da análise (3, 4).

Nas subseções a seguir serão abordados de forma mais detalhada os conceitos de geometria da rede, transitividade e coerência.

Geometria da rede

A estrutura de uma rede de intervenções pode ser representada graficamente por meio da geometria da rede, cujo formato pode variar dependendo de como as intervenções estão conectadas. Na **Figura C1** há exemplos de diferentes geometrias da rede consideradas adequadas: rede em estrela, rede com *loop* único fechado, rede bem conectada e rede complexa.

Figura C1 - Figuras ilustrativas de diferentes estruturas de geometria da rede

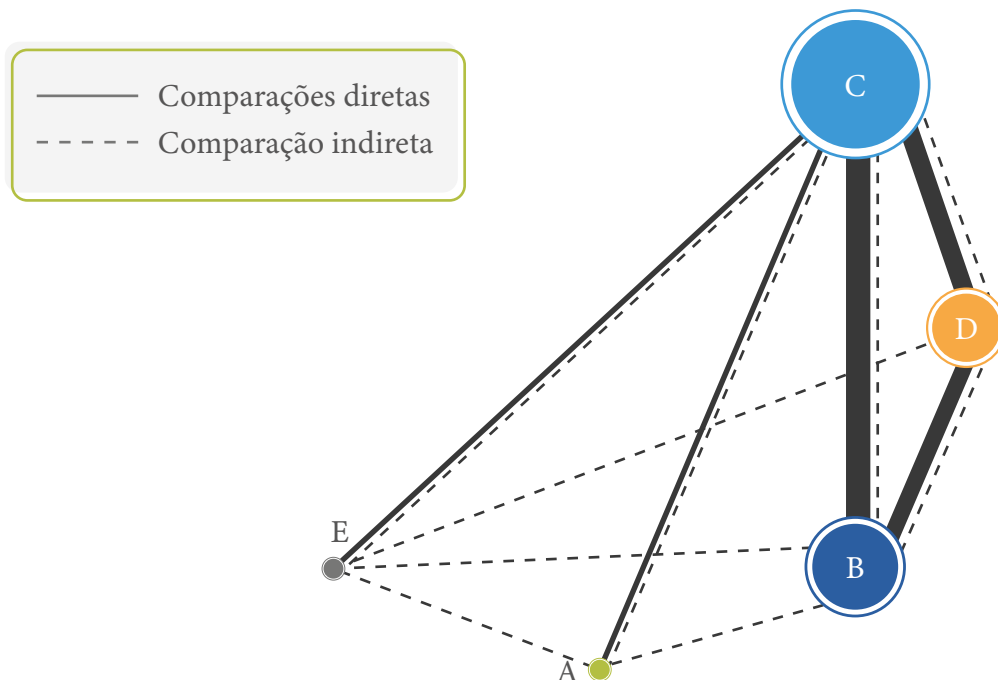


Fonte: adaptada de Mills *et al.* (p. 1247) (5) e Cipriani *et al.* (p. 132) (3).

Na rede em estrela, todas as intervenções têm um único comparador comum. A rede com *loop* único fechado envolve apenas três intervenções e pode fornecer dados para calcular comparações diretas e indiretas. Já a rede bem conectada é a mais adequada, pois a maioria das intervenções são comparadas diretamente entre si, gerando diversas fontes de comparações indireta e direta. Por sua vez, a rede complexa possui vários *loops* e braços que podem ter conexões esparsas (5). Cada exemplo contém círculos chamados de “nós”, que representam as intervenções na rede, e linhas que mostram as comparações diretas disponíveis entre pares de intervenções.

A Figura C2 apresenta um exemplo hipotético de uma geometria da rede com cinco intervenções. Ao examinar as conexões entre as intervenções de forma gráfica, é possível julgar visualmente se a rede está bem conectada, quais das comparações têm dados de muitos estudos primários (super-representadas), quais estimativas de efeito serão possíveis de serem obtidas apenas por comparação indireta (sub-representadas) e, ainda, quão robusta é a evidência para a rede de tratamento como um todo.

Figura C2 - Exemplo de uma rede de intervenções hipotética com cinco intervenções avaliando um determinado desfecho



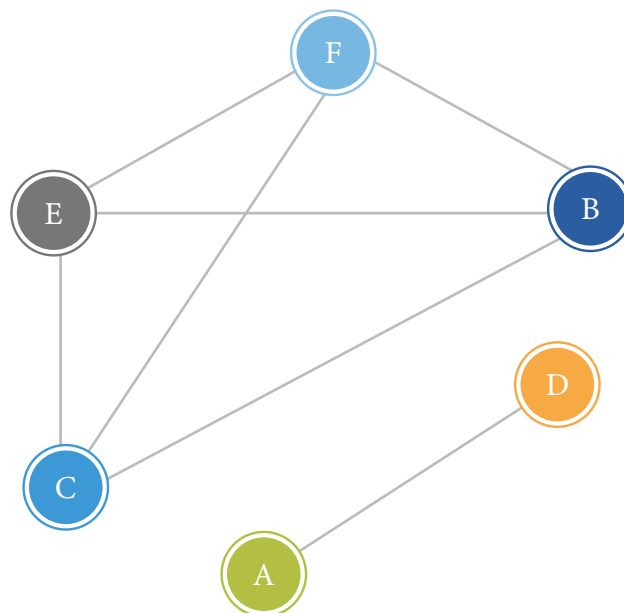
Fonte: elaboração própria.

Quanto mais conectada for uma rede, mais confiáveis serão as estimativas fornecidas (6). Por exemplo, os círculos da **Figura C2** representam cada intervenção como um nó na rede e os pesquisadores podem configurar, no *software* de meta-análise em rede, o tamanho dos nós de forma proporcional ao número de participantes que receberam cada intervenção considerando os ECRs incluídos na análise. No exemplo, pode-se observar que a intervenção ‘C’ foi a que teve o maior número de participantes incluídos, pois está representada pelo nó de maior tamanho. Essa situação é muito comum no caso do placebo em redes que incluem intervenções farmacológicas. Por sua vez, as linhas contínuas conectando os nós de tratamento indicam quais comparações foram feitas diretamente nos ECRs, e os pesquisadores podem escolher no *software*, a espessura das linhas de forma a representar o número de ECRs incluídos em cada comparação. No exemplo, pode-se observar que a comparação direta entre ‘B’ e ‘C’ foi a que teve o maior número de ECRs, pois essa comparação está conectada pela linha de maior espessura (super-representada). Onde há apenas uma linha tracejada conectando dois nós significa que nenhum estudo comparou os dois medicamentos (ou seja, não há comparação direta nesse caso) e essas estimativas de efeito poderão ser obtidas apenas por comparação indireta (sub-representadas). Por exemplo, embora não haja ECR que compare o ‘A versus B’ diretamente, a presença de um comparador comum ‘C’ permite uma comparação indireta entre eles.

Cabe ressaltar que as figuras geradas pelos *softwares* de meta-análise em rede não utilizam linhas tracejadas para representar comparações indiretas. As comparações indiretas estão representadas por linhas tracejadas na figura somente para fins didáticos.

Por outro lado, na **Figura C3** é apresentado um exemplo de uma rede desconectada, na qual as intervenções 'A' e 'D' não possuem um comparador comum com nenhuma das outras intervenções. Portanto, talvez não fosse adequado fazer uma meta-análise em rede com todas essas intervenções, e os pesquisadores deveriam avaliar a situação com cautela e justificar a decisão tomada.

Figura C3 - Exemplo didático de estrutura da geometria da rede desconectada



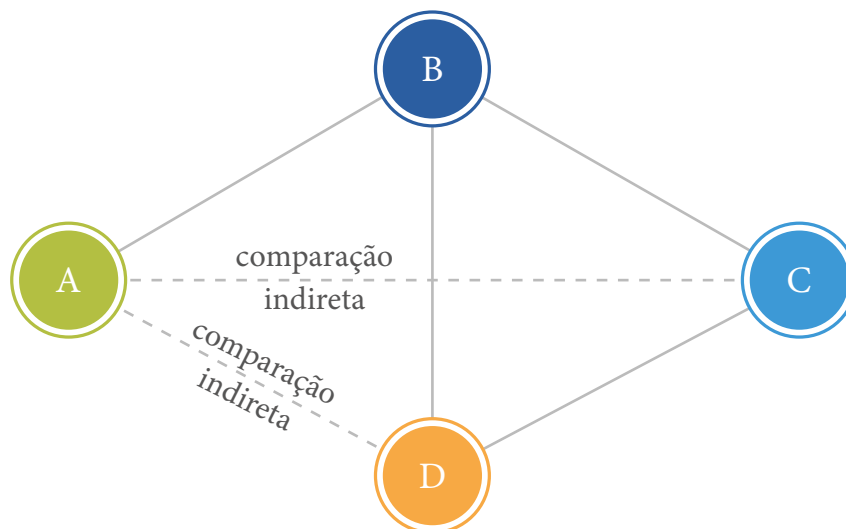
Fonte: adaptada de Béliveau *et al.* (p. 466) (7).

Transitividade

Na meta-análise pareada, a combinação de estudos que fazem uma comparação direta entre duas intervenções só deve ser feita quando esses estudos são suficientemente semelhantes em relação às características clínicas e metodológicas (modificadores de efeito) importantes. Se essas características não forem semelhantes o suficiente, haverá uma heterogeneidade (também chamada de diversidade) clínica e metodológica importante e, portanto, não seria recomendado combinar esses estudos em uma meta-análise pareada. A transitividade é análoga à heterogeneidade clínica e metodológica observada na meta-análise pareada, sendo considerada um fator determinante quando se deseja fazer uma meta-análise em rede (3).

A Figura C4 apresenta uma rede hipotética com as intervenções A, B, C e D. Na rede exemplificada, para que a comparação indireta 'A versus C' seja válida é necessário que os conjuntos de estudos 'A versus B' e 'B versus C' sejam semelhantes (na média) em suas distribuições de modificadores de efeito (por exemplo, gravidade da doença na linha de base, dose de tratamento e presença de cointervenções). Assim, os estudos que compararam 'A versus B' precisam ser semelhantes (na média) aos estudos que compararam 'B versus C' para que a comparação indireta (A versus C) tenha validade e a equação ' $AC_{\text{meta-análise indireta}} = AB_{\text{meta-análise direta}} - BC_{\text{meta-análise direta}}$ ' seja verdadeira. Isso vale também para a comparação indireta 'A versus D' e, nesse caso, os conjuntos de estudos 'A versus B' e 'B versus D' precisam ser semelhantes (na média) em suas distribuições de modificadores de efeito (3).

Figura C4 - Exemplo de duas comparações indiretas (A versus C e A versus D) possíveis por conta dos estudos que compararam diretamente 'A versus B', 'B versus C' e 'C versus D'



Fonte: elaboração própria.

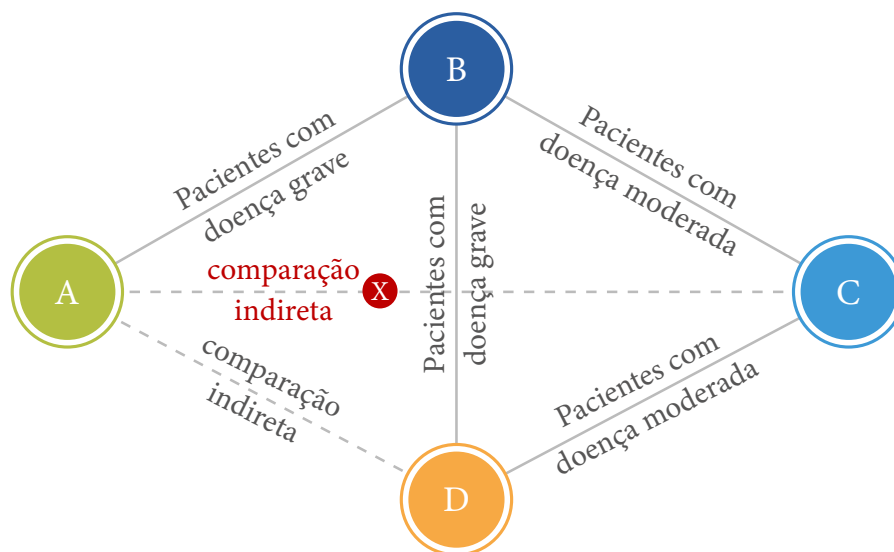
Ressalta-se que a similaridade dentro de cada comparação na rede não é suficiente para justificar a suposição de transitividade. Supondo que todos os estudos que compararam 'A versus B' incluíram apenas pacientes com doença grave, e todos os estudos que compararam 'B versus C' incluíram apenas pacientes com doença moderada. Cada conjunto de estudos (conjunto 'A versus B' e conjunto 'B versus C') é semelhante em si, mas os dois conjuntos lidam com populações de pacientes com gravidades diferentes. Portanto, se a gravidade da doença for um modificador de efeito da intervenção, a suposição de transitividade precisaria ser avaliada com cautela.

Um caso especial de um modificador de efeito que pode variar entre comparações, violando a suposição de transitividade, é a natureza do comparador comum. Por exemplo, caso o comparador 'B' seja sistematicamente diferente em estudos que compararam as intervenções 'A versus B' em relação aos estudos que compararam 'B versus C' (por exemplo, a intervenção 'B' é administrada como um comprimido oral em estudos de comparação 'A versus B', mas como uma injeção intramuscular em estudos 'B versus C'), então a suposição de transitividade pode ter sido violada, e a comparação indireta entre as intervenções 'A versus C' pode não ser válida (3).

Um outro princípio norteador para julgar a suposição de transitividade é que qualquer participante elegível para a revisão sistemática deveria ser considerado elegível caso fosse possível realizar um estudo randomizado comparando todas as intervenções de interesse (8). Em estruturas de rede com várias intervenções, a suposição de transitividade deve ser válida para todos os casos em que estimativas indiretas ou mistas são derivadas.

Considerando a rede de tratamentos 'A', 'B', 'C' e 'D' da **Figura A9** e a gravidade da doença como um modificador de efeito do tratamento importante, caso a intervenção 'A' seja indicada exclusivamente para pacientes com atividade alta da doença, a intervenção 'C' seja indicada exclusivamente para pacientes com atividade moderada da doença e a intervenção 'D' seja indicada para pacientes com atividade moderada ou alta da doença, pode-se supor que não haveria plausibilidade para conduzir um ECR comparando simultaneamente as três intervenções hipotéticas (A, C e D), uma vez que a intervenção 'A' não é indicada para a mesma população que a intervenção 'C'. Dessa forma, a comparação indireta de 'A versus C' não é válida, visto que todos os ECRs 'A versus B' são conduzidos apenas em populações com atividade alta da doença e todos os ECRs 'B versus C' são conduzidos apenas em populações com atividade moderada da doença. Portanto, a distribuição dos modificadores de efeito é diferente nas duas comparações diretas, não satisfazendo o requisito de transitividade, conforme ilustrado na **Figura C5**.

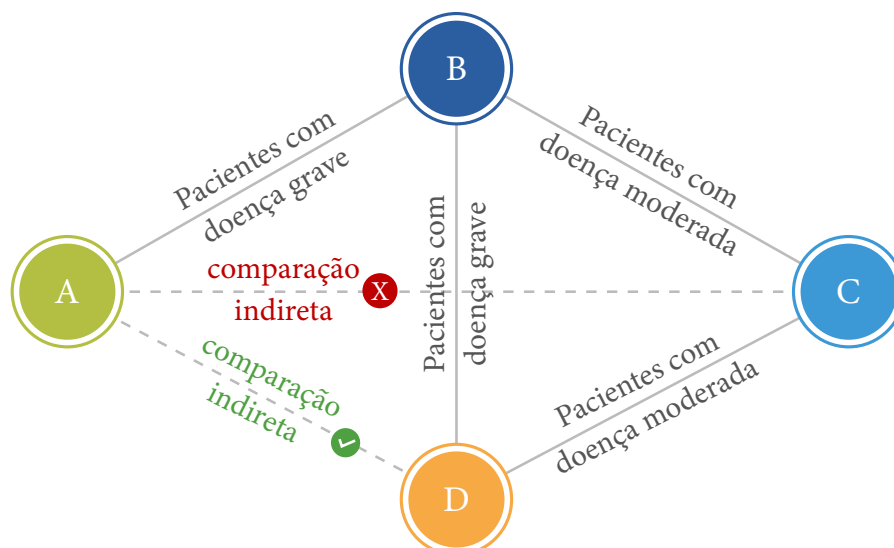
Figura C5 - Exemplo de rede na qual a transitividade é violada



Fonte: elaboração própria.

Considerando ainda o exemplo da Figura C5, a comparação indireta entre 'A versus D' pode ser válida se nos estudos com a intervenção 'D' fossem incluídos somente pacientes com atividade alta da doença, conforme apresentado na Figura C6.

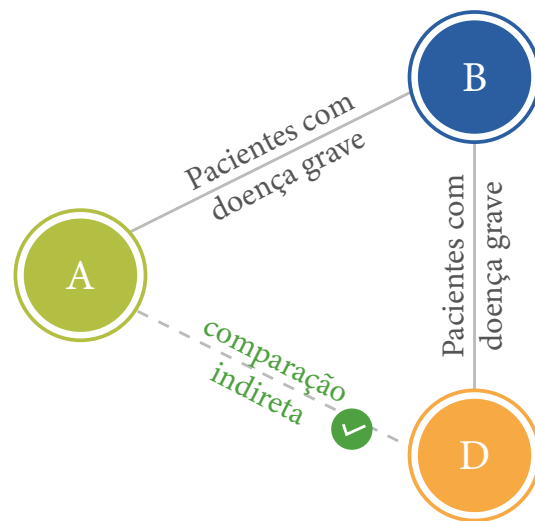
Figura C6 - Rede com várias intervenções em que a suposição de transitividade foi avaliada e a comparação indireta 'A versus D' foi considerada válida



Fonte: elaboração própria.

Dessa forma, após o julgamento da suposição de transitividade para todos os casos em que estimativas indiretas ou mistas são derivadas, considera-se plausível uma rede apenas entre as intervenções A, B e D, como representado na Figura C7.

Figura C7 - Exemplo de rede na qual a transitividade não foi violada



Fonte: elaboração própria.

A plausibilidade da suposição de transitividade requer um julgamento crítico para decidir se as diferenças nas distribuições dos modificadores de efeito entre os estudos são grandes o suficiente para tornar a meta-análise em rede inválida. No entanto, os desafios práticos para fazer um julgamento razoável são que os modificadores de efeito geralmente não são relatados detalhadamente nos estudos disponíveis (3).

Para que uma meta-análise em rede seja realizada de forma segura, é recomendado que os pesquisadores investiguem as distribuições dos modificadores de efeito entre estudos e intervenções comparadas para assegurar a plausibilidade da suposição de transitividade. O aplicativo da *web* NMAstudio permite avaliar a transitividade por meio da inspeção visual dos gráficos de caixa (*box plots*) ao comparar as distribuições dos modificadores de efeito em potencial nas diferentes comparações (9). No exemplo da Figura C8, foi feita uma inspeção visual dos gráficos de caixa das intervenções comparadas, levando em conta o modificador de efeito 'duração da doença'. É possível identificar que não há diferenças importantes entre as intervenções comparadas para esse modificador de efeito, devido à sobreposição das estimativas da duração da doença em anos, a qual variou entre de 13 e 21 anos em todas as comparações.

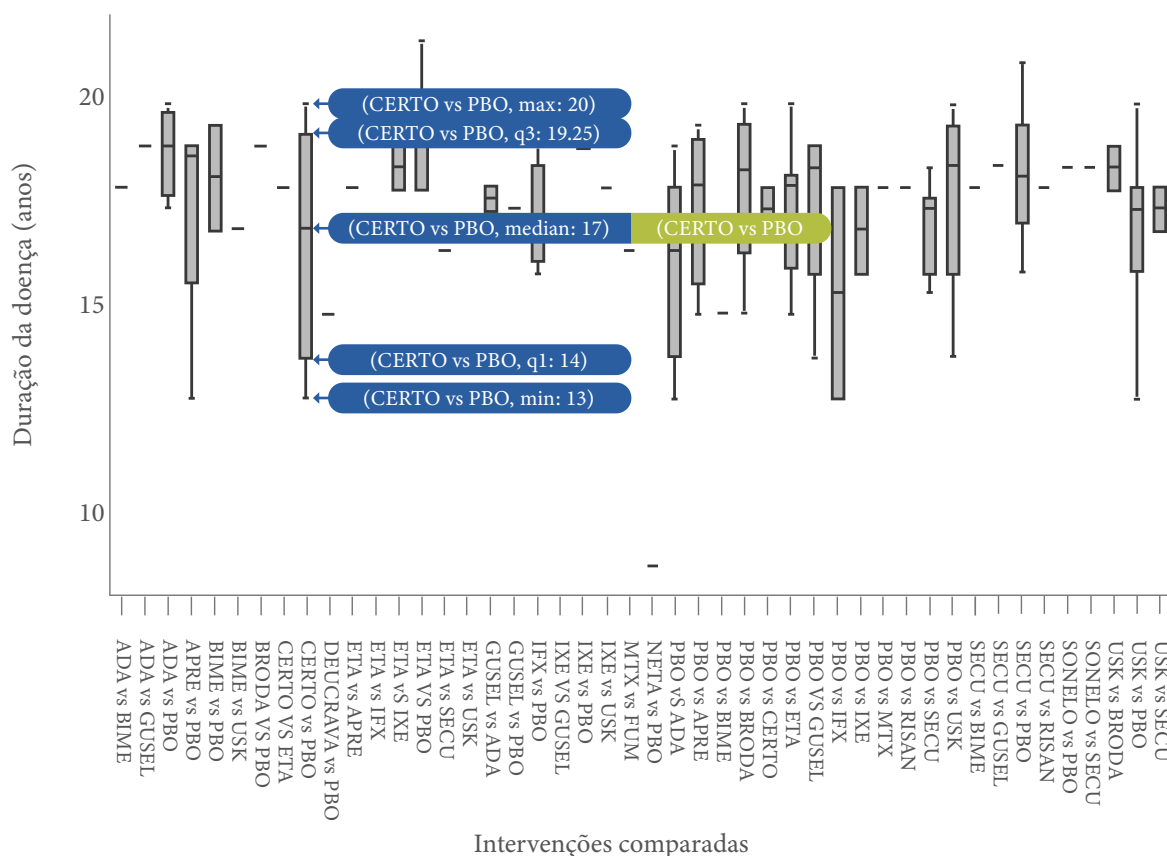
Duração da doença (anos)

Intervenções comparadas

USK vs SECU
USK vs BRODA
SONELO vs SECU
SONELO vs PBO
SECU vs RISAN
SECU vs PBO
SECU vs GUSEL
SECU vs USK
PBO vs SECU
PBO vs USK
PBO vs RISAN
PBO vs MTX
PBO vs IXE
PBO vs IFX
PBO vs GUSEL
PBO vs ETA
PBO vs CERTO
PBO vs BRODA
PBO vs BIME
PBO vs APRE
PBO vs ADA
NETA vs PBO
MTX vs FUM
IXE vs USK
IXE vs PBO
IXE vs GUSEL
IFX vs PBO
GUSEL vs PBO
GUSEL vs ADA
ETA vs USK
ETA vs SECU
ETA vs PBO
ETA vs IXE
ETA vs IFX
ETA vs APRE
DEUCRAVA vs PBO
CERTO vs PBO
CERTO vs ETA
BRODA vs PBO
BIME vs USK
BIME vs PBO
APRE vs PBO
ADA vs PBO
ADA vs GUSEL
ADA vs BIME

Como é possível observar na **Figura C9**, os dados dos gráficos de caixa são expressos em valor máximo, terceiro quartil, mediana, primeiro quartil e valor mínimo. Esses valores são derivados da combinação dos dados extraídos dos estudos incluídos que avaliaram diretamente a comparação de interesse em relação à duração da doença, expressa em anos. Portanto, verifica-se, na **Figura C9**, que a comparação ‘ADA *versus* BIME’, apresenta apenas um estudo que avaliou essa comparação de forma direta, e a mediana da duração da doença foi de 18 anos. Ao analisar a comparação ‘CERTO *versus* PBO’ é possível notar que mais de um estudo avaliou essa comparação diretamente e, portanto, o gráfico apresenta que o valor máximo da duração da doença para essa comparação observada nesses estudos foi de 20 anos, o terceiro quartil foi de 19,25 anos, a mediana foi de 17 anos, o primeiro quartil foi de 14 anos e o valor mínimo foi de 13 anos.

Figura C9 - Imagem ilustrativa dos dados verificados na análise da transitividade



Fonte: adaptada do NMAstudio (9).

Quando os pesquisadores identificarem um problema na transitividade, mas julgarem que esse problema não é importante o suficiente para inviabilizar a meta-análise em rede, será necessário abordar esse problema na avaliação da certeza da evidência, já que a confiança no resultado será afetada.

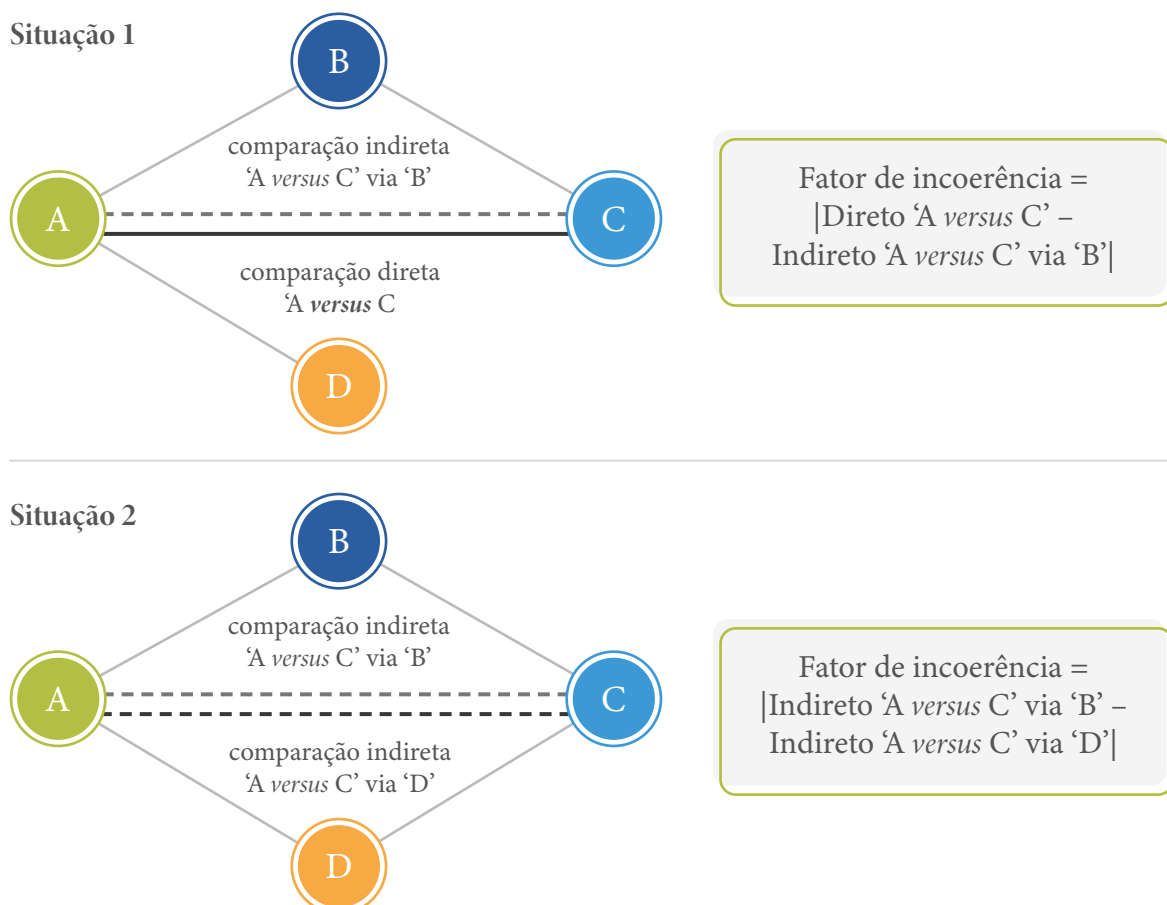
Coerência

A coerência, outro pressuposto importante da meta-análise em rede, refere-se à concordância entre evidências diretas e indiretas e representa a manifestação estatística da transitividade e ocorre quando a equação de subtração $AB_{\text{meta-análise indireta}} = AC_{\text{meta-análise direta}} - BC_{\text{meta-análise direta}}$ é suportada pelos dados (10). Assim, para cada comparação de quaisquer duas intervenções, as estimativas de efeito diretas e indiretas devem ser parecidas em relação à direção e à magnitude de efeito. Nesta diretriz será utilizado o termo coerência, mas os pesquisadores devem estar atentos, pois parte da literatura sobre meta-análise em rede utiliza o termo consistência como sinônimo para explicar os mesmos conceitos.

O raciocínio sobre coerência pode ser aplicado ao exemplo da situação 1 da **Figura C10**. Observa-se que, além da evidência indireta por meio do comparador comum 'B', há evidência direta de 'A versus C'. Nesse caso, existe coerência se a estimativa de efeito obtida pela evidência direta (os ECRs que comparam diretamente 'A versus C' e que são representados na cor preta na figura) tiver direção e/ou magnitude parecidas com a estimativa de efeito obtida pela evidência indireta (comparação indireta por meio do comparador comum 'B' e que é representada em azul na figura).

Outra forma de avaliar a coerência é quando há diferentes fontes de evidência indireta para uma determinada comparação de intervenções conforme demonstra a situação 2 da **Figura C10**. Nesse caso, existe coerência se a estimativa de efeito obtida pela evidência indireta (comparação indireta por meio do comparador comum 'B' e que é representada em azul na figura) for parecida à estimativa de efeito obtida pela outra evidência indireta (comparação indireta por meio do comparador comum 'D' e que é representada em verde na figura). Portanto, a coerência só pode ser avaliada quando existem evidências diretas e indiretas ou quando há diferentes fontes de evidência indireta para uma determinada comparação de intervenções (3).

Figura C10 - Esquema sobre julgamento do pressuposto de coerência



Enquanto a transitividade é análoga à heterogeneidade clínica e metodológica observada na meta-análise pareada, a coerência em uma meta-análise em rede é análoga à heterogeneidade estatística da meta-análise pareada, conforme apresentado no **Quadro C1**.

Quadro C1 - Conceitos análogos entre meta-análise pareada e em rede

Meta-análise pareada	Meta-análise em rede
Heterogeneidade (clínica e metodológica) Os ensaios individuais são significativamente diferentes em termos de populações incluídas e desenhos de estudo?	Transitividade Por meio dos pares de comparação e da rede, os ensaios individuais são significativamente diferentes em termos de populações incluídas e desenhos de estudo?
Heterogeneidade estatística Os efeitos do tratamento observados em ensaios individuais na mesma comparação são semelhantes ou diferentes?	Incoerência estatística Os efeitos do tratamento são consistentes ou inconsistentes nas estimativas de evidências indiretas e diretas na rede?

Fonte: elaboração própria.

A heterogeneidade estatística se manifesta quando as estimativas de efeitos da intervenção diferem mais do que o esperado ao acaso. Da mesma forma, a incoerência é medida por diferenças entre estimativas diretas e indiretas além do que o acaso pode explicar. A heterogeneidade estatística geralmente é avaliada pelo teste χ^2 e pelo I^2 . A incoerência em uma meta-análise em rede pode ser avaliada estatisticamente comparando os efeitos resumidos diretos e indiretos em *loops* específicos ou em uma rede, ajustando modelos que permitem ou não a incoerência (3).

REFERÊNCIAS

1. LAWS, A.; KENDALL, R.; HAWKINS, N. A comparison of national guidelines for network meta-analysis. **Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, Amsterdã, v. 17, n. 5, p. 642-654, 2014.
2. MILLS, E. J.; THORLUND, K.; IOANNIDIS, J. P. Demystifying trial networks and network meta-analysis. **BMJ – British Medical Journal**, Reino Unido, v. 346, f2914, 2013.
3. CIPRIANI, A.; HIGGINS, J. P.; GEDDES, J. R.; SALANTI, G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, Filadélfia, v. 159, n. 2, p. 130-137, 2013.
4. HIGGINS, J. P.; JACKSON, D.; BARRETT, J. K.; LU, G.; ADES, A. E.; WHITE, I. R. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. **Research Synthesis Methods**, Reino Unido, v. 3, n. 2, p. 98-110, 2012.
5. MILLS, E. J. *et al.* How to use an article reporting a multiple treatment comparison meta-analysis. **JAMA**, Chicago, v. 308, n. 12, p. 1246-1253, 2012.
6. MILLS, E. J.; THORLUND, K.; IOANNIDIS, J. P. Demystifying trial networks and network meta-analysis. **BMJ – British Medical Journal**, Reino Unido, v. 346, f2914, 2013.
7. BELIVEAU, A.; GORING, S.; PLATT, R. W.; GUSTAFSON, P. Network meta-analysis of disconnected networks: How dangerous are random baseline treatment effects? **Research Synthesis Methods**, Reino Unido, v. 8, n. 4, p. 465-474, 2017.
8. CHAIMANI, A.; CALDWELL, D. M.; LI, T.; HIGGINS, J. P. T.; SALANTI, G. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. In: HIGGINS, J. P. T. *et al.* (ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)**. Cochrane, 2019. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 15 ago. 2025.
9. METELLI, S.; CHAIMANI, A. NMAstudio: a fully interactive web-application for producing and visualising network meta-analyses. In: SRSN Annual Meeting 2021. Bern, Switzerland, 2021. Disponível em: <https://www.nmastudioapp.com/home>. Acesso em: 15 ago. 2025.
10. BRIGNARDELLO-PETERSEN, R. *et al.* GRADE approach to rate the certainty from a network meta-analysis: addressing incoherence. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 108, p. 77-85, 2019.

APÊNDICE D – GUIA DE RELATO PRISMA-NMA

Quadro D1 - *Checklist* PRISMA-NMA de itens para incluir quando relatar uma Revisão Sistemática envolvendo Meta-análise em Rede

Seção/tópico	Número do item*	Item do <i>checklist</i> **	Relatado na página
TÍTULO			
Título	1	Identifique a publicação como uma revisão sistemática <i>incorporando uma meta-análise em rede (ou forma relacionada de meta-análise)</i> .	
RESUMO			
Resumo estruturado	2	Forneça um resumo estruturado, incluindo, conforme aplicável: Introdução: principais objetivos. Métodos: fontes de dados; critérios de elegibilidade do estudo, participantes e intervenções; avaliação do estudo; e <i>métodos de síntese, como meta-análise em rede</i>. Resultados: número de estudos e participantes identificados; sumário das estimativas com os correspondentes intervalos de confiança/credibilidade; <i>ranqueamentos dos tratamentos também podem ser discutidos. Os autores podem escolher sumarizar comparações pareadas contra um tratamento escolhido incluído em suas análises para brevidade</i>. Discussão/Conclusões: limitações; conclusões e implicações dos achados. Outros: fonte primária de financiamento; número de registro de revisão sistemática com nome de registro.	
INTRODUÇÃO			
Justificativa	3	Descreva a justificativa para a revisão no contexto do que já é conhecido, <i>incluindo o porquê da realização de uma meta-análise em rede</i> .	

Seção/tópico	Número do item*	Item do <i>checklist</i> **	Relatado na página
Objetivos	4	Forneça uma declaração explícita das questões que estão sendo abordadas, com referência aos participantes, intervenções, comparadores, desfechos e desenho do estudo (PICOS).	
MÉTODOS			
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão e onde pode ser acessado (por exemplo, endereço da <i>web</i>); e, se disponível, forneça informações de registro, incluindo número de registro.	
Critérios de elegibilidade	6	Especifique as características do estudo (por exemplo, PICOS, duração do acompanhamento) e as características da publicação (por exemplo, anos considerados, idioma, <i>status</i> da publicação) usados como critérios de elegibilidade, dando justificativa. <i>Descreva claramente os tratamentos elegíveis incluídos na rede de tratamento e observe se alguns foram agrupados ou mesclados no mesmo nó (com justificativa).</i>	
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação (por exemplo, bancos de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificar estudos adicionais) na busca e data da última busca.	
Busca	8	Apresente a estratégia de busca eletrônica completa para pelo menos uma base de dados, incluindo quaisquer limites usados, permitindo a reprodução.	
Seleção dos estudos	9	Declare o processo de seleção de estudos (ou seja, triagem, elegibilidade, estudos incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, incluídos na meta-análise).	
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados de publicações (por exemplo, formulários piloto, independentemente, em duplicata) e quaisquer processos para obtenção e confirmação de dados de investigadores.	

Seção/tópico	Número do item*	Item do <i>checklist</i> **	Relatado na página
Lista de dados	11	Liste e defina todas as variáveis para as quais os dados foram buscados (por exemplo, PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições e simplificações feitas.	
Geometria da rede	S1	Descreva métodos usados para explorar a geometria da rede de tratamento em estudo e possíveis vieses relacionados, incluindo como a base de evidências foi graficamente resumida para apresentação e quais características foram compiladas e usadas para descrever a base de evidências para os leitores.	
Risco de viés dentro dos estudos individuais	12	Descreva os métodos utilizados para avaliar o risco de viés de estudos individuais (incluindo a especificação se tal avaliação foi feita ao nível do estudo ou do resultado) e como essa informação deve ser usada em qualquer síntese de dados.	
Medidas sumárias	13	Indique as principais medidas de efeito sumárias (por exemplo, razão de risco, diferença nas médias). <i>Descreva também o uso de medidas de efeito sumárias adicionais avaliadas, como ranqueamento de tratamento e superfície sob os valores da curva de ranqueamento cumulativo (SUCRA), assim como as abordagens modificadas usadas para apresentar conclusões sumárias de resultados da meta-análise.</i>	
Métodos planejados de análise	14	Descreva os métodos de manipulação de dados e combinação de resultados de estudos para cada meta-análise em rede, incluindo, mas não se limitando a: <i>tratamento de ensaios multigrupo; seleção da estrutura de variância; seleção de distribuições a priori em análises bayesianas; e avaliação do ajuste do modelo.</i>	

Seção/tópico	Número do item*	Item do <i>checklist</i> **	Relatado na página
Avaliação da inconsistência	S2	Descreva os métodos estatísticos usados para avaliar a concordância das evidências diretas e indiretas na(s) rede(s) de tratamento estudada(s). Descreva os esforços direcionados para lidar com a inconsistência, quando encontrada.	
Risco de viés entre os estudos	15	Especifique qualquer avaliação de risco de viés que possa afetar a evidência cumulativa (por exemplo, viés de publicação, relato seletivo dentro dos estudos).	
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análises adicionais, se houver, indicando quais foram pré-especificadas. Estas podem incluir, mas não se limitam ao seguinte: Sensibilidade ou análises de subgrupo; análises de meta-regressão; <i>formulações alternativas da rede de tratamento; e as alternativas de distribuições a priori para análises bayesianas (se aplicável).</i>	
RESULTADOS***			
Seleção de estudos	17	Forneça o número de estudos selecionados, avaliados quanto à elegibilidade e incluídos na revisão, com razões para exclusões em cada estágio, idealmente com um fluxograma.	
Apresentação da estrutura da rede	S3	Forneça um gráfico da rede dos estudos incluídos para permitir a visualização da geometria da rede de tratamento.	
Resumo da geometria da rede	S4	Forneça uma breve visão geral das características da rede de tratamento. Isso pode incluir comentários sobre a abundância de estudos e pacientes randomizados para as diferentes intervenções e comparações pareadas na rede, lacunas de evidência na rede de tratamento e potenciais vieses refletidos pela estrutura da rede.	

Seção/tópico	Número do item*	Item do <i>checklist</i> **	Relatado na página
Característica dos estudos	18	Para cada estudo, apresente as características para as quais os dados foram extraídos (por exemplo, tamanho do estudo, PICOS, período de seguimento), fornecendo sempre as fontes de referência.	
Risco de viés nos estudos	19	Apresente dados sobre o risco de viés de cada estudo e, se disponível, qualquer avaliação ao nível do desfecho.	
Resultados dos estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou danos), apresente, para cada estudo: 1) dados resumidos simples para cada grupo de intervenção; e 2) estimativas de efeito e intervalos de confiança. <i>Abordagens modificadas podem ser necessárias para lidar com informações de redes maiores.</i>	
Síntese dos resultados	21	Apresente os resultados de cada meta-análise realizada, incluindo intervalos de confiança/credibilidade. <i>Em redes maiores, os autores podem se concentrar em comparações versus um comparador específico (por exemplo, placebo ou tratamento padrão), com resultados completos apresentados em um Apêndice. Tabela de classificação e gráficos de floresta podem ser considerados para resumir as comparações pareadas. Se medidas sumárias adicionais foram exploradas (como ranqueamento dos tratamentos), estas também devem ser apresentadas.</i>	
Exploração da inconsistência	S5	Descreva os resultados das investigações de inconsistência. Isso pode incluir informações como medidas de ajuste do modelo para comparar modelos de consistência e inconsistência, valores-p de testes estatísticos, ou resumo de estimativas de inconsistência de diferentes partes da rede de tratamentos.	

Seção/tópico	Número do item*	Item do <i>checklist</i> **	Relatado na página
Risco de viés entre os estudos	22	Apresente resultados de qualquer avaliação de risco de viés entre estudos para a base de evidências que está sendo estudada.	
Resultados de análises adicionais	23	Forneça resultados de análises adicionais, se houver (por exemplo, análises de sensibilidade ou subgrupo, meta-regressão análises, <i>geometrias de rede alternativas estudadas, escolha alternativa de distribuições a priori para análises bayesianas e assim por diante</i>).	
DISCUSSÃO			
Resumo das evidências	24	Resuma as principais descobertas, incluindo a força da evidência para cada desfecho principal; considere sua relevância para grupos-chave (por exemplo, profissionais de saúde, pesquisadores e formuladores de políticas).	
Limitações	25	Discuta as limitações no estudo e no nível do desfecho (por exemplo, risco de viés) e no nível da revisão (por exemplo, recuperação incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato). Comente sobre a validade das suposições, como transitividade e consistência, e sobre quaisquer preocupações acerca da geometria da rede (por exemplo, evitar determinadas comparações).	
Conclusões	26	Forneça uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para pesquisas futuras.	

Seção/tópico	Número do item*	Item do <i>checklist</i> **	Relatado na página
FINANCIAMENTO			
Financiamento	27	Descreva as fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (por exemplo, fornecimento de dados); função de financiadores para a revisão sistemática. Inclua também informações sobre se o financiamento foi recebido de fabricantes de tratamentos da rede e/ou se alguns dos autores são especialistas em conteúdo com conflitos de interesses profissionais que podem afetar o uso de tratamentos na rede.	

Fonte: HUTTON, B. *et al.* The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 162, n. 11, p. 777-784, 2015.

Notas: PICOS — população, intervenção, comparador, *outcome* (desfechos), *study design* (delineamentos dos estudos). Na diretriz foi adotado o termo 'Incoerência'. No entanto, por se tratar de uma tradução, foi mantida neste trecho a terminologia 'Inconsistência', conforme empregada na versão original em inglês do PRISMA-NMA.

* Itálico indica novos itens para esta lista de verificação.

** O texto em itálico indica palavras específicas para relatórios de meta-análises em rede que foram adicionadas ao guia de orientações do PRISMA.

***Os autores podem planejar o uso de apêndices para apresentar todas as informações relevantes em detalhes completos para os itens desta seção.

APÊNDICE E – TUTORIAL DE ANÁLISE NO METAINSIGHT

1. Como organizar a extração e montar um banco de dados para o aplicativo da *web* MetaInsight

O MetaInsight prevê a importação dos bancos de dados em dois formatos: *long* e *wide*. No formato *long*, cada linha representa um tratamento, e no formato *wide*, cada linha representa um estudo. A escolha do formato dependerá da preferência dos pesquisadores (1). No **Quadro E1**, são apresentados os dados que devem ser fornecidos no banco, conforme o formato e o desfecho. Na sequência são apresentadas tabelas que exemplificam o formato dos bancos de dados de acordo com o tipo de desfecho (**Tabela E1, E2 e E3**). O banco de dados deve ser salvo em formato .csv (CSV UTF-8; comma delimited).

Quadro E1 - Estrutura do banco de dados, conforme formato e desfecho, no MetaInsight

Formato	Tipo de desfecho	
	Desfecho contínuo ^a	Desfecho dicotômico ^{a,b}
<i>Long</i>	- A primeira coluna deve ser rotulada como <i>StudyID</i> e conter o identificador do estudo, começando por 1, depois 2, 3, 4... etc. - A segunda coluna deve ser rotulada como <i>Study</i> e conter o nome (por exemplo, autor, ano) do estudo. O nome do estudo deve ser exclusivo para cada estudo. - A terceira coluna deve ser rotulada como T e conter o código de tratamento numérico usado em cada braço do estudo. Se aplicável, seu tratamento de referência (por exemplo, Placebo/Controle) precisa ser rotulado como 1. - A quarta coluna deve ser rotulada como N e conter o número de participantes em cada braço do estudo. - A quinta coluna deve ser rotulada como <i>Mean</i> e conter o valor médio do resultado em cada braço do estudo. - A sexta coluna deve ser rotulada como <i>SD</i> e conter o desvio-padrão do resultado em cada braço do estudo.	- A primeira coluna deve ser rotulada como <i>StudyID</i> e conter o identificador do estudo, começando por 1, depois 2, 3, 4... etc. - A segunda coluna deve ser rotulada como <i>Study</i> e conter o nome (por exemplo, autor, ano) do estudo. O nome do estudo deve ser exclusivo para cada estudo. - A terceira coluna deve ser rotulada como T e conter o código de tratamento numérico usado em cada braço do estudo. Se aplicável, seu tratamento de referência (por exemplo, Placebo/Controle) precisa ser rotulado como 1. - A quarta coluna deve ser rotulada como R e conter o número de participantes com o desfecho de interesse em cada braço do estudo. - A quinta coluna deve ser rotulada como N e conter o número de participantes em cada braço do estudo.

continua...

...conclusão

Formato	Tipo de desfecho	
	Desfecho contínuo ^a	Desfecho dicotômico ^{a,b}
Wide	• StudyID contém o identificador do estudo, começando em 1, depois 2, 3, 4... etc. • Study contém o nome (por exemplo, autor, ano) do estudo. O nome do estudo deve ser exclusivo para cada estudo. • T.1, T.2, ... até T.6 contém o tratamento dado para o braço de estudo 1, 2, ... até 6, respectivamente dado como um código numérico. • N.1, N.2, ..., até N.6 contém o número de participantes no braço de estudo 1, 2, ... até 6, respectivamente. • Mean.1, Mean.2, ... até Mean.6 contém o valor médio do resultado no braço de estudo 1, 2, ... até 6, respectivamente. • SD.1, SD.2, ... até SD.6 contém o desvio-padrão do resultado no braço de estudo 1, 2, ... até 6, respectivamente.	• StudyID contém o identificador do estudo, começando em 1, depois 2, 3, 4... etc. • Study contém o nome (por exemplo, autor, ano) do estudo. O nome do estudo deve ser exclusivo para cada estudo. • T.1, T.2, ... até T.6 contém o tratamento dado para o braço de estudo 1, 2, ... até 6, respectivamente dado como um código numérico. • R.1, R.2, ... até R.6 contém o número de participantes com o desfecho de interesse no braço do estudo 1, 2, ... até 6, respectivamente. • N.1, N.2, ... até N.6 contém o número de participantes no braço de estudo 1, 2, ... até 6, respectivamente.

Fonte: elaboração própria.

Notas: a) Os títulos das colunas diferenciam maiúsculas de minúsculas. b) As correções de continuidade precisarão ser aplicadas às células contendo valores 0.

Tabela E1 - Exemplo hipotético de um banco de dados no formato *long* de desfecho binário para MetaInsight

StudyID	Study	T	R	N
1	Estudo1	1	9	140
1	Estudo1	3	23	140
1	Estudo1	4	10	138
2	Estudo2	2	11	78
2	Estudo2	3	12	85
2	Estudo2	4	29	170

Fonte: elaboração própria.

Notas: T — Número que identifica a intervenção; R — Número de participantes com o evento; N — Número total de participantes no braço.

Tabela E2 - Exemplo hipotético de um banco de dados no formato *long* de desfecho contínuo para MetaInsight

<i>StudyID</i>	<i>Study</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>Mean</i> ^a	<i>SD</i> ^a
1	Estudo1	1	30	-0.20	1.10
1	Estudo1	2	30	-1.60	1.64
2	Estudo2	1	10	-3.90	1.49
2	Estudo2	2	14	-3.40	1.42

Fonte: elaboração própria.

Notas: a) Utilizar pontos para separar casas decimais e não vírgula. T — Número que identifica a intervenção; N — Número total de participantes no braço; Mean — Média; SD — *standard deviation*/desvio-padrão.

Tabela E3 - Exemplo hipotético de um banco de dados no formato *wide* de desfecho contínuo para MetaInsight

<i>StudyID</i>	<i>Study</i>	<i>T.1</i>	<i>N.1</i>	<i>Mean.1</i> ^a	<i>SD.1</i> ^a	<i>T.2</i>	<i>N.2</i>	<i>Mean.2</i> ^a	<i>SD.2</i> ^a
1	Estudo1	2	30	-1.6	1.64	1	30	-0.2	1.1
2	Estudo2	2	14	-3.4	1.42	1	10	-3.9	1.49

Fonte: elaboração própria.

Notas: a) Utilizar pontos para separar casas decimais e não vírgula. T — Número que identifica a intervenção; N — Número total de participantes; Mean — Média; SD — *standard deviation*/desvio-padrão.

2. Como importar o banco de dados e configurar a análise no MetaInsight

É importante que os pesquisadores se certifiquem de que estão utilizando a versão mais recente do aplicativo da *web*. Os criadores do *software* costumam publicar notas/alertas nas versões antigas para direcionar à versão mais recente disponível.

Escolha o tipo de desfecho (contínuo ou binário), como demonstrado na Figura E1.

Figura E1 - Escolha do tipo de desfecho no MetaInsight

The screenshot shows the MetaInsight v5.1.0 home page. The navigation bar includes links for MetaInsight, Home, Load Data, Data analysis, User Guide, Troubleshooting, and Privacy notice. The main content area features the title 'MetaInsight v5.1.0' and a section titled 'Please select your outcome type:'. There are two radio button options: 'Continuous (e.g. mean difference)' which is selected, and 'Binary (e.g. Odds Ratio)'. To the right, under 'Latest Updates:', there is a 'Patch (29 August 2023 v5.1.0):' which states 'Removed summary forest plot matrix due to unresolved bugs'.

Fonte: elaborada no MetaInsight (1).

Em 'Load data' < 'Step 1', selecione o seu banco de dados, considerando as instruções e os modelos fornecidos pelo aplicativo da *web* (Figura E2). Como mencionado anteriormente, o banco de dados pode estar no formato *long* ou *wide*.

Figura E2 - Local onde deve ser inserido o banco de dados no MetaInsight

The screenshot shows the 'Load Data' page in MetaInsight. A blue banner at the top states: 'You have selected Continuous outcome on the 'Home' page. The instructions for formatting Continuous outcomes are now displayed.' Below this, there are three tabs: 'Long format upload' (selected), 'Wide format upload', and 'View Data'. The 'Long format upload' tab contains the title 'Instructions for uploading long format data' and a paragraph explaining that MetaInsight allows data in either long or wide format, with instructions provided for long format data where each row contains one treatment arm. It also notes that MetaInsight is not compatible with studies containing multiple arms of the same treatment. Under 'Step 1:', it states that the long format data file should contain the following columns: 'Study', which contains the name (e.g., author, year) of the study, and that the study name must be unique for each study. On the left side of the page, there is a section titled 'Select a data file (.csv) to upload' with a warning that files used before version 5.0 are no longer compatible and instructions to use the data upgrade option or remove the 'StudyID' column and replace the numeric treatment IDs with treatment names. It also states the default maximum file size is 5MB. At the bottom of this section is a 'Select' button and a 'No file selected' status.

Fonte: elaborada no MetaInsight em 2023 (1).

Em 'Step 2', selecione o tratamento de referência na caixa de opções à esquerda. Por padrão, o MetaInsight selecionará um tratamento que corresponda aos nomes comuns de um tratamento de referência padrão, conforme ilustrado na **Figura E3**.

Figura E3 - Local onde deve ser inserido o banco de dados no MetaInsight

Upload complete

Delete Data

Select Reference Treatment

Placebo

Placebo

Orlistat

Sibutramine

Orli_Sibut

Metformin

Rimobant

- **T** contains the name of the treatment used in each arm of the study. Treatment names should only contain letters, numbers and underscores.
- **N** contains the number of participants in each arm of the study.
- **Mean** contains the mean value of the outcome in each arm of the study.
- **SD** contains the standard deviation of the outcome in each arm of the study.

Headings of columns are case sensitive.

An example of this structure can be seen in the 'View Data' tab.

The csv file that is used to produce the example dataset can be downloaded from here:

Download the example dataset in long format

Step 2:

Select the reference treatment in the drop-down box. By default, MetaInsight will select a treatment which matches common names for a standard reference treatment.

Fonte: elaborada no MetaInsight em 2023 (1).

Em 'Data analysis', selecione se valores de resultados menores (por exemplo, valores médios menores para dados contínuos ou ORs menores que 1 para dados binários) são desejáveis ou indesejáveis e o tipo de modelo (aleatório ou fixo), conforme apresentado na **Figura E4**. Por exemplo, menores valores médios para o desfecho perda de peso são indesejáveis, ao passo que menores valores de OR para o desfecho morte são desejáveis.

Figura E4 - Local onde se deve selecionar se valores de resultados menores são desejáveis ou indesejáveis e o tipo de modelo no MetaInsight

The image displays two side-by-side screenshots of the MetaInsight 'Data analysis' interface, illustrating the configuration options for binary and continuous outcomes.

Left Panel: Binary outcome configuration

- You have selected **Binary** outcome**
- Outcome for binary data:**
 - ☐ Odds Ratio (OR)
 - ☒ Risk Ratio (RR)
 - ☐ Risk Difference (RD)
- For treatment rankings, smaller outcome values (e.g. smaller mean values for continuous data, or ORs less than 1 for binary data) are:**
 - ☐ Desirable
 - ☒ Undesirable
- Model:**
 - ☒ Random effect (RE)
 - ☐ Fixed effect (FE)
- Select studies to exclude:**

Tips: you can use the data table to help find the study that you want to exclude.

Open the data table

Right Panel: Continuous outcome configuration

- You have selected **Continuous** outcome**
- Outcome for continuous data:**
 - ☒ Mean Difference (MD)
 - ☐ Standardised Mean Difference (SMD)
- For treatment rankings, smaller outcome values (e.g. smaller mean values for continuous data, or ORs less than 1 for binary data) are:**
 - ☒ Desirable
 - ☐ Undesirable
- Model:**
 - ☒ Random effect (RE)
 - ☐ Fixed effect (FE)
- Select studies to exclude:**

Tips: you can use the data table to help find the study that you want to exclude.

Open the data table

Fonte: elaborada no MetaInsight em 2023 (1).

3. Como configurar e obter uma análise de sensibilidade no MetaInsight

O MetaInsight permite que os autores façam análises de sensibilidade em tempo real, oferecendo uma abordagem mais intuitiva e amigável para a interpretação dos resultados (1). Para isso, é possível abrir o banco de dados e filtrar os estudos por variáveis relevantes (Figura E5).

Figura E5 - Configuração de uma análise de sensibilidade de MetaInsight

MetaInsight

Home

Load Data

Data analysis

User Guide

Troubleshooting

Privacy notice

You have selected **Continuous** outcome on the 'Home' page. The analysis page for **Continuous** outcomes are now displayed.

Outcome for continuous data:

☒ Mean Difference (MD)

☐ Standardised Mean Difference (SMD)

For treatment rankings, smaller outcome values (e.g. smaller mean values for continuous data, or ORs less than 1 for binary data) are:

☒ Desirable

☐ Undesirable

Model:

☒ Random effect (RE)

☐ Fixed effect (FE)

Select studies to exclude:

Tips: you can use the data table to help find the study that you want to exclude.

Open the data table

☒ Kuo 2006

☐ Ozcelik 2004

☐ Turker 2006

☐ Wang 2005

☐ Schechter 2006

☐ Aydin 2004

☐ Beck-Da-Silva 2005

Data table (Click to open / hide this panel)

Users can use the filter box under each column of heading to select studies to exclude in the sensitivity analysis.

Show

10

entries

Search:

StudyID	Author	Treatment	Number of participants in each arm	Mean value of the outcome in each arm	Standard deviation of the outcome in each arm
All	All	All	All	All	All
1	Kuo 2006	Placebo	30	-0.2	1.1
1	Kuo 2006	Orlistat	30	-1.6	1.64
2	Ozcelik 2004	Placebo	10	-3.9000001	1.49
2	Ozcelik 2004	Orlistat	14	-3.4000001	1.42
3	Turker 2006	Placebo	9	-0.60000002	0.89999998
3	Turker 2006	Orlistat	18	-2.4000001	0.41999999
4	Wang 2005	Placebo	30	-0.2	1.1
4	Wang 2005	Sibutramine	30	-1.6	1.64
5	Schechter 2006	Placebo	40	-0.69999999	1.01
5	Schechter 2006	Sibutramine	40	-3.3	1.01

Showing 1 to 10 of 53 entries

Previous

1

2

3

4

5

6

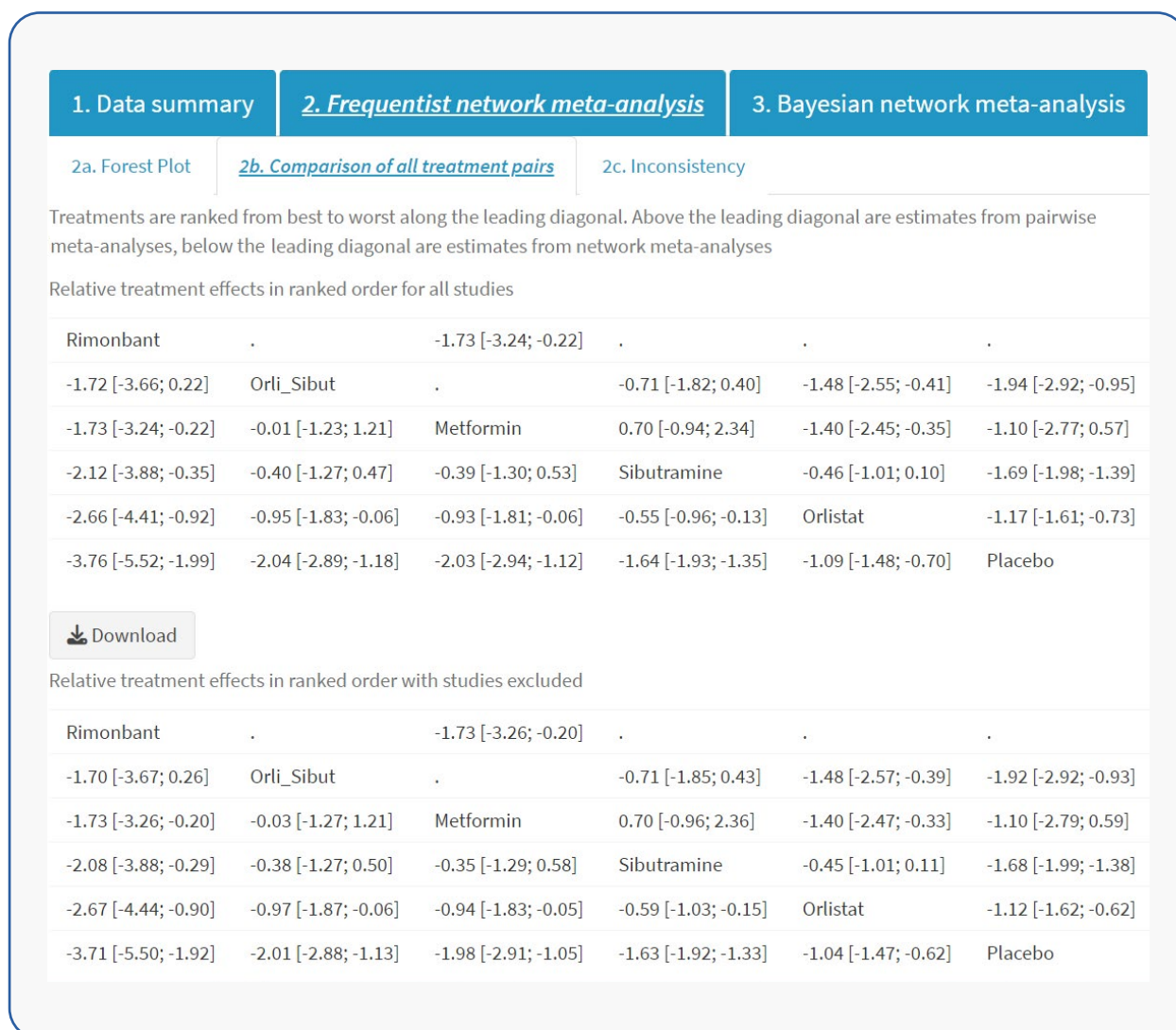
Next

Fonte: elaborada no MetaInsight em 2023 (1).

Os resultados das análises com exclusão de estudos são apresentados comparativamente. Para proceder essa análise, é necessário clicar no(s) estudo(s) que deseja excluir na coluna à esquerda do aplicativo da *web*. No exemplo, o estudo Kuo foi excluído o que não modificou a magnitude e a direção do efeito das comparações, apesar de ter modificado ligeiramente os resultados numéricos das comparações (Figura E6).

98

Figura E6 - Resultados das comparações após análise de sensibilidade no MetaInsight

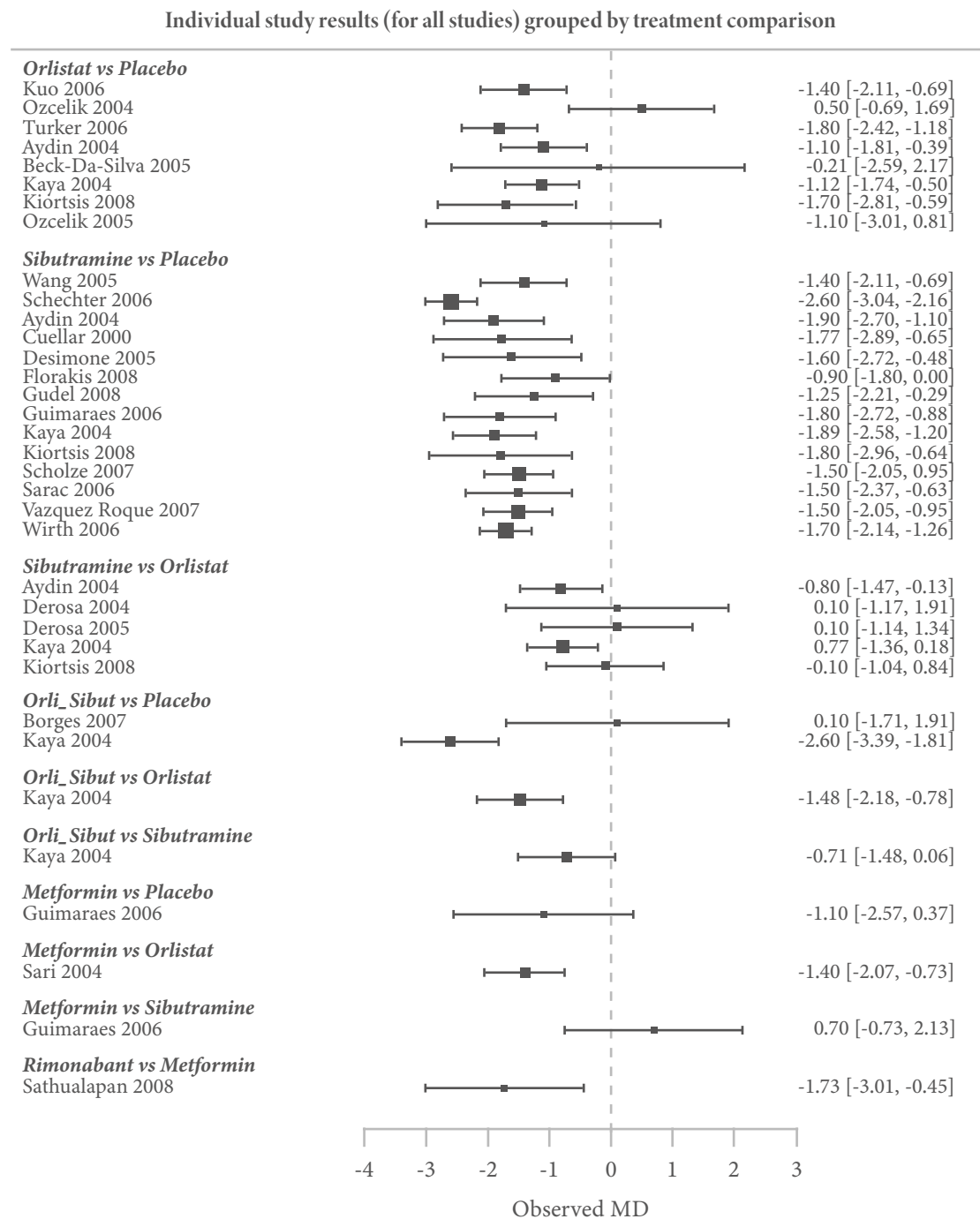


Fonte: elaborada no MetaInsight em 2023 (1).

4. Como analisar a heterogeneidade no MetaInsight

Uma sugestão seria fazer uma inspeção visual do gráfico de floresta no MetaInsight avaliando a sobreposição dos intervalos de confiança e as diferenças nas estimativas pontuais (1), conforme apresentado na Figura E7.

Figura E7 - Gráfico de floresta gerado no MetaInsight



Fonte: elaborada no MetaInsight em 2023 (1).

5. Como obter análises de incoerência frequentista no MetaInsight

A Figura E8 ilustra o resultado de uma análise de incoerência frequentista realizada para um desfecho contínuo de redução do índice de massa corporal, em que: i) cada linha representa um par de comparação; ii) o número de estudos representa aqueles incluídos nas comparações diretas, portanto, pares com zero estudos não têm estimativa de efeito direta e, consequentemente, a avaliação de incoerência entre a avaliação direta e indireta não é aplicável; iii) quando a comparação entre a estimativa direta e indireta é possível, compara-se a diferença entre as estimativas e os respectivos valores de p. Na primeira análise de incoerência, é representada uma análise SIDE, em que valores de $p < 0,05$ sugerem incoerência (1).

Figura E8 - Resultado de uma análise de incoerência frequentista para desfecho contínuo no MetaInsight

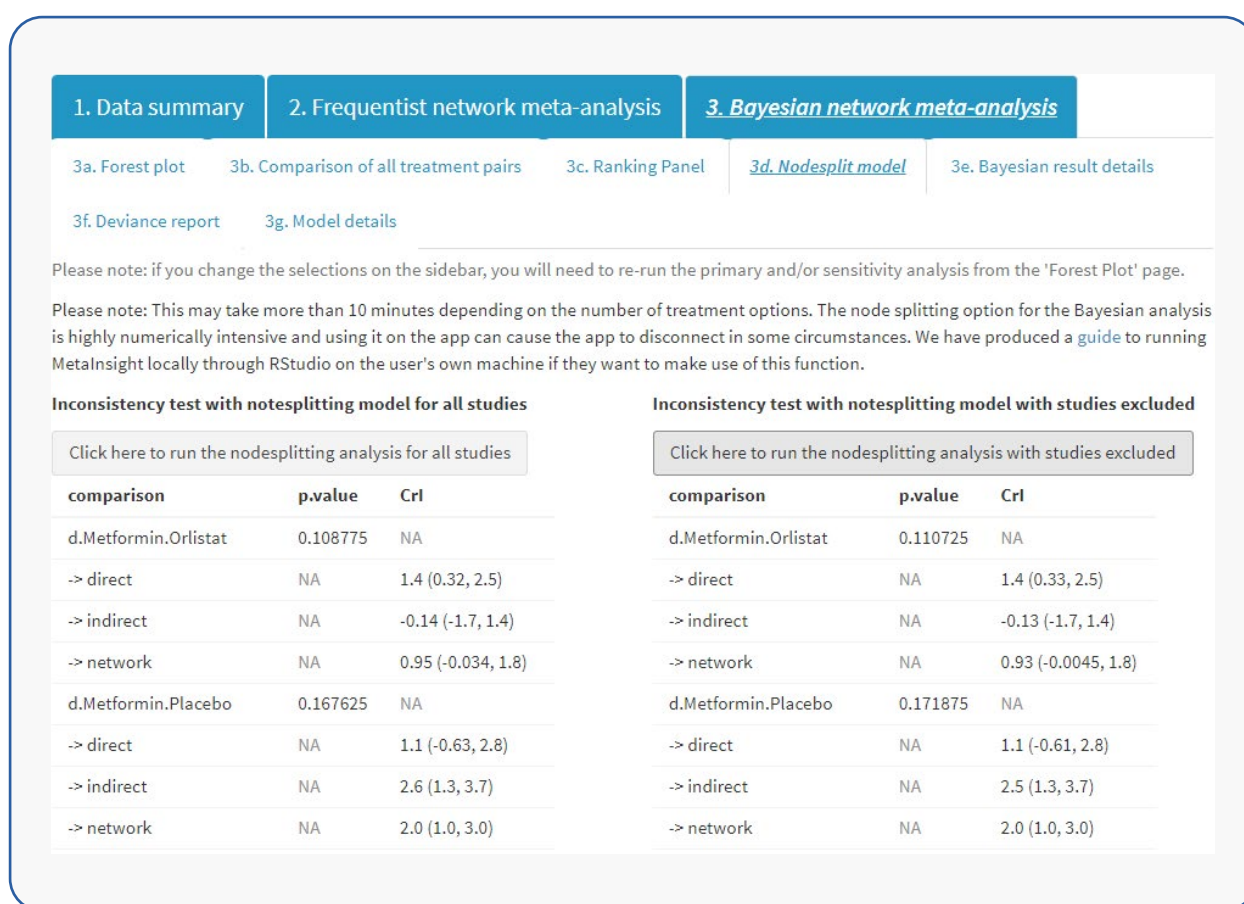
1. Data summary		2. <u>Frequentist network meta-analysis</u>			3. Bayesian network meta-analysis			
2a. Forest Plot		2b. Comparison of all treatment pairs			<u>2c. Inconsistency</u>			
Assessment of inconsistency for all studies								
Comparison	No.Studies	NMA	Direct	Indirect	Difference	Diff_95CI_lower	Diff_95CI_upper	pValue
Metformin:Orli_Sibut	0	0.01	NA	0.01	NA	NA	NA	NA
Metformin:Orlistat	1	-0.93	-1.40	0.14	-1.54	-3.44	0.36	0.11
Metformin:Placebo	1	-2.03	-1.10	-2.42	1.32	-0.68	3.31	0.20
Metformin:Rimonbant	1	1.73	1.73	NA	NA	NA	NA	NA
Metformin:Sibutramine	1	-0.39	0.70	-0.88	1.58	-0.40	3.56	0.12
Orli_Sibut:Orlistat	1	-0.95	-1.48	0.18	-1.66	-3.55	0.22	0.08
Orli_Sibut:Placebo	2	-2.04	-1.94	-2.36	0.43	-1.59	2.45	0.68
Orli_Sibut:Rimonbant	0	1.72	NA	1.72	NA	NA	NA	NA
Orli_Sibut:Sibutramine	1	-0.40	-0.71	0.09	-0.80	-2.58	0.98	0.38
Orlistat:Placebo	8	-1.09	-1.17	-0.84	-0.33	-1.25	0.58	0.48
Orlistat:Rimonbant	0	2.66	NA	2.66	NA	NA	NA	NA
Orlistat:Sibutramine	5	0.55	0.46	0.67	-0.21	-1.05	0.62	0.62
Rimonbant:Placebo	0	-3.76	NA	-3.76	NA	NA	NA	NA
Sibutramine:Placebo	14	-1.64	-1.69	-1.01	-0.68	-1.83	0.48	0.25
Rimonbant:Sibutramine	0	-2.12	NA	-2.12	NA	NA	NA	NA

Fonte: elaborada no MetaInsight em 2023 (1).

6. Como obter análises de incoerência bayesiana no MetaInsight

Para conduzir análises de incoerência bayesianas é necessário escolher a opção 'no-desplit model' em 'Bayesian network meta-analysis'. A Figura E9 ilustra o resultado de uma análise de incoerência bayesiana feita para desfecho contínuo de redução de índice de massa corporal, em que: i) para cada par são representados os valores de p que comparam as medidas diretas, indiretas e da rede. Valores de $p < 0,05$ sugerem incoerência (1).

Figura E9 - Resultado de uma análise de incoerência bayesiana realizada para desfecho contínuo no MetaInsight



Fonte: elaborada no MetaInsight em 2023 (1).

REFERÊNCIA

1. OWEN, R. K. *et al.* MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. **Research Synthesis Methods**, Cambridge, v. 10, n. 4, p. 569-581, 2019.

APÊNDICE F – TUTORIAL DE ANÁLISE NO NMASTUDIO

1. Como organizar a extração e montar um banco de dados para o aplicativo da *web* NMAstudio

O NMAstudio prevê a importação dos bancos de dados em três formatos: *long*, *wide* e *wide inverse-variance* (IV). Um dos diferenciais é o formato IV, em que cada linha representa um estudo, mas, em vez de sumarizar os dados de cada tratamento (por exemplo, número de eventos e tamanho amostral para desfecho binário), devem ser apresentadas apenas as estimativas específicas associadas ao erro-padrão da comparação (1).

O formato IV é especialmente útil quando não se dispõe dos resultados de cada tratamento (por exemplo, número de eventos em cada braço), ou ainda quando o efeito comparativo é a medida de interesse (por exemplo, razão de risco ajustado por variáveis de confusão ou *hazard ratio*). Destaca-se, entretanto, que, na meta-análises em rede para *hazard ratio* em que se considera o método inverso da variância, presume-se a distribuição gaussiana, o que deve ser declarado (1).

Apesar da lógica ser parecida com a apresentada para o MetaInsight, no NMAstudio a ordem e o nome das colunas no banco de dados não são relevantes, desde que o usuário informe pelo aplicativo qual coluna corresponde a qual variável, o que é ilustrado no **Quadro F1**. Além disso, no NMAstudio é possível importar um banco com dados para dois desfechos simultaneamente, independentemente do tipo. Essa funcionalidade permitirá obter a visualização de alguns resultados, por exemplo, gráficos de floresta, tabelas de classificação, para os dois desfechos.

Quadro F1 - Estrutura do banco de dados, segundo formato no NMAstudio

Formato	Desfecho contínuo	Desfecho binário
<i>Long</i>	- Média, <i>y</i> (numérico) - Desvio-padrão, <i>sd</i> (numérico) - Tratamento, <i>treat</i> (caractere ou numérico)	- Número de eventos, <i>r</i> (numérico) - Tamanho amostral, <i>n</i> (numérico) - Tratamento, <i>treat</i> (caractere ou numérico)
<i>Wide</i>	- Média em cada braço, <i>y1</i>, <i>y2</i> (numérico) - Desvio-padrão em cada braço, <i>sd1</i>, <i>sd2</i> (numérico) - Tratamento em cada braço, <i>treat1</i>, <i>treat2</i> (caractere ou numérico)	- Número de eventos em cada braço, <i>r1</i>, <i>r2</i> (numérico) - Tamanho amostral, <i>n1</i>, <i>n2</i> (numérico) - Tratamento em cada braço, <i>treat1</i>, <i>treat2</i> (caractere ou numérico)
<i>Wide inverse-variance^a</i>	- Efeito do tratamento, <i>TE</i> (numérico) - Erro-padrão do efeito, <i>seTE</i> (numérico) - Tratamento em cada braço, <i>treat1</i>, <i>treat2</i> (caractere ou numérico)	- Efeito do tratamento, <i>TE</i> (numérico) - Erro-padrão do efeito, <i>seTE</i> (numérico) - Tratamento em cada braço, <i>treat1</i>, <i>treat2</i> (caractere ou numérico)

Fonte: elaboração própria.

Notas: a) TE corresponde à diferença do efeito do tratamento, portanto, *log* de OR, RR, HR, diferença média e *seTE* corresponde ao erro-padrão de TE.

Na Tabela F1 é apresentado um exemplo de banco de dados no formato IV de desfechos binários para NMAstudio. A tabela no formato IV é construída a partir da medida de efeito da comparação das intervenções de interesse. Supondo que seja incluído um estudo que comparou ‘BEV-ER *versus* ER’ e analisou um desfecho de interesse de sobrevida global apresentando um HR de 0,66 (IC 95%: 0,47 a 0,92). Para obter o TE seria necessário calcular o logaritmo natural ou neperiano de 0,66, que por sua vez pode ser obtido pela seguinte fórmula no Microsoft Excel: =LOG(0,66;2,71828), resultando em um TE de aproximadamente -0,42. É necessário também calcular o logaritmo natural do limite inferior do IC de 95% por meio da fórmula =LOG(0,47;2,71828), resultando em um valor de aproximadamente -0,75, e do limite superior do IC de 95% por meio da fórmula =LOG(0,92;2,71828), resultando em aproximadamente -0,08. Com isso, calcula-se o *seTE* que corresponde ao logaritmo natural do erro padrão, o qual pode ser obtido por meio da fórmula no Microsoft Excel =((-0,08)-(-0,75))/3,92, resultando em um *seTE* de aproximadamente 0,17.

Tabela F1 - Exemplo hipotético de um banco de dados no formato IV de desfecho binário para NMAstudio

studlab	year	TE	seTE	treat1	n1	treat2	n2	rob	age
Estudo 1	2022	-0.42	0.17	BEV_ER	80	ER	80	1	45.3
Estudo 2	2005	-0.60	0.15	BEV_ER	100	BEV	100	1	47.2
Estudo 3	2021	-0.66	0.20	BEV_ER	321	BEV	164	2	43.6
Estudo 4	2012	-0.50	0.19	ER	56	BEV	54	1	44.1
Estudo 5	2016	-0.21	0.25	ER	55	BEV	52	1	

Fonte: elaboração própria.

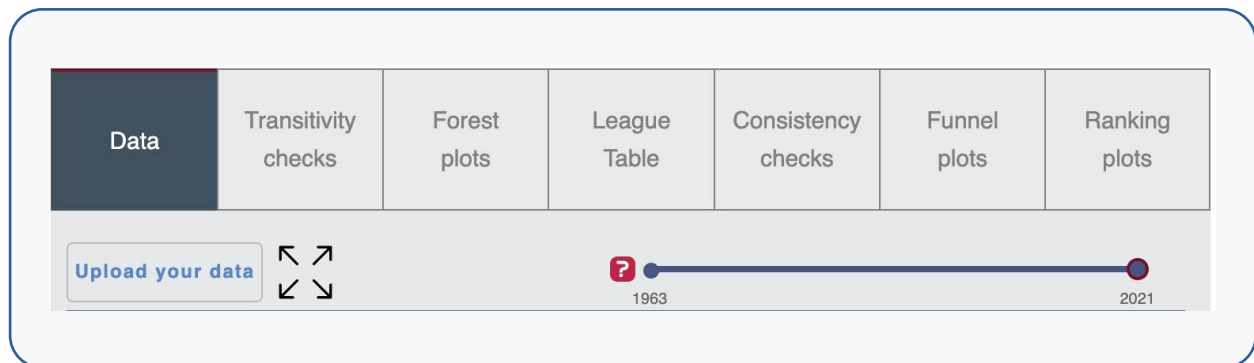
Notas: studlab — identificação do autor e ano de publicação; TE — ‘*treatment effect*’ efeito do tratamento na escala logarítmica (logaritmo natural); n1 — número total de participantes no grupo 1; n2 — número total de participantes no grupo 2; rob — risco de viés em que 3 corresponde a alto risco, 2 corresponde a ‘algumas preocupações’ e 1 corresponde a baixo risco; seTE — erro-padrão do efeito do tratamento em escala logarítmica (logaritmo natural); treat1 — tratamento 1; treat2 — tratamento 2; year — ano (por exemplo, de publicação).

No exemplo é possível observar que, além das variáveis apresentadas no **Quadro F1**, também há ‘age’, ‘year’ e ‘rob’. A variável ‘age’, e não limitada a ela, é um exemplo de possível modificador de efeito que pode ser explorado em análise de heterogeneidade ou transitividade. No exemplo, é possível observar que, quando o estudo não apresenta esse dado, a célula correspondente pode ser deixada em branco, como no caso do Estudo 5. A variável ‘year’ corresponde ao ano de publicação do estudo; a variável ‘rob’ corresponde ao risco de viés no nível do estudo, podendo representar três valores possíveis (baixo, médio e alto) e deve ser codificada em seu arquivo de dados como ‘1, 2, 3’, ‘l, m, h’ ou ‘L, M, H’ — que correspondem a *low*, *medium* e *high*, em inglês. Observa-se, entretanto, que o RoB 2 prevê uma avaliação do risco de viés como baixo, com algumas preocupações e alto (1). Não se sabe se o NMAstudio prevê uma atualização do aplicativo para incorporar essa atualização, mas, até o momento, mesmo bancos com dois desfechos só permitem um julgamento de risco de viés. Recomenda-se considerar o uso de um banco de dados para um desfecho, considerando a avaliação do risco de viés segundo RoB 2, portanto, no nível do estudo, do desfecho e do resultado.

2. Como importar o banco de dados, selecionar os dados e rodar as análises no NMAstudio

A primeira página do aplicativo da *web* já disponibiliza os resultados de um banco de dados demonstrativo. Para conduzir a análise, clique em ‘*Upload your data*’ (Figura F1).

Figura F1 - Local onde deve ser inserido o banco de dados no NMAstudio



Fonte: elaborada no NMAstudio em 2023 (1).

Para inserir o banco de dados que será analisado, arraste e solte ou selecione o arquivo .csv. Em seguida, defina o formato do banco que foi importado e do(s) desfecho(s), e então escolha a medida dos desfechos (RR ou OR para binário; MD ou SMD para contínuo). O aplicativo não prevê a representação de HR, uma vez que não é padrão considerar HR como variável de distribuição gaussiana (premissa da análise IV). Todavia, essa análise pode ser feita por meio de uma adaptação, elegendo o RR como medida de efeito, mas utilizando os dados de HR e do IC 95% no formato IV. Assim, pode-se interpretar os resultados de RR como HR (1).

Na sequência informe quais colunas correspondem às variáveis mínimas para a análise, conforme ilustrado na Figura F2, e, em seguida, faça *upload* e rode as análises.

Figura F2 - Definindo informações do banco de dados e do desfecho analisado

Data selection

Drag and Drop or [Select a File](#)

ACR50_Data_12_12_6months_csv.csv

Note: before uploading your data, read our tutorial for details on variable requirements

☐ long

☒ contrast

Format*: ☐ iv

☐ continuous

1st outcome*: ☒ binary

☐ continuous

2nd outcome: ☐ binary

Select effect size

1st outcome*

Outcome direction

1st outcome*

studlab:

treat 1:

at 2:

rob:

r1:

n1:

r2:

n2:

Select variables

year:

Note: the "Upload" button is activated only once all data selection fields are filled

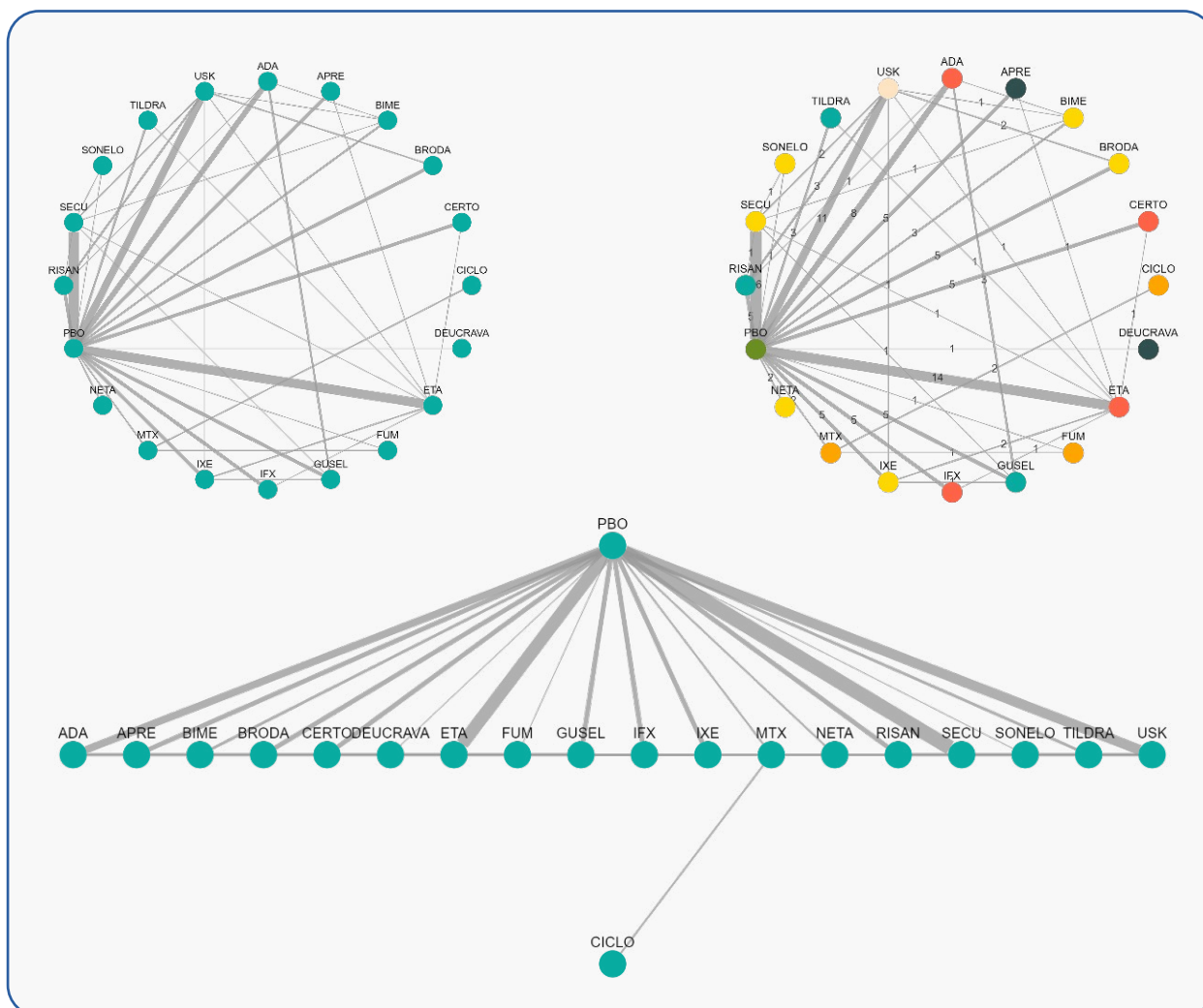
Upload

Fonte: elaborada no NMAstudio em 2023 (1).

Desta etapa em diante, o usuário tem acesso a todos os resultados, cabendo a interpretação e o *download* dos arquivos pertinentes.

Um dos primeiros resultados é o da geometria da rede, exemplificado na **Figura F3**. A plataforma permite otimizar o formato do gráfico de acordo com o critério para espessura das linhas e tamanho dos nós, e com o critério para cor dos nós e das linhas. Além disso, é possível salvar em formatos .svg, .png e .jpg.

Figura F3 - Geometria da rede de intervenções no NMAstudio

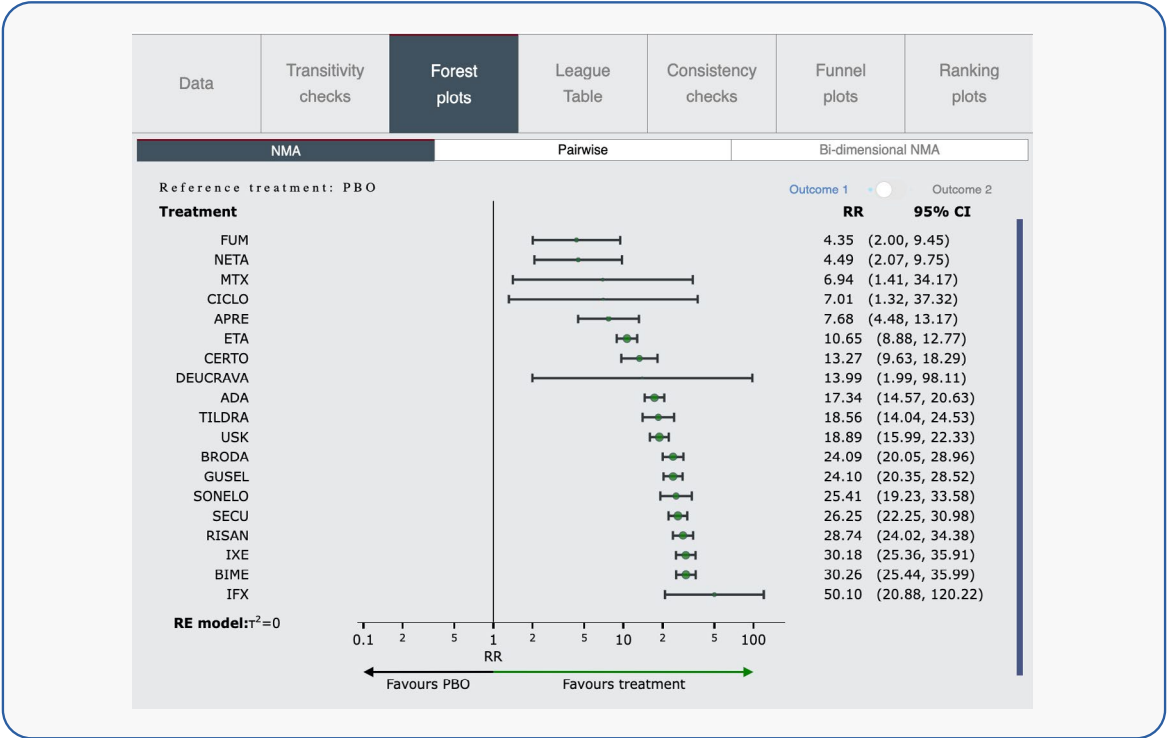


Fonte: elaborada no NMAstudio em 2023 (1).

Na aba 'Forest plots' é possível visualizar gráficos para a meta-análise em rede, para cada meta-análise direta e para gráficos bidimensionais (por exemplo, quando o banco de dados contém dois desfechos). Para visualizar um gráfico de floresta, é necessário definir um tratamento padrão, clicando em um nó da geometria da rede. No exemplo da Figura F4, foi escolhido placebo.

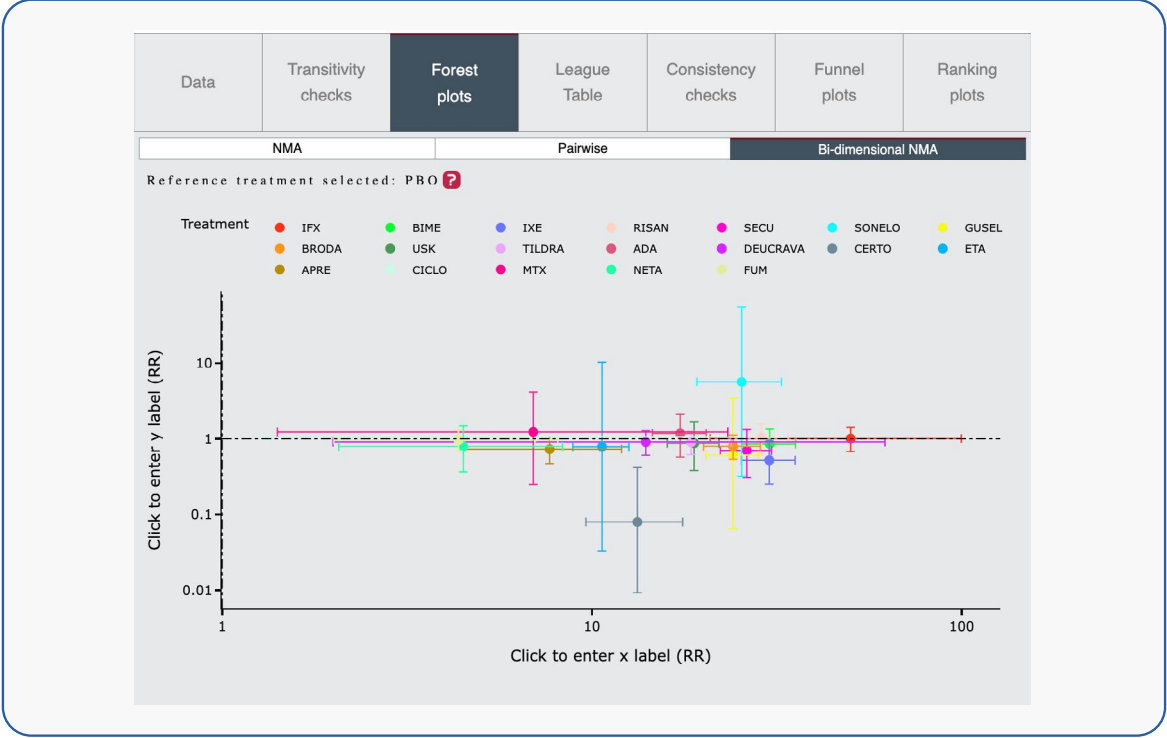
Os gráficos de floresta podem ser salvos em formato .png e os títulos dos eixos podem ser modificados. A Figura F4 corresponde a um gráfico de floresta da meta-análise em rede, em que todos os tratamentos são comparados ao placebo e a Figura F5 corresponde a um gráfico de floresta bidimensional (por exemplo, eixo X, um desfecho, e eixo Y, outro desfecho), em que todos os tratamentos são comparados ao placebo.

Figura F4 - Gráficos de floresta dos tratamentos comparados ao placebo NMAsudio



Fonte: elaborada no NMAsudio em 2023 (1).

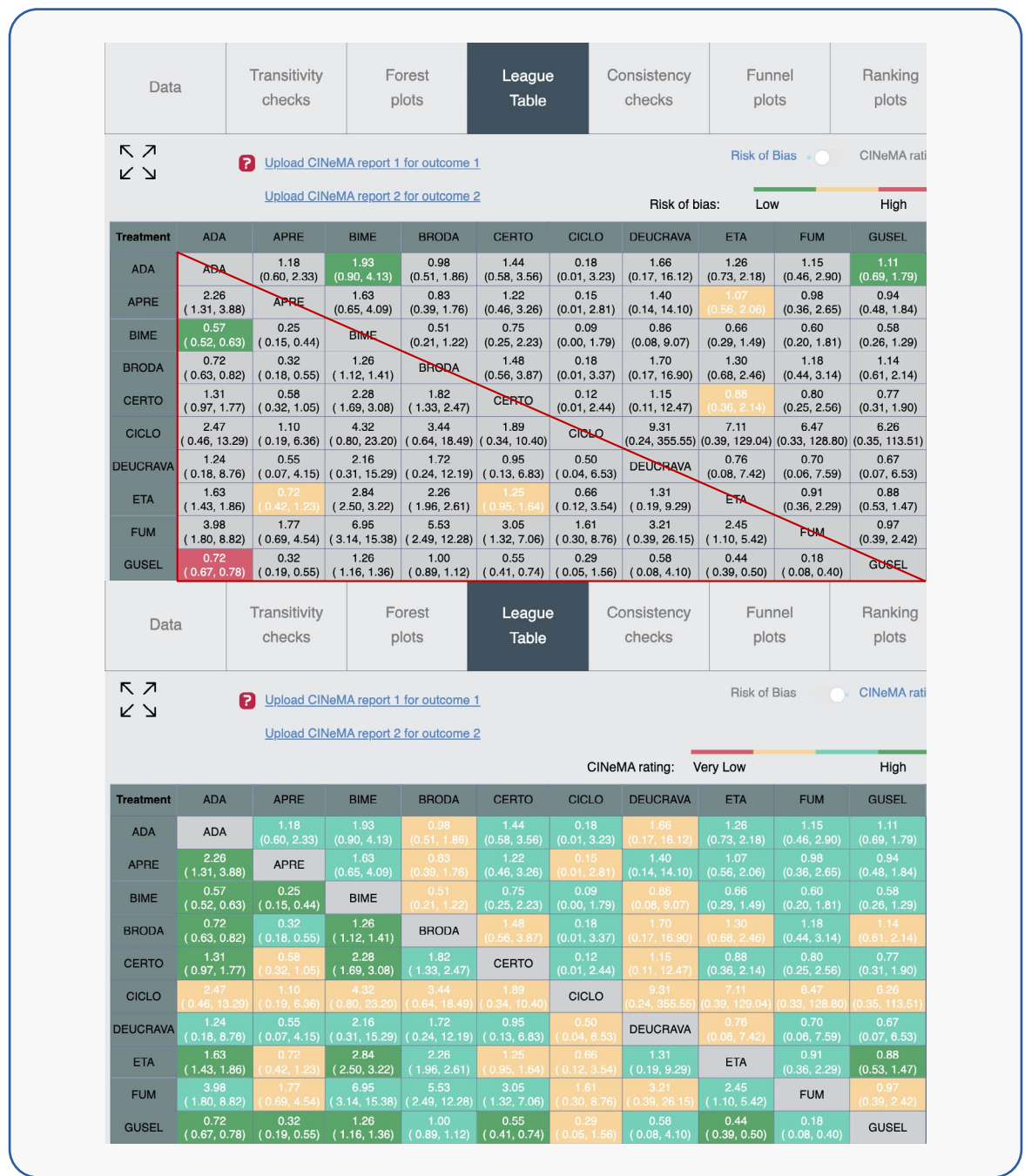
Figura F5 - Gráficos de floresta bidimensional no NMAsudio



Fonte: elaborada no NMAsudio em 2023 (1).

Na aba *League table*, é possível visualizar e exportar as tabelas de classificação com células preenchidas de acordo com os critérios da RoB (superior) e do CINeMA (inferior). No exemplo da **Figura F6**, dois desfechos foram analisados simultaneamente e, portanto, o triângulo superior apresenta os resultados de um desfecho e o triângulo inferior apresenta resultados de outro desfecho.

Figura F6 - Tabelas de classificação no NMAstudio



Fonte: elaborada no NMAstudio em 2023 (1).

A elaboração da tabela de classificação segundo a RoB é possível mediante importação do banco de dados contendo a coluna RoB. A elaboração da tabela de classificação segundo o CINeMA exige que a análise de certeza da evidência seja feita primeiramente no aplicativo da *web* do CINeMA e o arquivo exportado do aplicativo da *web* deve ser importado no NMAStudio na opção ‘Upload CINeMA report 1’ ou ‘Upload CINeMA report 2’, da primeira figura, a depender do desfecho (1).

As tabelas de classificação coloridas, podem ser exportadas em formato .xls, ao clicar no símbolo.

Na aba ‘Ranking plots’ duas ilustrações são disponibilizadas. Uma delas é um gráfico da medida de ranqueamento *P-score*, representado pelo mapa de calor, o qual ilustra o ranqueamento segundo o desfecho 1, classificando as terapias da mais provável a ser preferida à menos provável (Figura F7). Quando bancos de dados com dois desfechos são importados, o ranqueamento do segundo desfecho é apresentado abaixo. No exemplo, ao passo que infliximabe tem o melhor ranqueamento para o desfecho 1, metotrexato tem o melhor ranqueamento para o desfecho 2.

Figura F7 - Ranqueamento dos tratamentos para dois desfechos avaliados no NMAstudio



Fonte: elaborada no NMAstudio em 2023 (1).

A outra ilustração na aba ‘Ranking plots’ é um gráfico de dispersão com valores do *P-score* para dois desfechos, o qual posiciona os tratamentos numa escala X (desfecho 1) e numa escala Y (desfecho 2), quando bancos de dados de dois desfechos são importados (Figura F8). Os tratamentos posicionados na região superior e direita do gráfico são os melhores ranqueados, analisando os dois desfechos simultaneamente. No exemplo, bimekizumabe (BIME) pode ser a terapia preferível para os dois desfechos.

Figura F8 - Gráfico de dispersão no NMAstudio



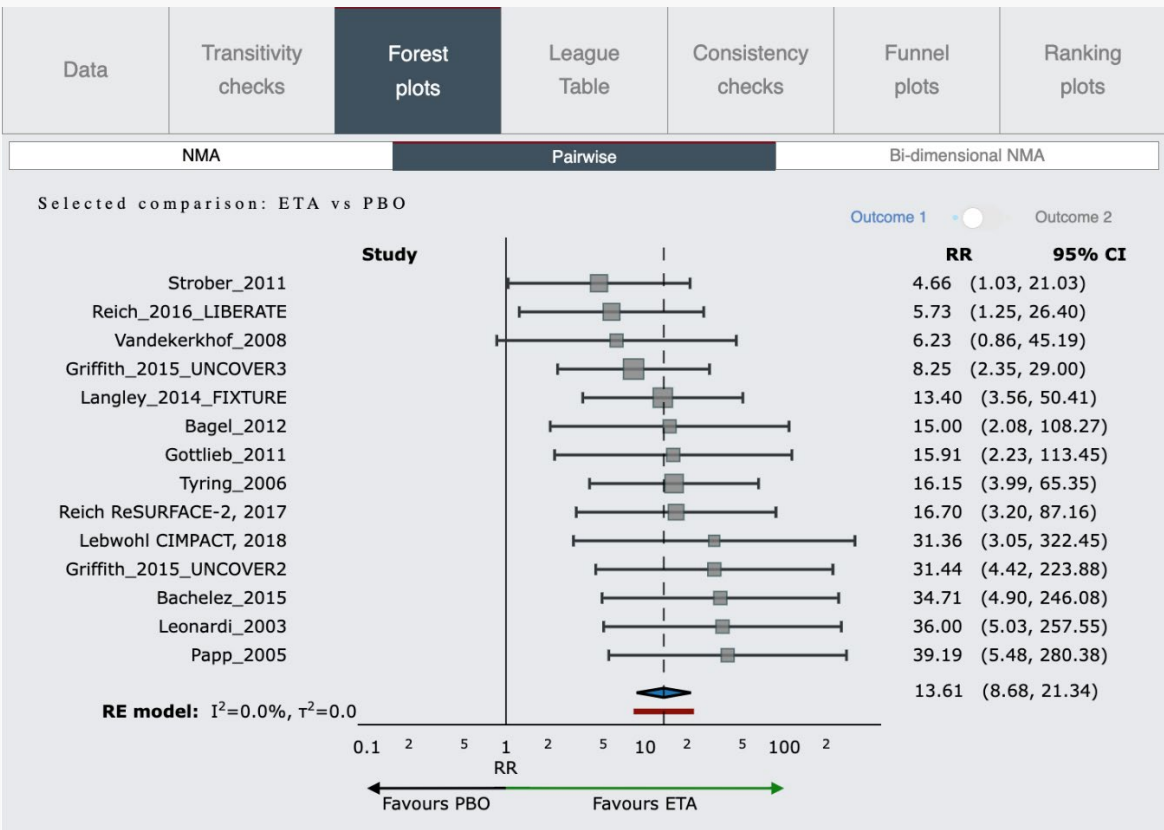
Fonte: elaborada no NMAstudio em 2023 (1).

3. Como obter análises de heterogeneidade no NMAstudio

Para visualizar um gráfico de floresta da meta-análise direta é necessário definir um comparador comum, clicando em uma linha da geometria da rede. Para continuar as demais análises, é importante não se esquecer de clicar em um espaço vazio da geometria da rede, para que o aplicativo entenda que todos os resultados da rede devem ser considerados, e não apenas do par previamente selecionado.

A análise da heterogeneidade estatística das meta-análises diretas pode ser feita por meio das medidas de I^2 e τ^2 apresentadas na **Figura F9**.

Figura F9 - Gráfico de floresta das meta-análises diretas para avaliação da heterogeneidade estatística no NMAstudio



Fonte: elaborada no NMAstudio em 2023 (1).

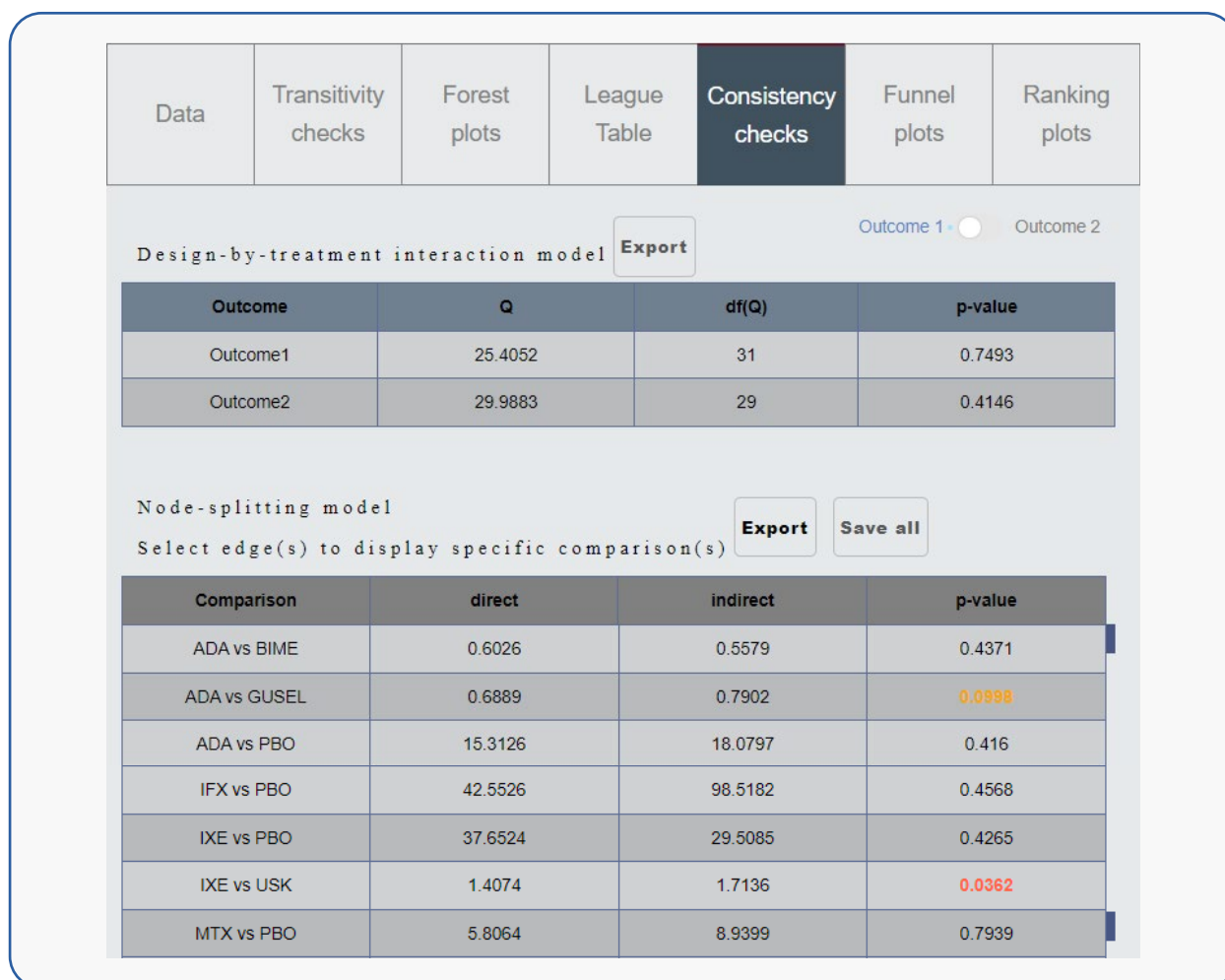
4. Como obter uma análise de incoerência no NMAstudio

A Figura F10 ilustra os resultados de uma análise de incoerência frequentista realizada pelo NMAstudio, em que:

- A primeira parte da figura avalia presença de incoerência global (*Design-by-treatment interaction model*) para cada desfecho (no exemplo, não foi encontrada incoerência).
- A segunda parte da figura explora incoerência local (*Node-splitting model*), ou seja, para cada par de comparação em que, no recorte, todos os pares possuem estimativas diretas e indiretas e, portanto, valor-p da diferença das estimativas. O aplicativo da *web* sinaliza os valores da seguinte forma (1):

- $p \leq 0,05$: sugere incoerência estatística (destacado em vermelho)
- $p > 0,05$ e $< 0,10$: sugere atenção (destacado em amarelo)

Figura F10 - Resultados de uma análise de incoerência frequentista (global e local) pelo NMAstudio

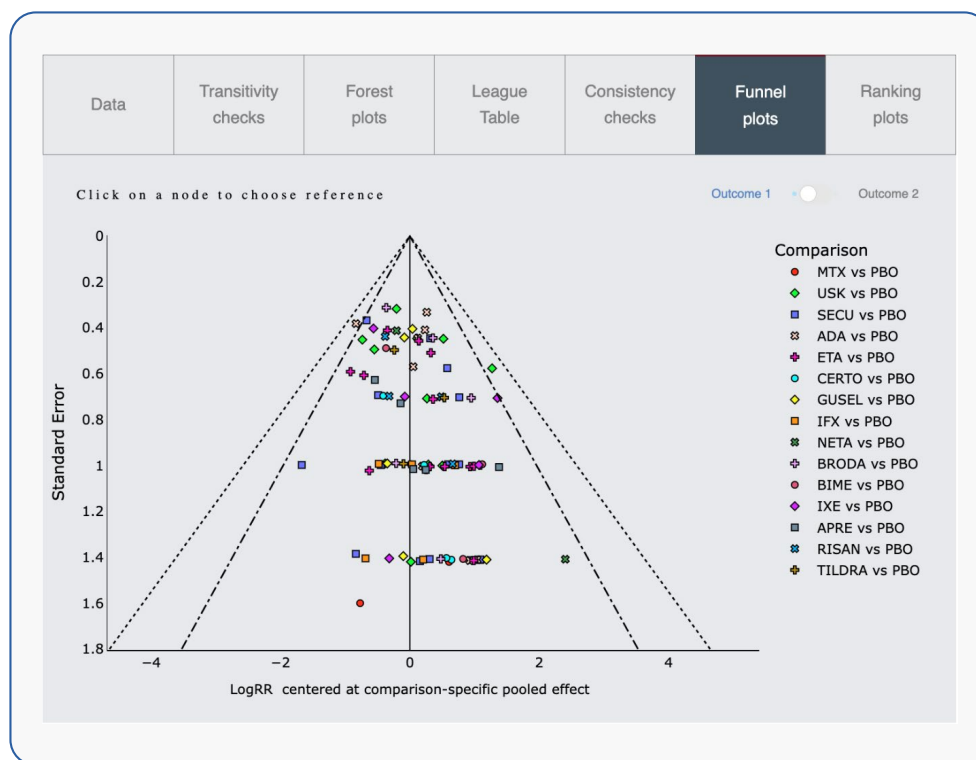


Fonte: elaborada no NMAstudio em 2023 (1).

3. Como gerar um gráfico de funil no NMAstudio

O NMAstudio somente permite a avaliação de viés de publicação por meio de um gráfico de funil dos estudos, sendo necessário escolher o comparador de referência. No exemplo da Figura F11, o placebo foi escolhido como referência. Comparações para as quais a evidência está disponível em apenas um estudo são excluídas. Como é possível observar, a inspeção visual de todos os pares de comparação é difícil para meta-análise em rede com múltiplos nós. Assim, sugere-se o uso da versão interativa do NMAstudio em que é possível selecionar um par de análise por vez. A análise é feita seguindo o princípio de meta-análises diretas: simetria sugere ausência de viés de publicação, ao passo que assimetria sugere viés de publicação (1).

Figura F11 - Gráfico de funil gerado no NMAstudio para exploração visual de possível viés de relato



Fonte: elaborada no NMAstudio em 2023 (1).

REFERÊNCIA

1. METELLI, S.; CHAIMANI, A. NMAstudio: a fully interactive web-application for producing and visualising network meta-analyses. In: SRSM Annual Meeting 2021. Bern, Switzerland, 2021. Disponível em: <https://www.nmastudioapp.com/home>. Acesso em: 15 ago. 2025.

APÊNDICE G – DETALHES DAS ABORDAGENS BAYESIANA E FREQUENTISTA

Bayesiana

O método bayesiano é uma técnica que busca calcular a probabilidade de que uma hipótese de pesquisa seja verdadeira, levando em conta tanto as informações presentes nos dados atuais (por exemplo, dados coletados dos estudos) quanto as informações prévias conhecidas. Para isso, utiliza-se a verossimilhança, que é a probabilidade dos dados observados sob a hipótese de pesquisa, e a probabilidade anterior (priori), que é a probabilidade de a hipótese de pesquisa ser verdadeira antes de observar os dados (1).

Essas informações são combinadas por meio do teorema de Bayes, um princípio matemático que calcula a probabilidade condicional de um evento 'A' ocorrer, dado que o evento 'B' ocorreu, com a probabilidade condicional de 'B' ocorrer, dado que o evento 'A' ocorreu. Na abordagem bayesiana, o teorema de Bayes é utilizado para atualizar a probabilidade de uma hipótese de pesquisa (probabilidade posterior) com base na verossimilhança dos dados observados (probabilidade condicional de 'B' ocorrer, dado 'A') e na probabilidade anterior (probabilidade de A ocorrer antes de observar os dados). Dessa forma, o teorema de Bayes permite a atualização das probabilidades à medida que novas evidências são obtidas, possibilitando uma abordagem mais flexível e adaptativa à incerteza em comparação com a abordagem frequentista, que considera os parâmetros fixos e estimados apenas com base nos dados observados (2, 3).

Nesse sentido, o método bayesiano possui duas características fundamentais. Em primeiro lugar, esse método permite o uso de prioris, o que é especialmente útil quando há dados de pesquisas anteriores ou conhecimento prévio sobre o assunto. Os pesquisadores podem utilizar seus conhecimentos prévios sobre os parâmetros de interesse para influenciar as estimativas de efeito, tornando o modelo mais robusto e realista, por meio da especificação de prioris informativas.

A abordagem bayesiana também pode ser realizada considerando prioris não informativas, na qual se presume que a informação prévia não informativa corresponde à falta de conhecimento sobre o parâmetro, sendo pouco influente sobre os parâmetros desconhecidos do modelo (4). Quando estudos anteriores, especialistas no assunto, revisões sistemáticas ou mesmo os conhecimentos prévios dos pesquisadores são considerados, diz-se que temos prioris informativas. Essas prioris são combinadas com os dados observados dos estudos incluídos na meta-análise em rede para atualizar as estimativas dos parâmetros do modelo, obtendo assim as estimativas posteriores ou atualizadas (1).

Em segundo lugar, o método bayesiano não requer a suposição de uma grande amostra, ao contrário da abordagem frequentista. Isso ocorre porque os parâmetros são tratados como variáveis aleatórias e as prioris são incorporadas às verossimilhanças dos dados, permitindo a atualização contínua dos parâmetros como conceitos de probabilidade (3). Isso faz com que o modelo bayesiano seja menos dependente do tamanho da amostra, evitando o chamado “efeito de uma grande amostra” que pode influenciar as estimativas na abordagem frequentista. No entanto, destaca-se que a escolha da distribuição das prioris pode variar de acordo com a experiência do pesquisador e a disponibilidade de dados históricos da literatura existente. Portanto, pode haver subjetividade na especificação das prioris, o que pode levar a diferentes estimativas do parâmetro, dependendo da escolha da sua distribuição (3).

Além disso, a abordagem bayesiana permite estimar intervalos de credibilidade (ICr) que são equivalentes aos intervalos de confiança frequentistas, porém com uma interpretação mais intuitiva como a probabilidade de que o parâmetro verdadeiro esteja dentro desse intervalo, com base nas prioris e nos dados observados. Por fim, o intervalo de credibilidade também fornece aos pesquisadores uma medida mais completa e informativa da incerteza associada às estimativas de efeito em meta-análise em rede com abordagem bayesiana (1, 3).

Frequentista

O método frequentista infere a probabilidade de significância (geralmente com um valor-p de 0,05) ou o intervalo de confiança (IC) de 95% para avaliar a aceitação ou rejeição da hipótese de pesquisa ao considerar a repetição infinita dos dados atuais com base em uma teoria estatística geral. Por isso, o método frequentista não considera informações externas sobre os parâmetros. Além disso, destaca-se que a probabilidade de a hipótese de pesquisa ser verdadeira dentro dos dados atuais (verossimilhança) já é especificada no método. Por fim, trata-se de uma abordagem que se concentra em inferências estatísticas com base na probabilidade de significância ou nos intervalos de confiança (3).

REFERÊNCIAS

1. SADEGHIRAD, B. *et al.* Theory and practice of Bayesian and frequentist frameworks for network meta-analysis. **BMJ Evidence-Based Medicine**, Londres, v. 28, n. 3, p. 204-209, 2023.
2. TONIN, F. S. *et al.* Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. **Pharmacy Practice**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 943, 2017.
3. VERONIKI, A. A.; MAVRIDIS, D.; HIGGINS, J. P.; SALANTI, G. Characteristics of a loop of evidence that affect detection and estimation of inconsistency: a simulation study. **BMC Medical Research Methodology**, [s. l.], v. 14, p. 106, 2014.
4. OWEN, R. K. *et al.* MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. **Research Synthesis Methods**, Cambridge, v. 10, n. 4, p. 569-581, 2019.

APÊNDICE H – *SCRIPT* PARA R/RSTUDIO DE META-ANÁLISE EM REDE FREQUENTISTA E BAYESIANA

Meta-análise em rede frequentista

A seguir é apresentado o *script* para as principais análises em uma meta-análise em rede frequentista, considerando a interface do RStudio que opera com R em *background*. Análises complementares podem ser consultadas na literatura (1) e no cran (<https://cran.r-project.org/web/packages/netmeta/netmeta.pdf>).

É recomendável instalar a versão mais recente do R e, na sequência, a versão mais recente do RStudio, certificando-se de que ambos estão atualizados no decorrer do uso. No *script*, o símbolo # indica orientações, e a ausência do símbolo e o texto em *itálico* indicam código. Traduções para o português não foram feitas em alguns casos, tendo em vista que o pacote não aceita o código ou a tabela com informações em português.

1. Formato do banco de dados para desfecho dicotômico

studlab	event1	n1	treat1	event2	n2	treat2
Estudo 1	38	52	IFX	33	51	PBO
Estudo 2	2	34	ADA	6	36	ETA
Estudo 2	2	34	ADA	7	30	IFX
Estudo 2	6	36	ETA	7	30	IFX
Estudo 3	128	332	SEC	80	166	PBO
Estudo 4	33	57	IFX	19	54	PBO
Estudo 5	76	123	ADA	70	122	PBO
Estudo 6	48	83	SEC	47	83	PBO
Estudo 7	2	9	ADA	9	20	PBO
Estudo 8	27	51	ADA	39	49	PBO
Estudo 9	113	200	SEC	57	98	PBO
Estudo 10	338	427	ADA	330	426	SEC
Estudo 11	190	273	CER	92	136	PBO
Estudo 12	65	101	ADA	50	106	PBO
Estudo 13	276	444	SEC	206	332	PBO
Estudo 14	156	277	SEC	77	137	PBO
Estudo 15	120	206	SEC	27	52	PBO
Estudo 16	131	202	SEC	118	202	PBO
Estudo 17	49	106	ADA	37	105	PBO
Estudo 17	42	107	TOF	37	105	PBO
Estudo 17	49	106	ADA	42	107	TOF
Estudo 18	278	429	ADA	252	423	PBO
Estudo 19	72	131	TOF	58	131	PBO
Estudo 20	21	26	GOL	22	25	PBO
Estudo 21	17	21	GOL	14	23	PBO

2. *Scripts* do RStudio para meta-análise em rede com desfechos dicotômicos utilizando o *odds ratio* (OR) como medida sumária na abordagem frequentista

#Instale o pacote “netmeta” para proceder à meta-análise em rede frequentista

```
install.packages("netmeta")
```

```
library(netmeta)
```

Importe o banco de dados que será analisado e certifique-se de que os dados numéricos foram identificados como *numeric* ou *double* pelo R. Lembre-se de alterar o nome do banco de dados (*data*) e o nome do grupo de referência (*reference.group*). No exemplo a seguir o banco de dados está identificado como EAT e o grupo de referência como PBO. Lembre-se também de que o nome do banco de dados deve ser escrito exatamente da mesma forma que o nome do arquivo importado no R.

```
net1 <- netmetabin(event1, n1, event2, n2, treat1, treat2, studlab, data=EAT, sm = "OR", reference.group="PBO", details.chkmultiarm = FALSE, tol.multiarm = 0.05)
```

Elabore a geometria da rede

```
netgraph(net1)
```

Se tiver interesse, melhore o aspecto visual do gráfico

```
netgraph(net1, plastic = FALSE, col = "blue", points = TRUE, cex.point = 3)
```

Avalie a heterogeneidade e a incoerência

```
net1$Q
```

```
net1$df
```

```
net1$pval.Q
```

```
net1$Q.heterogeneity
```

```
net1$Q.inconsistency
```

```
net1$I2
```

Elabore a descrição das estimativas de efeito relativas. Lembre-se de alterar o nome do grupo de referência. No exemplo a seguir o grupo de referência está identificado como PBO

```
summary(net1, ref="PBO", digits=2)
```

Elabore o gráfico de floresta. Lembre-se de alterar o nome do grupo de referência. No exemplo a seguir o grupo de referência está identificado como PBO. Confirme se faz sentido em sua análise que o comparador de referência esteja do lado direito do gráfico. Caso contrário, coloque a intervenção de referência da *label.left*

```
forest(net1, reference.group = "PBO", digits.Pscore = 2, leftcols="studlab", leftlabs="Treatment", rightcols=c("effect", "ci", "Pscore"), rightlabs="P-Score", just.addcols="right", xlab="Effect direction", label.right="Favors PBO", label.left="Favors other treatment", xlim=c(0.05,20))
```

Caso tenha interesse, ajuste o eixo x (xlim), crie uma cor diferenciada para a estimativa pontual (col.square) e coloque o efeito por ordem de menor para maior (sortvar=TE). Lembre-se de alterar o nome do grupo de referência

```
forest(net1, reference.group = "PBO", digits.Pscore = 2, leftcols="studlab", leftlabs="Treatment", rightcols=c("effect", "ci", "Pscore"), rightlabs="P-Score", just.addcols="right", xlab="Effect direction", label.right="Favors PBO", label.left="Favors other treatment", xlim=c(0.1,10), col.square = "blue", sortvar=TE)
```

Elabore a tabela de classificação das intervenções

```
netleague(net1, digits = 2)
```

Elabore o ranqueamento das intervenções. Caso seja um evento que represente benefício, altere o small.values = "good" para small.values = "bad"

```
netrank(net1, small.values = "good")
```

3. Formato do banco de dados para análise de desfecho com estimativa de HR

studlab	TE	seTE	treat1	treat2
Estudo 1	-0.734	0.1612	Brigatinibe	Crizotinibe
Estudo 2	-0.994	0.2652	Alectinibe	Crizotinibe
Estudo 3	-0.844	0.1507	Alectinibe	Crizotinibe

4. *Scripts* do RStudio para meta-análise em rede com desfechos com estimativa de HR como medida sumária na abordagem frequentista

#Instale o pacote “netmeta” para proceder à meta-análise em rede frequentista

```
install.packages("netmeta")
```

```
library(netmeta)
```

Importe o banco de dados que será analisado e certifique-se de que os dados numéricos foram identificados como *numeric* ou *double* pelo R. Lembre-se de alterar o nome do banco de dados (*data*) e o nome do grupo de referência (*reference.group*). No exemplo a seguir, o banco de dados está identificado como SLP_CA e o grupo de referência como Crizotinibe. Lembre-se também de que o nome do banco de dados deve ser escrito exatamente da mesma forma que o nome do arquivo importado no R.

```
net1 <- netmeta(TE, seTE, treat1, treat2, studlab, data=SLP_CA, sm="HR", details.chkmultiarm=-TRUE,random=TRUE, reference.group="Crizotinibe", tol.multiarm = 0.05)
```

Elabore a geometria da rede

```
netgraph(net1)
```

Se tiver interesse, melhore o aspecto visual do gráfico

```
netgraph(net1, plastic = FALSE, col = "black", points = TRUE, cex.point = 3)
```

Avalie a heterogeneidade e a incoerência

```
net1$Q
```

```
net1$df
```

```
net1$pval.Q
```

```
net1$Q.heterogeneity
```

```
net1$Q.inconsistency
```

```
net1$I2
```

Elabore o gráfico de floresta. Lembre-se de alterar o nome do grupo de referência. No exemplo a seguir o grupo de referência está identificado como Crizotinibe. Confirme se faz sentido em sua análise que o comparador de referência esteja do lado direito do gráfico. Caso contrário, coloque a intervenção de referência da *label.left*

```
forest(net1, reference.group = "Crizotinibe", digits.Pscore = 2, leftcols="studlab", leftlabs="Treatment", rightcols=c("effect", "ci", "Pscore"), rightlabs="P-Score", just.addcols="right", xlab="Effect direction", label.right="Favors Crizotinibe", label.left="Favors other treatment", xlim=c(0.1,2))
```

Caso tenha interesse, ajuste o eixo x (xlim), crie uma cor diferenciada para a estimativa pontual (col.square) e coloque o efeito por ordem de menor para maior (sortvar=TE). Lembre-se de alterar o nome do grupo de referência

```
forest(net1, reference.group = "Crizotinibe", digits.Pscore = 2, leftcols="studlab", leftlabs="Treatment", rightcols=c("effect", "ci", "P-score"), rightlabs="P-Score", just.addcols="right", xlab="Effect direction", label.right="Favors Crizotinibe", label.left="Favors other treatment", xlim=c(0.25,4), col.square = "blue", sortvar=TE)
```

Elabore a tabela de classificação das intervenções

```
netleague(net1, digits = 2)
```

Elabore o ranqueamento das intervenções. Caso o evento represente benefício, altere o small.values = "good" para small.values = "bad"

```
netrank(net1, small.values = "good")
```

Meta-análise em rede bayesiana

A seguir é apresentado o *script* para as principais análises de uma meta-análise em rede bayesiana com prioris não informativas, considerando a interface do RStudio que opera com R em *background*. Análises complementares podem ser consultadas na literatura (1) e no cran (<https://cran.r-project.org/web/packages/gemtc/gemtc.pdf>).

É recomendável instalar a versão mais recente do R e na sequência a versão mais recente de RStudio, se certificando que ambos estão atualizados no decorrer do uso.

É possível que alguns usuários tenham dificuldade para instalar o pacote 'rjags' via RStudio, sendo recomendado, neste caso, a instalação de via *websites* antes de rodar os códigos:

'rtools' via <https://cran.r-project.org/bin/windows/Rtools/>

'jags' via <https://sourceforge.net/projects/mcmc-jags/files/JAGS/4.x/>

No *script*, o símbolo # indica orientações, enquanto a ausência do símbolo e o texto em *itálico* indicam código.

O pacote gemtc suporta as condições apresentadas no **Quadro H1**. Traduções para o português não foram realizadas em alguns casos, tendo em vista que o pacote não aceita o código ou a tabela com informações em português.

Quadro H1 - O pacote gemtc suporta as seguintes condições

Desfecho	Resultado	Likelihood ^a	Link ^a	Colunas necessárias ^a
Contínuo	Diferença média relativa	Normal	Identity	[study, treatment, mean, std.err] ou [study, treatment, mean, std.dev, sampleSize]
Binário	(log) odds ratio	Binom	logit	[study, treatment, responders, sampleSize]
Binário	(log) risco relativo	Binom	log	[study, treatment, responders, sampleSize]
Taxa (sobrevida) quando o tempo de acompanhamento é igual em cada braço	(log) hazard ratio	Binom	cloglog	[study, treatment, responders, sampleSize]
Taxa (sobrevida)	(log) hazard ratio	Poisson	log	[study, treatment, responders, exposure]

Fonte: elaboração própria.

a – Não traduzir.

Instalar os pacotes gemtc, rjags, coda, readr e lattice

```
install.packages(c("gemtc", "rjags", "coda", "readr", "lattice"))
```

Carregar da biblioteca os pacotes previamente instalados com os comandos

```
library(gemtc)
```

```
library(rjags)
```

```
library(coda)
```

```
library(readr)
```

```
library(lattice)
```

Fixar a pasta de trabalho completa no disco (o endereço da pasta deve ser substituído)

```
setwd("C:/Users/rcluc/NMA")
```

Importar o banco de dados e nomear (no exemplo, banco)

```
banco <- read.csv("C:/Users/rcluc/NMA/banco.csv", sep=";")
```

Visualizar o banco de dados

```
banco
```

Especificar os tratamentos, incluindo mais letras no caso de mais tratamentos

```
tratamentos <- read.table(textConnection('
```

```

id description
A "Tratamento A"
B "Tratamento B"
C "Tratamento C"
D "Tratamento D"
E "Tratamento E"
F "Tratamento F" '), header=TRUE)

# Criar o banco de dados no formato para o gemtc e guardar em objeto chamado network
network <- mtc.network(banco, treatment=tratamentos)

# Ver os dados da rede
network

# Ver o diagrama da rede
windows()
plot(network)

# Ver algumas características da rede
summary(network)

##### AJUSTE DOS MODELOS DE COERÊNCIA #####

## Definir o modelo randômico (linearModel = 'random') ou modelo fixo (linearModel =
'fixed'), segundo o Quadro A5
## contínuo: likelihood="normal",link="identity",type="consistency",linearModel="random"
## binário, OR: likelihood="binom",link="logit",type="consistency",linearModel="random"
## binário, RR: likelihood="binom",link="log",type="consistency",linearModel="random"
## taxa-igual: likelihood="binom",link="cloglog",type="consistency",linearModel="random"
## taxa: likelihood="poisson",link="log",type="consistency",linearModel="random"
## No exemplo abaixo, vamos rodar um modelo binário, RR, fixo
modelo_F=mtc.model(network,likelihood="binom",link="log",type="consistency",linearModel="fixed")
# Fixar uma semente de número aleatório para garantir o mesmo resultado nas múltiplas
vezes que a rede for rodada
set.seed(1988)

# Rodar o modelo de efeitos aleatório novamente com o thin determinado (n.adapt = burn
in, n.iter = iterations)

# Recomenda-se que o n.adapt seja 10% do n.iter
resultsF <- mtc.run(modeloF, n.adapt = 20000, n.iter = 200000, thin=40)

```

```

# Analisar gráficos de autocorrelação para avaliar se o thin determinado está correto
# necessário pressionar ENTER quando abrir as telas com texto 'prosseguir'
resultados1=mcmc.list(resultsR$samples)
windows()
par(mfrow=c(2,2))
autocorr.plot(resultados1)

# Avaliar convergencia: traceplots
windows()
par(mfrow=c(2,2))
traceplot(resultados1)

# Avaliar convergência:
windows()
gelman.plot(resultados1)

# Ver resumo dos resultados
summary(resultsF)

# Forest plot de modelo fixo comparado ao tratamento A
windows()
par(mfrow=c(1,1))
forest(relative.effect(resultsF, "A"))

# Nodesplit
mtc.nodesplit.comparisons(network)

# Metodo Node-Split para avaliar incoerência da rede de evidências
set.seed(1988)
split=mtc.nodesplit(network, comparisons=mtc.nodesplit.comparisons(network),likelihood="bi-
nom",link="logit",linearModel="fixed",
n.adapt = 10000, n.iter = 22000, thin=40)

# Para ter uma visão global dos pares que precisam ser analisados (automatically run
node-splitting)
mtc.nodesplit(network)

# Visão final com valores de p
summary(split)

```

REFERÊNCIA

1. SHIM, S. R.; KIM, S. J.; LEE, J.; RUCKER, G. Network meta-analysis: application and practice using R software. **Epidemiology and Health**, [s. l.], v. 41, p. e2019013, 2019.

APÊNDICE I – MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS (VIÉS DE PUBLICAÇÃO OU VIÉS DE RELATO)

A análise do risco de viés entre os estudos pode ser feita por modelos de seleção estatísticos utilizados para lidar com esse viés. Esses modelos estimam a probabilidade de publicação de cada estudo e, em seguida, ajustam os resultados da meta-análise para levar em conta os estudos que não foram publicados (1). Uma vantagem dos modelos de seleção é que eles podem fornecer informações para definir se o viés de publicação pode ser a causa da assimetria do gráfico de funil. A aplicação desses modelos em uma meta-análise em rede é recomendada quando as meta-análises diretas apresentarem ao menos dez estudos, diferentes estimativas de efeito e diferentes tamanhos amostrais (1).

O modelo Copas considera a probabilidade de publicação de estudos individuais e faz suposições sobre essa probabilidade com base no erro-padrão dos tamanhos de efeito estimados. Essas suposições são usadas para ajustar a meta-análise para a publicação seletiva de estudos com tamanhos de efeito significativos (2-4). A suposição básica do modelo Copas é que todos os estudos têm um tamanho de efeito verdadeiro e que a probabilidade de um estudo ser publicado é uma função monotônica crescente desse tamanho de efeito verdadeiro. No entanto, como a verdadeira magnitude do tamanho do efeito é desconhecida, o modelo usa o erro-padrão do tamanho do efeito estimado como uma medida aproximada da precisão do tamanho do efeito verdadeiro. Dessa forma, os estudos com maiores tamanhos de efeito e menor erro-padrão têm uma maior probabilidade de serem publicados, ao passo que os estudos com tamanhos de efeito menores e maior erro padrão têm uma menor probabilidade de serem publicados (1, 5).

Por sua vez, o modelo de Shi é uma abordagem que considera essa possibilidade de viés, mas, ao contrário do modelo Copas, não faz suposições diretas sobre a probabilidade de publicação em relação ao tamanho do efeito. Em vez disso, o modelo de Shi presume que existe um risco de viés entre os estudos, mas que esse viés é desconhecido e não pode ser diretamente estimado. Então, em vez de tentar estimar diretamente a magnitude do viés, o modelo de Shi busca estimá-lo de forma indireta, considerando como as informações são propagadas através da rede de evidências. Por meio dessa propagação de informações, o modelo de Shi é capaz de levar em conta a possibilidade de viés de publicação em meta-análises em rede, mesmo quando a magnitude desse viés é desconhecida. Em outras palavras, o modelo de Shi utiliza a estrutura da rede de evidências para avaliar como a informação é transmitida entre os estudos e, assim, identificar possíveis vieses de publicação que podem influenciar os resultados da meta-análise em rede (3, 6).

Em resumo, os modelos de Copas e Shi podem lidar com o risco de viés entre os estudos em meta-análises em rede, sendo importantes ferramentas estatísticas para garantir que os resultados da meta-análise em rede sejam confiáveis.

Outra expressão usada para descrever a tendência de associações serem exageradas em estudos com tamanhos amostrais modestos em revisões sistemáticas é ‘efeitos de pequenos estudos’. Uma explicação possível é que estudos menores diferem de estudos maiores em termos de características que afetam a efetividade das intervenções, como a inclusão de participantes de maior risco de forma desproporcional, o que pode levar a um maior benefício do tratamento (7). Além disso, estudos menores podem ter um processo de randomização comprometido e um cegamento inadequado, resultando em estimativas enviesadas. O tamanho do estudo é frequentemente considerado um indicador único da qualidade de ensaios clínicos randomizados, e as diferenças entre estudos menores e maiores podem ser devidas à heterogeneidade clínica e metodológica (7).

O risco de viés entre os estudos também pode explicar a associação entre o tamanho do estudo e o tamanho do efeito observado. Para investigar os efeitos dos estudos pequenos, utiliza-se um método exploratório que busca identificar possíveis explicações, analisando o impacto de variáveis que diferem entre estudos menores e maiores, incluindo diferenças no *status* de publicação. Os efeitos de estudos pequenos podem ser identificados por meio de métodos gráficos e analíticos, como a análise da assimetria do gráfico de funil (que mostra a dispersão dos efeitos do estudo em relação à sua precisão) e a meta-regressão, em que a variável analisada é o tamanho do estudo (7).

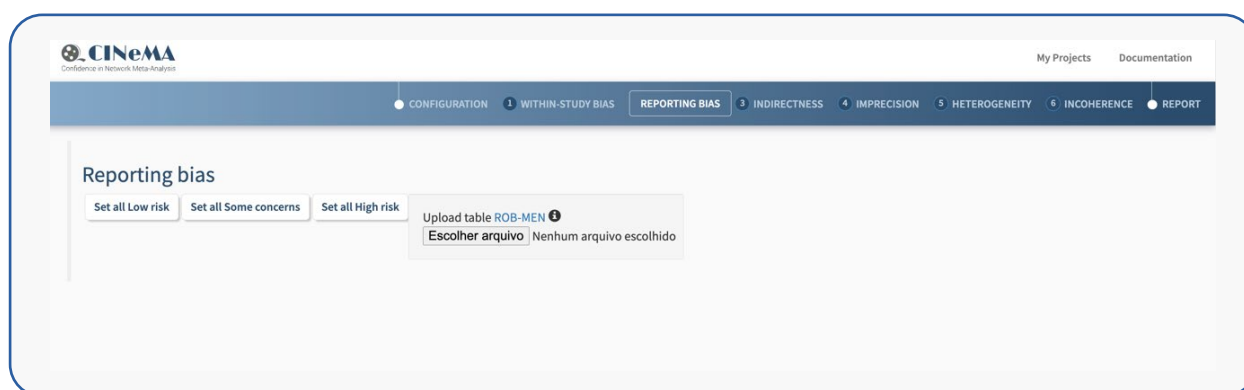
REFERÊNCIAS

1. CHAIMANI, A.; CALDWELL, D. M.; LI, T.; HIGGINS, J. P. T.; SALANTI, G. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. *In: HIGGINS, J. P. T. et al. (ed.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*. Cochrane, 2019. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 15 ago. 2025.
2. MAVRIDIS, D.; SUTTON, A.; CIPRIANI, A.; SALANTI, G. A fully Bayesian application of the Copas selection model for publication bias extended to network meta-analysis. **Statistics in Medicine**, Reino Unido, v. 32, n. 1, p. 51-66, 2013.
3. MAVRIDIS, D.; WELTON, N. J.; SUTTON, A.; SALANTI, G. A selection model for accounting for publication bias in a full network meta-analysis. **Statistics in Medicine**, Reino Unido, v. 33, n. 30, p. 5399-5412, 2014.
4. COPAS, J.; SHI, J. Q. Meta-analysis, funnel plots and sensitivity analysis. **Biostatistics**, Reino Unido, v. 1, n. 3, p. 247-262, 2000.
5. CHAIMANI, A.; SALANTI, G. Visualizing assumptions and results in network meta-analysis: the Network Graphs Package. **The Stata Journal**, Estados Unidos, v. 15, n. 4, p. 905-950, 2015.
6. STERNE, J. A.; EGGER, M.; SMITH, G. D. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. **BMJ – British Medical Journal**, Reino Unido, v. 323, n. 7304, p. 101-105, 2001.
7. PAGE, M. J.; HIGGINS, J. P. T.; STERNE, J. A. C. Chapter 13: Assessing risk of bias due to missing results in a synthesis. *In: HIGGINS, J. P. T. et al. (ed.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*. Cochrane, 2019. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 19 ago. 2025.

APÊNDICE J – ROB-MEN: FERRAMENTA PARA AVALIAR O RISCO DE VIÉS DEVIDO À FALTA DE EVIDÊNCIAS NA META-ANÁLISE EM REDE

Uma alternativa para avaliar o risco de viés causado pela “falta de evidências” é adotar a ferramenta *Risk of Bias due to Missing Evidence in Network meta-analysis* (ROB-MEN) (1). Essa ferramenta utiliza critérios relacionados ao risco de viés, tanto dentro do mesmo estudo quanto entre estudos, e conta com um módulo de importação dos resultados no CINeMA chamado “*Upload table ROB-MEN*” (Figura J1).

Figura J1 - Visualização da página inicial de julgamento do domínio ‘viés de relato’, na qual é possível fazer o *upload* de resultados do ROB-MEN



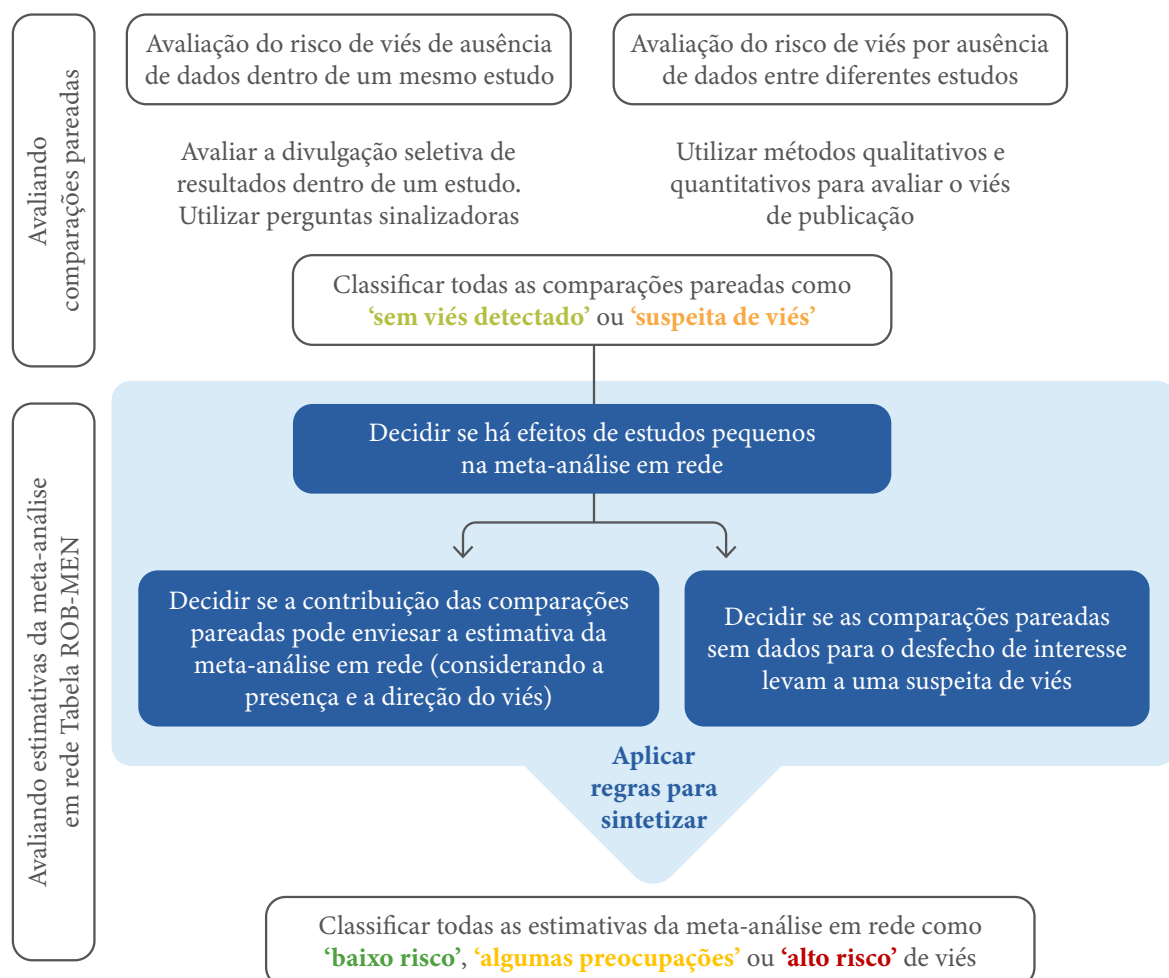
Fonte: elaborada no CINeMA em 2023 (2).

Para utilizar o ROB-MEN, o processo de julgamento ocorre em paralelo ao CINeMA, em um *link* separado: <https://cinema.ispm.unibe.ch/rob-men/#>. Primeiramente, é necessário compreender as bases de avaliação e parametrização da ferramenta. O viés considerado no ROB-MEN é aquele que surge quando alguns resultados do estudo não estão disponíveis. Essa situação pode ocorrer, por exemplo, devido a valores de *p* não significativos, pequenas magnitudes de efeito ou efeitos prejudiciais (1). Em relação a isso, existem dois tipos de avaliação do risco de viés:

- ‘Avaliação de risco de viés dentro do mesmo estudo’: avalia a presença de relato seletivo de resultados dentro de estudos que são publicados ou conhecidos.
- ‘Avaliação de risco de viés entre estudos’: avalia a existência de estudos que permanecem totalmente inéditos e não são conhecidos.

Dessa forma, a utilização do ROB-MEN segue um processo em duas etapas, conforme ilustrado no esquema da **Figura J2**. Na primeira etapa, o ROB-MEN avalia o risco de viés decorrente da falta de evidências para cada uma das comparações diretas possíveis entre as intervenções da rede. Nessa fase, são considerados possíveis vieses devido à indisponibilidade de resultados em estudos (avaliação do risco de viés dentro do mesmo estudo) e o potencial de estudos não publicados (avaliação do risco de viés entre estudos). Na segunda etapa, são combinadas as avaliações do risco de viés decorrente da falta de evidências em comparações pareadas, considerando: 1) a contribuição das comparações diretas para as estimativas da meta-análise em rede; 2) possíveis efeitos de pequenos estudos avaliados por meio de meta-regressão da rede (feita no próprio aplicativo da *web* do ROB-MEN); e 3) qualquer viés proveniente de comparações não observadas. Ao final, um nível de viés geral é atribuído, podendo ser: ‘baixo risco’, ‘algumas preocupações’ ou ‘alto risco’ (1).

Figura J2 - Visão geral do processo de utilização da ferramenta ROB-MEN



Fonte: adaptada de Chiochia *et al.* (p. 7) (1).

Na meta-análise em rede, as estimativas dos efeitos do tratamento são obtidas a partir das comparações diretas, indiretas e mistas (combinação de diretas e indiretas). A evidência direta refere-se àquela resultante das comparações diretas, ao passo que a evidência indireta diz respeito às comparações indiretas e mistas. Ressalta-se que o termo “evidência indireta”, nesse contexto, não deve ser confundido com o domínio “evidência indireta” do CINeMA ou GRADE. No ROB-MEN, o termo “evidência indireta” refere-se especificamente ao resultado das comparações indiretas e mistas, e a ferramenta se propõe a avaliar o risco de viés causado pela “falta de evidências” nesse resultado. Já no Domínio 3 do CINeMA, o termo “evidência indireta” deriva do inglês “*indirectness*” e considera a relevância de cada estudo incluído na rede para a questão de pesquisa e a transitividade na meta-análise em rede. No contexto do ROB-MEN, são utilizadas duas tabelas preenchidas separadamente para cada desfecho na revisão (1):

- **Tabela de comparações pareadas (*Pairwise comparison table*):** utilizada para avaliar o provável risco de viés devido à falta de evidências para cada comparação de intervenções da meta-análise em rede.
- **Tabela ROB-MEN:** é o resultado principal da ferramenta, que combina as informações da tabela de comparações pareadas com (i) informações sobre a estrutura e a quantidade de dados na rede e (ii) o impacto potencial da evidência ausente nos resultados da meta-análise em rede, para chegar a um julgamento geral sobre o risco de viés para cada estimativa.

No entanto, antes de explicar o formato e a estrutura dessas duas tabelas principais, é importante compreender como os dados devem ser inseridos no aplicativo da *web* do ROB-MEN. De acordo com a página inicial da ferramenta, o ROB-MEN requer um banco de dados organizado em formato *_long_* e salvo como arquivo .csv, delimitado por vírgulas. Até o momento, essa especificação é semelhante à exigida pelo CINeMA, embora a terminologia possa variar um pouco, conforme apresentado na **Quadro J1**.

Quadro J1 - Formato que o arquivo de dados deve ter, para desfechos dicotômicos e contínuos

Coluna da planilha	Conteúdo
Itens comuns para todos os tipos de dados	
id	Identificador do estudo, começando por 1, e depois 2, 3, 4... etc.
study	Nome do autor e ano
t	Código de tratamento para cada braço
n	Número de participantes em cada braço do estudo
Para dados dicotômicos	
r	Número de participantes com o desfecho de interesse em cada braço do estudo
Para desfechos contínuos	
mean	Média do valor avaliado para o desfecho avaliado em cada braço
sd	Desvio-padrão para o desfecho avaliado em cada braço

Fonte: ROB-MEN (1).

Nota: Para estudos que não relatam o resultado de interesse, as colunas r, mean, e sd devem usar valores não numéricos para dados ausentes (por exemplo, célula vazia, NA, *).

Além disso, é necessário selecionar parâmetros básicos para a importação, tais como: medida sumária, desfecho favorável ou desfavorável, tipo de modelo (fixo ou aleatório), tratamento de referência e métricas bayesianas para as meta-regressões: iterações de Monte Carlo, taxa de queima (elimina os resíduos das primeiras iterações) e premissas para as interações entre tratamentos (sem definição a priori ou baseados numa distribuição aleatória em torno de uma média e variância comuns) (1).

A Figura J3 mostra um exemplo de tabela de dados que pode ser importada no aplicativo da web do ROB-MEN. Este exemplo foi criado adaptando o banco de dados utilizado no CINeMA que avaliou o desfecho ‘dor’ com uso de opioides.

Figura J3 - Modelo de planilha de dados para importar no ROB-MEN

id	study	Trial or first author	Comparisons	t	ARM-GROUP	Year	Sponsor-group	Centers	TOTAL PATIENTS	n	mean	sd	rob	indirectness
1	R1. Caldwell et al 2002	Caldwell et al 2002	Morf vs. Pcbo	Morf	Opioid	2002	Non-industry	Multicenter	146	73	-26.7	29.9040	I	I
1	R1. Caldwell et al 2002	Caldwell et al 2002	Morf vs. Pcbo	Pcbo	Standard care	2002	Non-industry	Multicenter	146	73	-14.6	29.9040	I	I
2	R2. Emkey et al 2004	Emkey et al 2004	TramAPAP vs. Pcbo	TramAPAP	Opioid	2004	Non-industry	Multicenter	306	153	41.5	26.0	I	I
2	R2. Emkey et al 2004	Emkey et al 2004	TramAPAP vs. Pcbo	Pcbo	Standard care	2004	Non-industry	Multicenter	306	153	48.3	26.63	I	I
3	R3. Kosinski et al 2007	Kosinski et al 2007	TramER vs. Pcbo	TramER	Opioid	2007	Non-industry	Multicenter	1007	806	-30.4	28.9	I	I
3	R3. Kosinski et al 2007	Kosinski et al 2007	TramER vs. Pcbo	Pcbo	Standard care	2007	Non-industry	Multicenter	1007	201	-21.5	27.6	I	I
4	R4. Lee et al 2006	Lee et al 2006	TramAPAP vs. Pcbo	TramAPAP	Opioid	2006	Non-industry	Multicenter	247	182	47.23	19.96	I	I
4	R4. Lee et al 2006	Lee et al 2006	TramAPAP vs. Pcbo	Pcbo	Standard care	2006	Non-industry	Multicenter	247	65	53.81	16.59	I	I
5	R5. DeLemos et al 2011	DeLemos et al 2011	TramER vs. Pcbo	TramER	Opioid	2011	Non-industry	Multicenter	405	203	-21.6	25.6461	I	I
5	R5. DeLemos et al 2011	DeLemos et al 2011	TramER vs. Pcbo	Pcbo	Standard care	2011	Non-industry	Multicenter	405	202	-16.5	27.0041	I	I
6	R6. Peloso et al 2000	Peloso et al 2000	CodCR vs. Pcbo	CodCR	Opioid	2000	Non-industry	Multicenter	103	51	32.5	21.4	I	I
6	R6. Peloso et al 2000	Peloso et al 2000	CodCR vs. Pcbo	Pcbo	Standard care	2000	Non-industry	Multicenter	103	52	47.7	24.7	I	I
7	R7. Silverfield et al 2002	Silverfield et al 2002	TramAPAP vs. Pcbo	TramAPAP	Opioid	2002	Non-industry	Multicenter	302	192	3.41	1.82	I	I
7	R7. Silverfield et al 2002	Silverfield et al 2002	TramAPAP vs. Pcbo	Pcbo	Standard care	2002	Non-industry	Multicenter	302	110	4.00	1.91	I	I
8	R8. Peloso et al 2004	Peloso et al 2004	TramAPAP vs. Pcbo	TramAPAP	Opioid	2004	Non-industry	Multicenter	336	167	47.4	15.0	I	I
8	R8. Peloso et al 2004	Peloso et al 2004	TramAPAP vs. Pcbo	Pcbo	Standard care	2004	Non-industry	Multicenter	336	169	62.9	15.5	I	I
9	R9. Ruoff et al 2003	Ruoff et al 2003	TramAPAP vs. Pcbo	TramAPAP	Opioid	2003	Non-industry	Multicenter	318	161	44.4	14.5	I	I
9	R9. Ruoff et al 2003	Ruoff et al 2003	TramAPAP vs. Pcbo	Pcbo	Standard care	2003	Non-industry	Multicenter	318	157	52.3	14.9	I	I
10	R10. Schnitzer et al 2000	Schnitzer et al 2000	TramIR vs. Pcbo	TramIR	Opioid	2000	Non-industry	Multicenter	254	127	3.5	2.8	I	I
10	R10. Schnitzer et al 2000	Schnitzer et al 2000	TramIR vs. Pcbo	Pcbo	Standard care	2000	Non-industry	Multicenter	254	127	5.1	3.0	I	I
11	R11. Burch et al 2007	Burch et al 2007	TramER vs. Pcbo	TramER	Opioid	2007	Non-industry	Multicenter	499	303	-3.03	2.12	I	I
11	R11. Burch et al 2007	Burch et al 2007	TramER vs. Pcbo	Pcbo	Standard care	2007	Non-industry	Multicenter	499	196	-2.29	1.97	I	I
12	R12. Fleischmann et al 2001	Fleischmann et al 2001	TramIR vs. Pcbo	TramIR	Opioid	2001	Non-industry	Multicenter	129	63	3.92	2.12	I	I
12	R12. Fleischmann et al 2001	Fleischmann et al 2001	TramIR vs. Pcbo	Pcbo	Standard care	2001	Non-industry	Multicenter	129	66	4.89	2.34	I	I
13	R13. Ueberall et al 2012	Ueberall et al 2012	TramER vs. Pcbo	TramER	Opioid	2012	Non-industry	Multicenter	217	107	3.9	2.0	I	I
13	R13. Ueberall et al 2012	Ueberall et al 2012	TramER vs. Pcbo	Pcbo	Standard care	2012	Non-industry	Multicenter	217	110	4.1	2.0	I	I
14	R14. Mullican et al 2001	Mullican et al 2001	TramAPAP vs. CodAPAP	TramAPAP	Opioid	2001	Non-industry	Multicenter	342	228	11.9	5.83	I	I
14	R14. Mullican et al 2001	Mullican et al 2001	TramAPAP vs. CodAPAP	CodAPAP	Opioid	2001	Non-industry	Multicenter	342	114	11.6	6.24	I	I
15	R15. Babul et al 2004	Babul et al 2004	TramER vs. Pcbo	TramER	Opioid	2004	Non-industry	Multicenter	246	124	-30.4	29.8982	I	I
15	R15. Babul et al 2004	Babul et al 2004	TramER vs. Pcbo	Pcbo	Standard care	2004	Non-industry	Multicenter	246	122	-17.7	29.8982	I	I
16	R16. Malonne et al 2004	Malonne et al 2004	TramER vs. Pcbo	TramER	Opioid	2004	Non-industry	Multicenter	230	111	-24.3	25.6358	I	I
16	R16. Malonne et al 2004	Malonne et al 2004	TramER vs. Pcbo	Pcbo	Standard care	2004	Non-industry	Multicenter	230	119	-15.5	25.6358	I	I

Fonte: elaboração própria.

1. Avaliando o risco de viés devido à falta de evidências para as comparações pareadas

O ROB-MEN considera todas as comparações pareadas possíveis entre as intervenções na rede, analisando a ausência de evidências tanto para as comparações diretamente observadas quanto para as comparações indiretas que não foram observadas entre os estudos incluídos. Dessa forma, no ROB-MEN todas as combinações de pares de tratamento são classificadas em três possibilidades (1):

1. ‘Observada para este desfecho’: as comparações para as quais há evidências diretas para o desfecho avaliado e que contribuem para a meta-análise.
2. ‘Observada para outro desfecho’: as comparações pareadas para as quais há evidências diretas somente para outros desfechos na revisão sistemática.
3. ‘Não observada’: as comparações pareadas não foram investigadas em nenhum dos estudos identificados na revisão sistemática.

As duas primeiras colunas da ‘tabela de comparações pareadas’ do ROB-MEN se-
rão preenchidas automaticamente por meio da tabela de dados importados no aplicativo
da *web*, identificando o número de estudos e o tamanho amostral em cada uma delas. Po-
rém, na primeira coluna são apresentadas essas informações para o desfecho de interesse
(número de participantes avaliados para o desfecho de interesse), e na segunda, são apre-
sentados os dados correspondentes a qualquer desfecho, incluindo todos os participantes
randomizados. Sendo assim, os valores para essas colunas serão estratificados conforme as
classificações acima mencionadas: 1) caso o N para o desfecho avaliado seja igual ao N ran-
domizado, as duas colunas terão os mesmos valores (Figura J4), portanto será classificada
como ‘observada para este desfecho’; 2) caso o N para o desfecho avaliado seja menor que
N randomizado, as colunas terão valores distintos, sendo o da direita maior, portanto, será
classificada como ‘observada para outros desfechos’; e 3) caso não haja comparação direta,
não haverá valores, e a classificação será ‘não observada’ (1).

Figura J4 - Preenchimento de valores para as comparações

Pairwise comparison	Number of studies in each comparison		Within-study assessment of bias set all to "No bias"	Across-study assessment of bias set all to "No bias"	Overall judgement calculate overall judgement
	Reporting this outcome (sample size)	Total identified in the SR (total sample size)			
Group A: observed for this outcome					
1 CodAPAP:TramAPAP	1 (342)	1 (342)			
2 CodCR:Pcbo	1 (103)	1 (103)			
3 Morf:Pcbo	1 (146)	1 (146)			
4 Pcbo:TramAPAP	5 (1509)	5 (1509)			
5 Pcbo:TramER	6 (2604)	6 (2604)			
6 Pcbo:TramIR	2 (383)	2 (383)			
Group C: unobserved					
7 CodAPAP:CodCR	NA (NA)	NA (NA)			
8 CodAPAP:Morf	NA (NA)	NA (NA)			
9 CodAPAP:Pcbo	NA (NA)	NA (NA)			
10 CodAPAP:TramER	NA (NA)	NA (NA)			

Fonte: elaborada no ROB-MEN (1).

Nota: A estratificação para ‘outro desfecho’ não é mostrada, pois o N do desfecho foi o N total avaliado.

2. Avaliando o risco de viés de ausência de dados dentro de um mesmo estudo

A avaliação do risco de viés de ausência de dados dentro de um mesmo estudo diz respeito aos estudos que são identificados para a revisão sistemática, mas que relatam outros desfechos que não são de interesse, portanto, estariam ausentes na síntese de resultados (1). O provável impacto dos resultados ausentes em todos os estudos pode ser avaliado com a aplicação de duas perguntas de sinalização (**Quadro J2**) para se chegar a um julgamento geral de ‘nenhum viés detectado’ ou ‘suspeita de viés favorecendo X’ (identificar a intervenção que foi favorecida) para cada comparação.

Quadro J2 - Perguntas sinalizadoras para a avaliação do viés dentro do estudo das comparações observadas para o desfecho de interesse ou outros desfechos

Pergunta de sinalização	Respostas para cada comparação (somente grupos A e B)		
1. Houve algum estudo elegível para o qual os resultados para o desfecho de interesse estavam indisponíveis, provavelmente devido a valor-p, magnitude ou direção do resultado gerado?	Sim	Sim	Não
2. (Se a resposta anterior for Sim) A quantidade de informações omitidas da síntese foi suficiente para ter um efeito notável na magnitude do resultado sintetizado?	Sim	Não	-
Julgamento geral	Suspeita de viés (favorecendo X)*	Nenhum viés detectado	Nenhum viés detectado

Fonte: adaptado de Chiochia *et al.* (p.8) (1).

Nota: *Identificar qual intervenção foi favorecida.

No exemplo dos opioides para redução da dor em pacientes com dor crônica (**Figura J5**), não foram identificados estudos adicionais que não relatassem resultados para o desfecho de interesse. Portanto, presume-se que não há viés de relato seletivo e não atribuímos nenhum viés detectado para a avaliação de viés dentro do estudo para todas as comparações observadas.

Figura J5 - Avaliação do risco de viés dentro do estudo

Pairwise comparison	Number of studies in each comparison		Within-study assessment of bias set all to "No bias"	Across-study assessment of bias set all to "No bias"	Overall judgement calculate overall judgement
	Reporting this outcome (sample size)	Total identified in the SR (total sample size)			
Group A: observed for this outcome					
1 CodAPAP:TramAPAP	1 (342)	1 (342)	No bias detected		
2 CodCR:Pcbo	1 (103)	1 (103)	No bias detected		
3 Morf:Pcbo	1 (146)	1 (146)	No bias detected		
4 Pcbo:TramAPAP	5 (1509)	5 (1509)	No bias detected		
5 Pcbo:TramER	6 (2604)	6 (2604)	No bias detected		
6 Pcbo:TramIR	2 (383)	2 (383)	No bias detected		
Group C: unobserved					
7 CodAPAP:CodCR	NA (NA)	NA (NA)			
8 CodAPAP:Morf	NA (NA)	NA (NA)			
9 CodAPAP:Pcbo	NA (NA)	NA (NA)			
10 CodAPAP:TramER	NA (NA)	NA (NA)			

Fonte: elaborada no ROB-MEN em 2023 (1).

3. Avaliando o risco de viés por ausência de dados entre diferentes estudos

Essa situação refere-se a estudos realizados, mas não publicados, portanto, os pesquisadores os desconhecem. Alguns aspectos podem explicar esse tipo de viés (1):

- falha na identificação de estudos não publicados pelo fato da busca não ser ampla e/ou sensível o suficiente;
- meta-análise considerando resultados preliminares de uma tecnologia recém-introduzida e que provavelmente superestimam os benefícios;
- evidências anteriores podem ter mostrado a presença de viés de publicação para essa comparação.

Da mesma forma, em alguns casos podemos considerar a ausência deste tipo de viés: dados de estudos não publicados que concordam com os de estudos publicados ou uma tradição de registro de estudos prospectivos na área. No aplicativo da *web* do ROB-MEN, existem algumas alternativas possíveis quando há dez ou mais estudos incluídos, como o uso de gráfico de funil e testes estatísticos para avaliar o efeito de pequenos estudos (1).

Caso não haja pelo menos dez estudos na meta-análise para a avaliação visual do gráfico de funil, pode-se optar por um julgamento qualitativo. Quando o objetivo é avaliar intervenções inéditas, é possível presumir que qualquer estudo que relate resultados desfavoráveis poderia correr o risco de permanecer não publicado, portanto, quando o viés de relato entre estudos é avaliado, pode-se considerar um viés suspeito favorecendo a intervenção inédita (1).

No entanto, no caso específico do exemplo dos opioides para redução da dor em pacientes com dor crônica, não foi possível fazer a inspeção visual do gráfico de funil nem análises estatísticas, pois não havia dez estudos disponíveis. Portanto, nesse exemplo ilustrativo, pode-se considerar apenas a presença de um viés favorecendo o TramAPAP em relação ao CodAPAP. Existem alternativas possíveis de serem feitas no próprio aplicativo da *web* do ROB-MEN quando se tem dez ou mais estudos incluídos, por exemplo: gráfico de funil e testes para efeito de pequenos estudos. No caso do exemplo, essas análises não foram feitas, pois não havia dez estudos para cada comparação.

Dessa forma, no exemplo da avaliação dos opioides, a título de ilustração, foi considerado que houve risco de viés favorecendo TramAPAP na comparação como CodAPAP (Figura J6).

Figura J6 - Avaliação de viés por ausência de dados entre diferentes estudos (*'Across-study bias'*)

ROB-MEN

Load

Analyse

Pairwise Comparisons Table

ROB-MEN Table

Download Pairwise Comparison Table

Search:

Pairwise comparison	Number of studies in each comparison		Within-study assessment of bias set all to "No bias"	Across-study assessment of bias set all to "No bias"	Overall judgement calculate overall judgement
	Reporting this outcome (sample size)	Total identified in the SR (total sample size)			
Group A: observed for this outcome					
1 CodAPAP:TramAPAP	1 (342)	1 (342)	No bias detected	Suspected bias favouring Trai	No bias detected
2 CodCR:Pcbo	1 (103)	1 (103)	No bias detected	No bias detected	No bias detected
3 Morf:Pcbo	1 (146)	1 (146)	No bias detected	No bias detected	No bias detected
4 Pcbo:TramAPAP	5 (1509)	5 (1509)	No bias detected	No bias detected	No bias detected
5 Pcbo:TramER	6 (2604)	6 (2604)	No bias detected	No bias detected	No bias detected
6 Pcbo:TramIR	2 (383)	2 (383)	No bias detected	No bias detected	No bias detected
Group C: unobserved					
7 CodAPAP:CodCR	NA (NA)	NA (NA)		No bias detected	No bias detected
8 CodAPAP:Morf	NA (NA)	NA (NA)		No bias detected	No bias detected
9 CodAPAP:Pcbo	NA (NA)	NA (NA)		No bias detected	No bias detected
10 CodAPAP:TramER	NA (NA)	NA (NA)		No bias detected	No bias detected

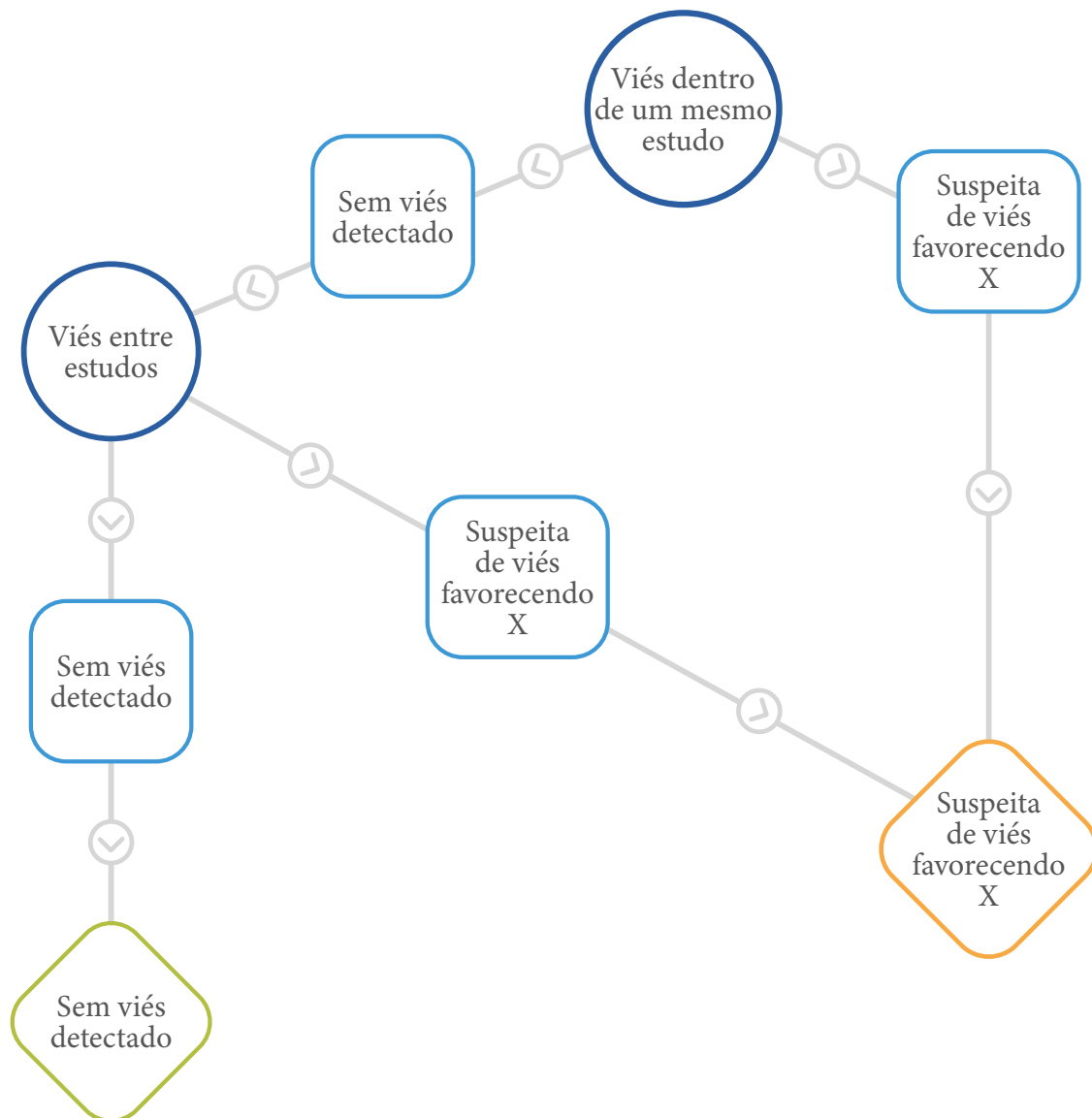
Fonte: elaborada no ROB-MEN em 2023 (1).

4. Avaliando o risco geral de viés para as comparações pareadas

O último passo para a avaliação do risco de viés é combinar os níveis de risco de viés avaliados anteriormente em um julgamento final como: 'sem viés detectado' ou 'suspeita de viés favorecendo X' (identificar a intervenção favorecida). Para o grupo de comparações classificadas como 'não observadas', o risco de viés geral será o mesmo que o julgamento feito para o risco de viés por ausência de dados entre diferentes estudos, pois esta foi a única avaliação feita para essas comparações. Já no caso das comparações classificadas como 'observadas', o julgamento será composto por uma avaliação qualitativa do risco de viés dentro de um mesmo estudo e do risco de viés entre os estudos (1).

O impacto do risco de viés dentro de um mesmo estudo pode ser quantificado com mais facilidade do que o impacto do risco de viés entre os estudos. Uma avaliação completa do viés decorrente da falta de evidências dentro do mesmo estudo é trabalhosa, mas particularmente valiosa. Isso se deve ao fato de que o impacto da não notificação seletiva ou subnotificação de resultados pode ser quantificado com mais facilidade em comparação ao impacto da não publicação seletiva de um número desconhecido de estudos (viés entre estudos). Portanto, essa primeira avaliação sempre terá um peso maior na avaliação geral do risco de viés, ou seja, ela direcionará o julgamento geral (1). A **Figura J7** ilustra o fluxograma do julgamento do risco geral de viés para as comparações pareadas.

Figura J7 - Fluxograma do julgamento do risco geral de viés para as comparações pareadas



Fonte: adaptada de Chiocchia *et al.* (1).

5. Avaliando o risco de viés devido à ausência de dados nas estimativas da meta-análise em rede

Algumas regras devem ser seguidas para o julgamento do risco geral de viés da meta-análise em rede, as quais são listadas no **Quadro J3**.

Quadro J3 - Regras propostas para julgar o risco geral de viés devido à falta de evidências para estimativas de meta-análise de rede

Baixo risco	<i>E</i> Não há contribuição substancial de evidências com viés suspeito favorecendo um dos dois tratamentos. <i>OU</i> Não há uma contribuição substancial de evidências com viés suspeito, mas ela está dividida de forma mais ou menos igual entre evidências com viés favorecendo um dos tratamentos e evidências com viés favorecendo o outro tratamento. Não há evidências de efeitos de estudos pequenos favorecendo um dos dois tratamentos. <i>OU</i> [Apenas para estimativas indiretas] Não há viés suspeito favorecendo um dos dois tratamentos a partir da avaliação de evidências indiretas.
Algumas preocupações	Todas as outras combinações.
Alto risco	<i>E</i> Existe uma contribuição substancial de evidências com viés suspeito favorecendo um dos dois tratamentos, por exemplo X. Existe evidência de efeitos de estudos pequenos favorecendo o mesmo tratamento X. <i>OU</i> [Apenas para estimativas indiretas] Existe um viés suspeito favorecendo esse tratamento X a partir da avaliação de evidências indiretas.

Fonte: adaptado de Chiocchia *et al.* (p.10) (1).

Essa análise engloba não apenas as comparações pareadas, mas também as avaliações na tabela ROB-MEN (Figura J8). A partir disso, basta solicitar o cálculo do viés global. E, a partir desse ponto, parte-se para a avaliação do risco de viés para as estimativas da meta-análise em rede e não apenas das comparações por pares, na tabela ROB-MEN (1).

Figura J8 - Avaliação do risco de viés geral da meta-análise em rede

NMA estimate	% contribution of evidence from pairwise comparisons with suspected bias		Evaluation of contribution from evidence with suspected bias set all to "No substantial contribution"	Bias assessment for indirect evidence	NMA treatment effect	NMR treatment effect at the smallest observed variance	Evaluation of small-study effects set all to "No evidence"	Overall risk of bias calculate overall R
	Favouring first treatment	Favouring second treatment						
mixed/only direct								
1 CodAPAP:TramAPAP	0	100	Substantial contribution from bias favouri	Suspected bias favouring TramAPAP	0.05 (-0.47,0.55)	0.04 (-1.01,0.7)	No evidence of small-stu	Some concerns
2 CodCR:Pcbo	0	0	No substantial contribution from bias	No bias detected	0.65 (0.07,1.25)	1.83 (-2.89,11.43)	No evidence of small-stu	Low risk
3 Morf:Pcbo	0	0	No substantial contribution from bias	No bias detected	0.4 (-0.16,0.96)	3.82 (-3.22,14.02)	No evidence of small-stu	Low risk
4 Pcbo:TramAPAP	0	0	No substantial contribution from bias	No bias detected	-0.5 (-0.72,-0.27)	-0.61 (-1.01,-0.21)	No evidence of small-stu	Low risk
5 Pcbo:TramER	0	0	No substantial contribution from bias	No bias detected	-0.29 (-0.5,-0.08)	-0.24 (-0.6,0.09)	No evidence of small-stu	Low risk
6 Pcbo:TramIR	0	0	No substantial contribution from bias	No bias detected	-0.5 (-0.87,-0.12)	-0.5 (-0.92,-0.04)	No evidence of small-stu	Low risk
indirect								
7 CodAPAP:CodCR	0	0	No substantial contribution from bias	No bias detected	-0.11 (-0.94,0.71)	-1.27 (-10.66,3.57)	No evidence of small-stu	Low risk
8 CodAPAP:Morf	0	0	No substantial contribution from bias	No bias detected	0.15 (-0.65,0.92)	-3.17 (-13.26,3.81)	No evidence of small-stu	Low risk
9 CodAPAP:Pcbo	0	0	No substantial contribution from bias	No bias detected	0.54 (-0.02,1.09)	0.66 (-0.47,1.39)	No evidence of small-stu	Low risk

Fonte: elaborada no ROB-MEN em 2023 (1).

Após finalizar o julgamento do risco de viés das comparações pareadas, essa análise deverá ser integrada na tabela ROB-MEN. Primeiramente, o julgamento do risco de viés para as comparações com evidências diretas é combinado com os resultados da matriz de contribuição, a fim de calcular, para cada estimativa da meta-análise em rede, a contribuição com suspeita de viés advinda da evidência direta que favorece cada um dos tratamentos analisados e o total (1).

A primeira e a segunda coluna da tabela ROB-MEN depois da coluna com as comparações correspondem à contribuição da evidência com suspeita de viés favorecendo o primeiro tratamento e o segundo tratamento respectivamente (Figura J8). A estimativa com substancial contribuição da evidência (coluna 3) classificada como ‘suspeita de viés favorecendo o tratamento X’ ocorrerá quando a diferença entre a primeira e a segunda coluna da tabela ROB-MEN apresentar uma diferença de pelo menos 15%.

O viés avaliado para evidência indireta (coluna 4) é copiado da última coluna da tabela de comparação pareada e a última parte da avaliação do risco de viés para estimativa da meta-análise em rede envolve rodar um modelo de meta-regressão em rede para avaliar a presença ou ausência de efeitos de pequenos estudos. O ROB-MEN faz essa avaliação comparando a estimativa da meta-análise em rede com uma estimativa corrigida pela menor variância (maior tamanho amostral). Caso as estimativas sejam similares e os intervalos de credibilidade tenham uma boa sobreposição, há indicativos de que não há evidência de efeitos de pequenos estudos. O julgamento pode favorecer algum tratamento se houver uma grande diferença em direção, magnitude e precisão das estimativas entre a meta-análise em rede e a meta-regressão (1).

Ao final (última coluna da tabela ROB-MEN), deve ser feito o julgamento final do risco de viés para as estimativas da meta-análise em rede, classificando como ‘baixo risco’, ‘algumas preocupações’ ou ‘alto risco’ (1).

Considerando o exemplo dos opioides para redução da dor em pacientes com dor crônica, o primeiro passo seria avaliar a porcentagem de contribuição de viés vinda de cada comparação, sendo que automaticamente aparecerá 100% favorecendo TramAPAP, conforme indicado anteriormente. Dessa forma, para essa comparação, o resultado será ‘substancial contribuição do viés que favorece TramAPAP’. Para todas as demais será ‘Sem contribuição do viés’.

O próximo passo é avaliar a contribuição de viés de pequenos estudos, sendo que, mesmo tendo atribuído uma contribuição substancial ao TramAPAP considerando o viés geral (avaliação dentro e entre os estudos), não há diferença significativa entre as estimativas pela meta-regressão. Portanto, o risco de viés geral para essa comparação será ‘algumas preocupações’, e para todas as outras comparações será indicado como ‘baixo risco’ (Figura J8).

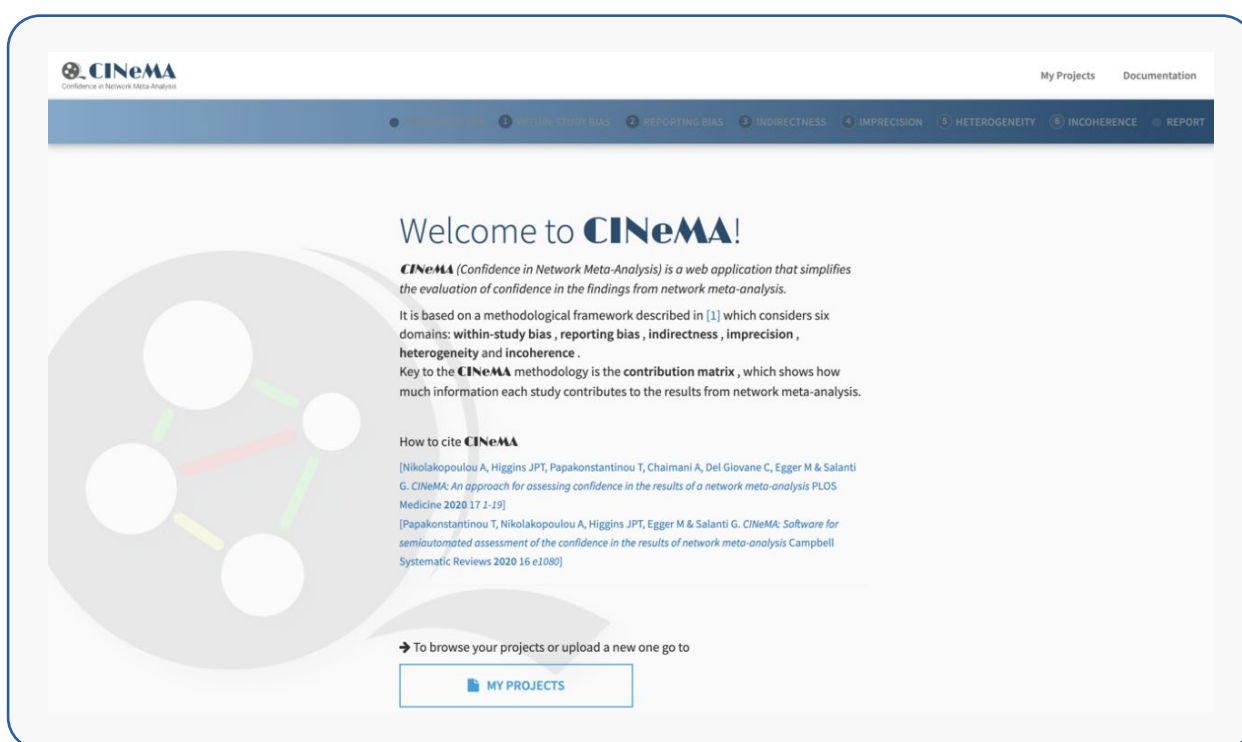
REFERÊNCIAS

1. CHIOCCIA, V. *et al.* ROB-MEN: a tool to assess risk of bias due to missing evidence in network meta-analysis. **BMC Medicine**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 304, 2021.
2. PAKONSTANTINO, T. *et al.* CINeMA: software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. **Campbell Systematic Reviews**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. e1080, 2020.

APÊNDICE K – TUTORIAL PARA ACESSAR E UTILIZAR O CINEMA

O CINeMA é um aplicativo da *web* de livre acesso que pode ser utilizado por todos os interessados e está disponível no endereço: <https://cinema.ispm.unibe.ch/#>. Para tornar mais fácil a compreensão do seu funcionamento, o grupo de pesquisadores que o desenvolveu disponibiliza nesse mesmo endereço uma lista de artigos publicados sobre a ferramenta e um exemplo de banco de dados que pode ser utilizado para treinamento (1). Na Figura K1 é exposta a interface inicial do aplicativo.

Figura K1 - Página inicial do aplicativo on-line CINeMA



Fonte: elaborada no CINeMA em 2023 (2).

Salienta-se que os próprios criadores da ferramenta alertam que se trata de um projeto em desenvolvimento e que pode passar por inovações. Ao utilizá-lo, é preciso ter em mente que possíveis modificações podem ter ocorrido. Além disso, o CINeMA utiliza o pacote *netmeta* do R para alguns cálculos, e, portanto, atualizações nesse pacote também podem influenciar o funcionamento da ferramenta (2).

1. Passo a passo para inserir um banco de dados no CINEMA

Para inserir um banco de dados no CINEMA, é necessário que o arquivo esteja salvo no formato .csv. Para gerar um arquivo .csv, o pesquisador pode elaborar uma planilha, no Microsoft Excel, por exemplo, e, em seguida, salvá-la no formato .csv.

O banco de dados será organizado de acordo com o tipo de desfecho (dicotômicos ou contínuos) e com o formato do banco, podendo ser inserido no CINEMA nos formatos *_wide_* (uma comparação entre duas intervenções por linha da tabela), *_long_* (uma intervenção por linha da tabela) e no formato de dados para análise por inverso da variância (considerando o tamanho do efeito e não a estimativa de efeito relativa). Nos exemplos de bancos de dados das Tabelas K1 a K5 será considerado um exemplo hipotético de avaliação do efeito do paracetamol (PAR), tramadol (TRA) e placebo (PBO) na osteoartrite de quadril. A Tabela K1 e a Tabela K2 referem-se a um desfecho dicotômico (por exemplo, eventos adversos sérios), e a Tabela K3 e a Tabela K4 referem-se a um desfecho contínuo (por exemplo, dor). Conforme as legendas das tabelas a seguir, é importante entender e adotar todos os rótulos para que o sistema funcione adequadamente.

Tabela K1 - Exemplo de banco de dados para *upload* no CINEMA no formato *wide* para desfecho dicotômico

<i>study</i>	<i>id</i>	<i>t1</i>	<i>r1</i>	<i>n1</i>	<i>t2</i>	<i>r2</i>	<i>n2</i>	<i>rob</i>	<i>indirectness</i>
Soares 2005	1	PAR	24	52	PBO	0	52	2	1
Pereira 2012	2	PAR	37	51	PBO	19	48	3	2
Alvarez 2020	3	PAR	56	123	TRA	20	122	3	2
Alvarez 2020	3	PAR	56	123	PBO	40	130	3	2
Alvarez 2020	3	TRA	20	122	PBO	40	130	3	2

Fonte: elaboração própria.

Notas: *study* — identificação do autor e ano de publicação; *id* — número de identificação do estudo; *t1* e *t2* — códigos ou abreviações que identificam os tratamentos comparados (numéricos ou *string*); *r1* e *r2* — número de eventos nos tratamentos *t1* e *t2*, respectivamente; *n1* e *n2* — tamanhos de amostra nos braços de tratamento *t1* e *t2*, respectivamente; *rob* — julgamento do risco de viés; *indirectness* — especifica o nível de evidência indireta (ambos podem ser classificados como 1, 2, 3 ou L, M, H para risco baixo, moderado e alto); PAR — paracetamol; PBO — placebo; TRA — tramadol.

Tabela K2 - Exemplo de banco de dados para importar no CINeMA no formato *long* para desfecho dicotômico

<i>study</i>	<i>id</i>	<i>t</i>	<i>r</i>	<i>n</i>	<i>rob</i>	<i>indirectness</i>
Soares 2005	1	PAR	24	52	2	1
Soares 2005	1	PBO	0	52	2	1
Pereira 2012	2	PAR	37	51	3	2
Pereira 2012	2	PBO	19	48	3	2
Alvarez 2020	3	PAR	56	123	3	2
Alvarez 2020	3	TRA	20	122	3	2
Alvarez 2020	3	PBO	40	130	3	2

Fonte: elaboração própria.

Notas: *study* — identificação do autor e ano de publicação; *id* — número de identificação do estudo; *t* — códigos ou abreviações que identificam os tratamentos (numéricos ou *string*); *r* — número de eventos; *n* — tamanho da amostra por braço de tratamento; *rob* — julgamento do risco de viés; *indirectness* — especifica o nível de evidência indireta (ambos podem ser classificados como 1, 2, 3 ou L, M, H para risco baixo, moderado e alto). PAR — paracetamol; PBO — placebo; TRA — tramadol.

Tabela K3 - Exemplo de banco de dados para importar no CINeMA no formato *wide* para desfecho contínuo

<i>study</i>	<i>id</i>	<i>t1</i>	<i>y1</i>	<i>sd1</i>	<i>n1</i>	<i>t2</i>	<i>y2</i>	<i>sd2</i>	<i>n2</i>	<i>rob</i>	<i>indirectness</i>
Soares 2005	1	PAR	24.7	21.3	52	PBO	60.9	20.8	52	2	1
Pereira 2012	2	PAR	3.1	2.6	100	PBO	5.2	2.6	100	3	2
Alvarez 2020	3	PAR	-27.48	23.40	321	TRA	-13.6	23.05	164	3	2
Alvarez 2020	3	PAR	-27.48	23.40	321	PBO	1.2	2.5	170	3	2
Alvarez 2020	3	TRA	-13.6	23.05	164	PBO	1.2	2.5	170	3	2

Fonte: elaboração própria.

Notas: *study* — identificação do autor e ano de publicação; *id* — número de identificação do estudo; *t1* e *t2* — códigos ou abreviações que identifiquem os tratamentos comparados (numéricos ou *string*); *n1* e *n2* — tamanhos de amostra nos tratamentos *t1* e *t2*, respectivamente; *y1* e *y2* — médias nos tratamentos *t1* e *t2*, respectivamente; *sd1* e *sd2* — desvios padrão nos tratamentos *t1* e *t2*, respectivamente; *rob* — julgamento do risco de viés; *indirectness* — especifica o nível de evidências; *rob* e *indirectness* podem ser classificados como 1, 2, 3 ou L, M, H para risco baixo, moderado e alto de viés ou nível de evidência indireta. PAR — paracetamol; PBO — placebo; TRA — tramadol.

Tabela K4 - Exemplo de banco de dados para importar no CINeMA no formato *long* para desfecho contínuo

<i>study</i>	<i>Id</i>	<i>t</i>	<i>y</i>	<i>sd</i>	<i>n</i>	<i>rob</i>	<i>indirectness</i>
Soares 2005	1	PAR	24.7	21.3	52	2	1
Soares 2005	1	PBO	60.9	20.8	52		
Pereira 2012	2	PAR	3.1	2.6	100	3	2
Pereira 2012	2	PBO	5.2	2.6	100		
Alvarez 2020	3	PAR	-27.48	23.40	321	3	2
Alvarez 2020	3	TRA	-13.6	23.05	164		
Alvarez 2020	3	PBO	1.2	2.5	170	3	2

Fonte: elaboração própria.

Notas: *study* — identificação do autor e ano de publicação; *id* — número de identificação do estudo; *t* — código ou abreviação que identifique o tratamento (numérico ou *string*); *y* — média; *sd* — desvio-padrão; *n* — tamanho da amostra; *rob* — julgamento do risco de viés; *indirectness* — especifica o nível de evidências; *rob* e *indirectness* podem ser classificados como 1, 2, 3 ou L, M, H para risco baixo, moderado e alto de viés ou nível de evidência indireta. PAR — paracetamol; PBO — placebo; TRA — tramadol.

Tabela K5 - Exemplo de base de dados no modelo inverso da variância para importar no CINeMA

<i>study</i>	<i>id</i>	<i>t1</i>	<i>t2</i>	<i>effect</i>	<i>se</i>	<i>rob</i>	<i>indirectness</i>
Soares 2005	1	PAR	PBO	0.6	0.1	2	1
Pereira 2012	2	PAR	PBO	0.8	0.2	3	2
Alvarez 2020	3	PAR	TRA	0.7	0.4	3	2
Alvarez 2020	3	PAR	PBO	0.5	0.1	3	2
Alvarez 2020	3	TRA	PBO	0.3	0.2	3	2

Fonte: elaboração própria.

Notas: *study* — identificação do autor e ano de publicação; *id* — número de identificação do estudo; *t1* e *t2* — códigos ou abreviações que identifiquem os braços de tratamento (numéricos ou *string*); *effect* — estimativa do efeito de *t1* versus *t2*, que pode ser razão de chances logarítmica, razão de risco *log*, diferença média ou diferença média padronizada; *se* — erro padrão da estimativa do efeito; *rob* — especifica o risco de viés; *indirectness* — especifica o nível de evidência indireta; *rob* e *indirectness* podem ser classificados como 1, 2, 3 ou L, M, H, respectivamente para risco baixo, moderado e alto de viés ou nível de evidência indireta. PAR — paracetamol; PBO — placebo; TRA — tramadol.

Recomenda-se que o banco de dados esteja organizado com a estrutura e as nomenclaturas dos exemplos apresentados. Todavia, o formato do banco de dados adotado pelo CINeMA é flexível e facilmente adaptável. Se os nomes das colunas do banco de dados forem diferentes ou se houver mais colunas do que as esperadas/permitidas pelo CINeMA, ao importar os dados, o aplicativo solicitará que seja indicada qual coluna representa cada variável de interesse (2).

Veja os exemplos da **Figura K2** e da **Figura K3**. Na seção “*File format and outcome type*” da **Figura K2**, se o banco de dados tiver variáveis diferentes daquelas padronizadas para cada formato (*long*, *wide* e *inverso da variância*), o aplicativo solicitará que estas sejam definidas. Além disso, o usuário deverá fornecer o conteúdo exigido e o nome de cada coluna.

Figura K2 - Importação de banco de dados no CINeMA e identificação de formato de entrada e desfecho (*outcome*) avaliado

The screenshot displays the CINeMA web application interface. At the top, there is a navigation bar with the CINeMA logo and the tagline "Confidence in Network Meta-Analysis". To the right of the logo are links for "My Projects" and "Documentation". Below the navigation bar is a progress indicator with steps: 1. PROJECT DETAILS, 2. IDENTIFYING BIAS, 3. REPORTING BIAS, 4. INDIRECTNESS, 5. IMPRECISION, 6. HETEROGENEITY, 7. INCOHERENCE, and 8. REPORT. The main content area is titled "Project details" and contains a form for project information. The form includes fields for "DadosMeta-TC6 (1)", "Filename" (with a dropdown showing "DadosMeta-TC6 (1).csv"), and "Created" (with a date "18/07/14/03/2023"). There are buttons for "Rename" and "Clear Project". Below the form, there is a section titled "File format and Outcome type" with a "Format" dropdown (set to "--") and an "Outcome" dropdown (set to "--"). The "Format" dropdown has three options: "long: Single treatment per row", "wide: Single comparison per row", and "iv: Inverse variance (Single comparison per row)". The "Outcome" dropdown has one option: "--". There is a "Save project" button with an information icon. At the bottom of the page, there are logos for the University of Bern (u^b), Campbell Collaboration, and Cochrane. A disclaimer text is also present: "CINeMA is distributed, in the hope that it will be useful but without any warranty, under the AGPL license. By using CINeMA you accept the following DISCLAIMER".

Fonte: elaborada no CINeMA em 2023 (2).

Figura K3 - Identificação da nomenclatura das variáveis no CINeMA de acordo com os rótulos utilizados no banco de dados importado no aplicativo

The screenshot displays the CINeMA application interface. At the top, under 'Project details', there are fields for 'DadosMeta-TC6 (1)', 'Filename' (set to 'DadosMeta-TC6 (1).csv'), and 'Created' (set to '16/27 14/03/2023'). A 'Rename' button is next to the project name, and a 'Clear Project' button is at the bottom right of this section. Below this is the 'File format and outcome type' section, with 'Format' set to 'long' and 'Outcome' set to 'continuous'. A 'Reset' button is at the bottom right. The 'Associate columns to fields' section shows a list of fields on the left (id*, t*, y*, sd*, n*, rob*, indirectness*) and a list of columns on the right (study id, treatment id, mean, standard deviation, Risk of Bias, sample size, Indirectness). Each field has a dropdown menu to select a corresponding column. A 'Save project' button is located between the two lists. At the bottom, there are logos for 'u^b UNIVERSITÄT BERN', 'Campbell Collaboration', and 'Cochrane', along with a disclaimer text.

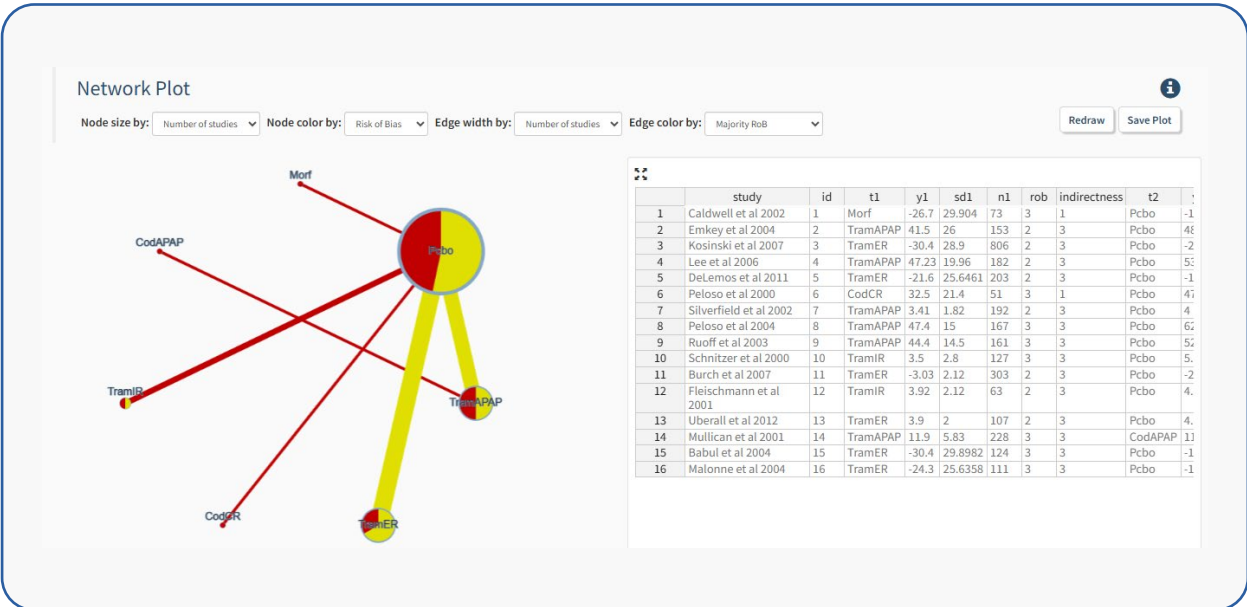
Fonte: elaborada no CINeMA em 2023 (2).

2. Criação da geometria da rede de intervenções comparadas e definição da medida de efeito

Após o CINeMA identificar todas as variáveis que serão analisadas, é possível personalizar o formato da geometria da rede de intervenções comparadas na página inicial “*Network plot*”. É possível modificar o tamanho dos nós e das linhas, de acordo com o número de estudos incluídos que avaliaram cada intervenção ou com o tamanho amostral. Além disso, é possível alterar a cor dos nós e das linhas conforme o julgamento do risco de viés e o nível de evidência indireta (2).

A Figura K4 apresenta um exemplo de geometria da rede de intervenções personalizado. Nessa rede, a configuração da caixa “*node size by*” foi alterada para que o tamanho do nó seja proporcional ao número de estudos que contenham a intervenção em questão. A configuração da caixa “*edge width by*” também foi alterada para que a espessura do ramo que conecta os nós seja maior para comparações com um número maior de estudos. Adicionalmente, foi selecionado “*Majority RoB*” na caixa “*edge color by*” para apresentar o julgamento do risco de viés, representado pelas cores dos ramos.

Figura K4 - Figura ilustrativa da escolha das especificações da geometria da rede de intervenções comparadas



Fonte: elaborada no CINeMA em 2023 (2).

Após criar o projeto que será analisado, é possível selecionar a medida de efeito que será utilizada: dicotômica (OR, RR, DR) ou contínua (DM, DMP). Ademais, é possível selecionar comparações de interesse, caso não seja importante ter todas as comparações fornecidas, conforme ilustrado na **Figura K5**. Para fazer isso, os usuários devem selecionar inicialmente as intervenções de interesse e, em seguida, especificar se desejam avaliar todas as comparações que contenham essas intervenções (“*containing any of the above interventions*”) ou apenas as comparações formadas entre as intervenções selecionadas (“*between the above interventions*”).

Por exemplo, em uma rede com quatro intervenções ‘A’, ‘B’, ‘C’ e ‘D’, ao selecionar ‘A’ e ‘B’ com a opção “*containing any of the above interventions*”, o sistema avaliará as comparações ‘A versus B’, ‘A versus C’, ‘A versus D’, ‘B versus C’ e ‘B versus D’ (todas as combinações possíveis, exceto CD). Já ao selecionar ‘A’ e ‘B’ com a opção “*between the above interventions*”, apenas uma única comparação será avaliada (‘A versus B’). Caso os usuários estejam interessados em avaliar todas as intervenções, não há diferença entre as opções (“*containing any of the above interventions*” ou “*between the above interventions*”).

Figura K5 - Especificação do modelo analítico e comparações de interesse

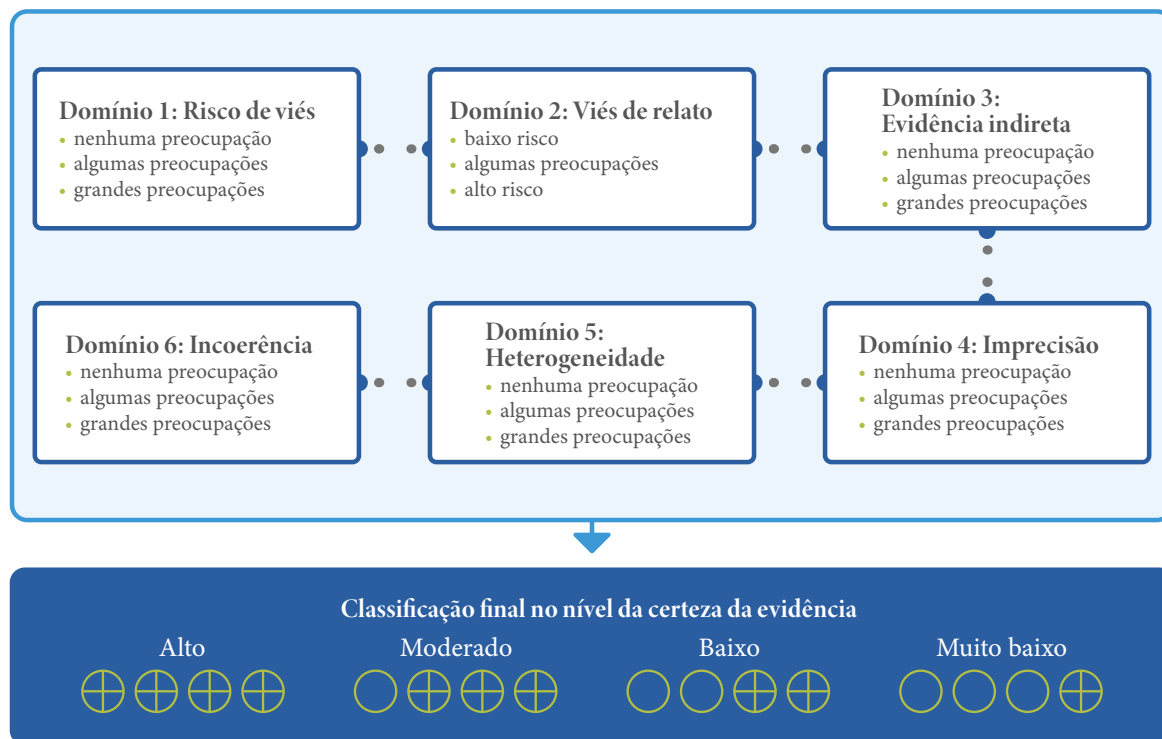
The screenshot shows the 'Define your analysis' section of the CINeMA web interface. It includes a radio button for 'Fixed effect' (selected) and 'Random effects'. Below it is a dropdown menu for 'Effect measure' set to 'Standardised Mean Difference'. The 'Select intervention comparisons for evaluation' section lists seven interventions: Morf, Pcbo, TramAPAP, TramER, CodCR, TramIR, and CodAPAP, all of which are checked. There are 'Check All' and 'Uncheck All' buttons. Below the interventions, there are two radio buttons for 'Select comparisons': 'Containing any of the above interventions' (selected) and 'Between the above interventions'. A summary line states 'You have selected the following 21 comparisons. Confidence in the results will be graded for:'. Below this, there are six buttons showing specific comparisons: 'CodAPAP vs CodCR', 'CodAPAP vs Morf', 'CodAPAP vs Pcbo', 'CodAPAP vs TramAPAP', 'CodAPAP vs TramER', and 'CodAPAP vs TramIR'. At the bottom of the form is a 'Set up your evaluation' button.

Fonte: elaborada no CINeMA em 2023 (2).

Avaliação dos domínios

A avaliação da certeza da evidência pelo CINeMA envolve seis domínios: risco de viés dos estudos avaliados; viés de relato/publicação; evidência indireta; imprecisão; heterogeneidade; e incoerência (1, 2). Três níveis são atribuídos para cada domínio avaliado: 'sem preocupações', 'algumas preocupações' e 'grandes preocupações', com exceção do domínio 'viés de relato', que é classificado como 'baixo risco', 'algumas preocupações' e 'alto risco'. De forma semelhante à abordagem GRADE, ao final do julgamento de todos os domínios, o nível da certeza da evidência para cada desfecho pode ser resumido como 'muito baixo', 'baixo', 'moderado' ou 'alto' (1, 2) (Figura K6).

Figura K6 - Passo a passo da abordagem CINeMA para análise da certeza da evidência proveniente de uma meta-análise em rede



Fonte: elaboração própria.

Embora o CINeMA seja uma ferramenta semiautomatizada, é essencial que os pesquisadores não a utilizem como única responsável pelos julgamentos. Os pesquisadores devem sempre ter um olhar crítico sobre a classificação automática da ferramenta a respeito dos domínios e, quando julgarem necessário, poderão modificá-las. É importante que a avaliação da certeza da evidência dos resultados ocorra somente após a realização de todas as análises primárias e de sensibilidade. Ademais, supõe-se que os pesquisadores tenham implementado critérios de inclusão específicos para os estudos e obtido as melhores estimativas possíveis dos efeitos relativos do tratamento, utilizando métodos estatísticos adequados (1, 2).

A seguir, serão descritos os critérios que devem ser considerados para o julgamento de cada um dos seis domínios com exemplos práticos de como aplicar cada critério (1, 2).

Domínio 1: Risco de viés dos estudos

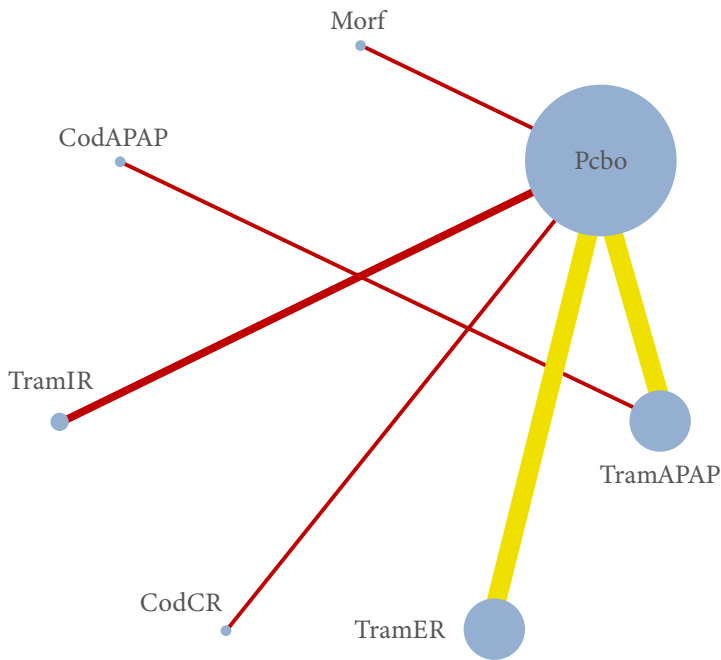
O CINEMA utiliza a avaliação do risco de viés de cada estudo individual para um determinado desfecho para gerar um escore para cada comparação. Portanto, se for considerada a ferramenta RoB 2 para avaliação do risco de viés de ECR, o resultado que for julgado como alto risco de viés pelo RoB 2 deverá estar apresentado na planilha importada no CINEMA como ‘3’ ou ‘H’ na coluna “rob”; quando for julgado como algumas preocupações, este deve ser identificado como ‘2’ ou ‘M’, e; quando for julgado como baixo risco de viés este deve ser identificado como ‘1’ ou ‘L’ (1, 2).

No entanto, para cada resultado, uma combinação diferente de estudos com alto, moderado e baixo risco de viés contribui para a estimativa de forma proporcional. Com o objetivo de considerar o risco de viés proporcional para cada comparação, de acordo com o grupo de estudos contidos em cada uma, o CINEMA utiliza as classificações: risco de viés majoritário (*Majority RoB*), risco de viés mais alto (*Highest RoB*) e risco de viés médio (*Average RoB*). Ao escolher o risco de viés majoritário (*Majority RoB*), o nível de preocupação será determinado se a maior parte da evidência for advinda de estudos com alto, moderado ou baixo risco de viés. Ao optar pelo risco de viés mais alto (*Highest RoB*), o nível de preocupação será determinado pelo mais alto nível de risco de viés entre os estudos que contribuíram para determinado resultado. Já com o risco de viés médio (*Average RoB*), será utilizada uma pontuação média ponderada para cada estimativa de efeito relativo, levando em consideração a contribuição percentual dos estudos em cada nível de risco de viés. Estudos com baixo risco de viés recebem pontuação ‘1’, estudos com moderado risco de viés recebem pontuação ‘2’, e estudos com alto risco de viés recebem pontuação ‘3’. Esta diretriz recomenda que seja utilizada a opção de risco de viés majoritário (*Majority RoB*), já que esta considera o risco de viés da maior parte da evidência. Contudo, cabe ao pesquisador decidir a plausibilidade de uso de cada alternativa (1, 2).

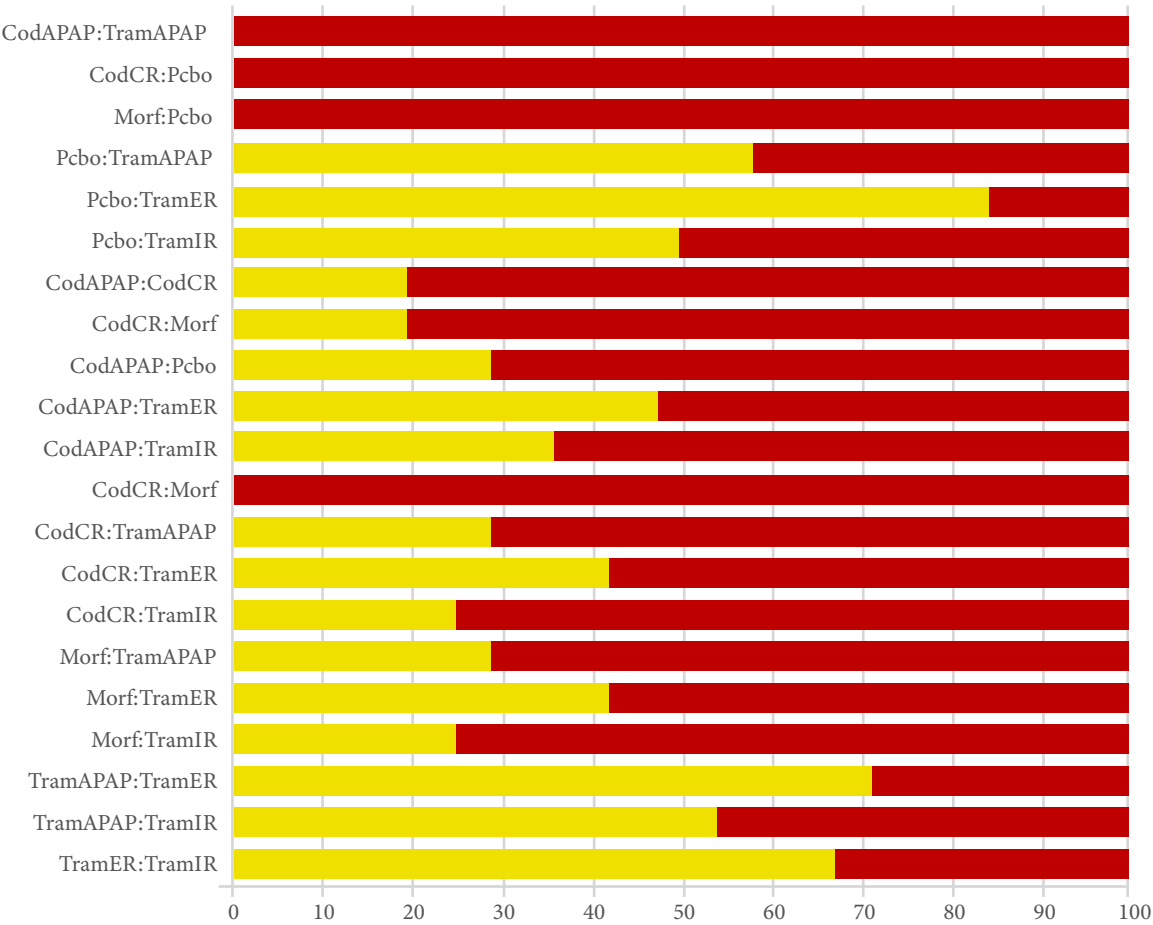
No exemplo apresentado na **Figura A50** foi importado um banco de dados no CINEMA contendo comparações de opioides fracos para o desfecho ‘redução de dor’ em pessoas com dor crônica. Para a construção da geometria da rede, na parte ‘A’ da referida figura, o tamanho dos nós e das linhas foi definido com base no número de estudos para cada comparação. Em seguida, optou-se por colorir as linhas entre os nós de acordo com o risco de viés majoritário (*Majority RoB*). A parte ‘B’ dessa mesma figura apresenta a classificação do risco de viés para cada comparação. Ao final da análise, o CINEMA classifica as comparações conforme a análise do risco de viés, conforme ilustrado na parte ‘C’ da **Figura K7**. Portanto, ‘grandes preocupações’ é considerado como um alto risco de viés, ‘algumas preocupações’ é utilizado para julgamentos com algumas preocupações e ‘sem preocupações’ é atribuído a um baixo risco de viés (1, 2).

Figura K7 - Avaliação do domínio risco de viés para análise da certeza da evidência no CINeMA

(A)



(B)



(C)

Comparison CodAPAP:TramAPAP Evidence: mixed Majority RoB: Major concerns Average RoB: Major concerns Highest RoB: Major concerns NMA judgment Major concerns ▼	Comparison CodCR:Pcbo Evidence: mixed Majority RoB: Major concerns Average RoB: Major concerns Highest RoB: Major concerns NMA judgment Major concerns ▼	Comparison Morf:Pcbo Evidence: mixed Majority RoB: Major concerns Average RoB: Major concerns Highest RoB: Major concerns NMA judgment Major concerns ▼
Comparison CodAPAP:Pcbo Evidence: indirect Majority RoB: Major concerns Average RoB: Major concerns Highest RoB: Major concerns NMA judgment Major concerns ▼	Comparison CodAPAP:TramER Evidence: indirect Majority RoB: Major concerns Average RoB: Major concerns Highest RoB: Major concerns NMA judgment Major concerns ▼	Comparison CodAPAP:TramIR Evidence: indirect Majority RoB: Major concerns Average RoB: Major concerns Highest RoB: Major concerns NMA judgment Major concerns ▼
Comparison Morf:TramER Evidence: indirect Majority RoB: Major concerns Average RoB: Major concerns Highest RoB: Major concerns NMA judgment Major concerns ▼	Comparison Morf:TramIR Evidence: indirect Majority RoB: Major concerns Average RoB: Major concerns Highest RoB: Major concerns NMA judgment Major concerns ▼	Comparison TramAPAP:TramER Evidence: indirect Majority RoB: Some concerns Average RoB: Some concerns Highest RoB: Major concerns NMA judgment Some concerns ▼

Fonte: elaborada no CINeMA em 2023 (2).

Notas: (A) Geometria da rede com análise do risco de viés; (B) Risco de viés entre as comparações;

(C) Exemplo da classificação do domínio risco de viés para algumas comparações. A cor vermelha refere-se a alto risco de viés; amarela refere-se a algumas preocupações.

Domínio 2: Viés de relato

Este domínio se refere aos vieses que podem surgir devido ao risco de viés entre os estudos, publicação seletiva, atraso na publicação, relato seletivo ou qualquer outro fator que torne os estudos incluídos em uma revisão sistemática uma amostra não representativa dos estudos realizados (3, 4).

O viés de relato pode ser classificado em três níveis: ‘baixo risco’, ‘algumas preocupações’ ou ‘alto risco’. A integridade da pesquisa, as considerações relacionadas ao contexto (com base em evidências existentes e estudos empíricos) e os métodos estatísticos realizados devem informar a avaliação do viés de relato para cada efeito de tratamento relativo (5-7).

Os métodos para avaliar o viés de relato podem ser revistos no **Apêndice I** desta diretriz, e conforme mencionado anteriormente, uma alternativa para avaliar o viés causado pela “falta de evidências” é utilizar a ferramenta ROB-MEN (8), a qual utiliza critérios relacionados ao risco de viés tanto dentro do mesmo estudo quanto entre estudos. Por sua vez, o CINeMA possui um módulo de importação dos resultados chamado “*Upload table ROB-MEN*” específico para utilizar essa ferramenta (Figura K8).

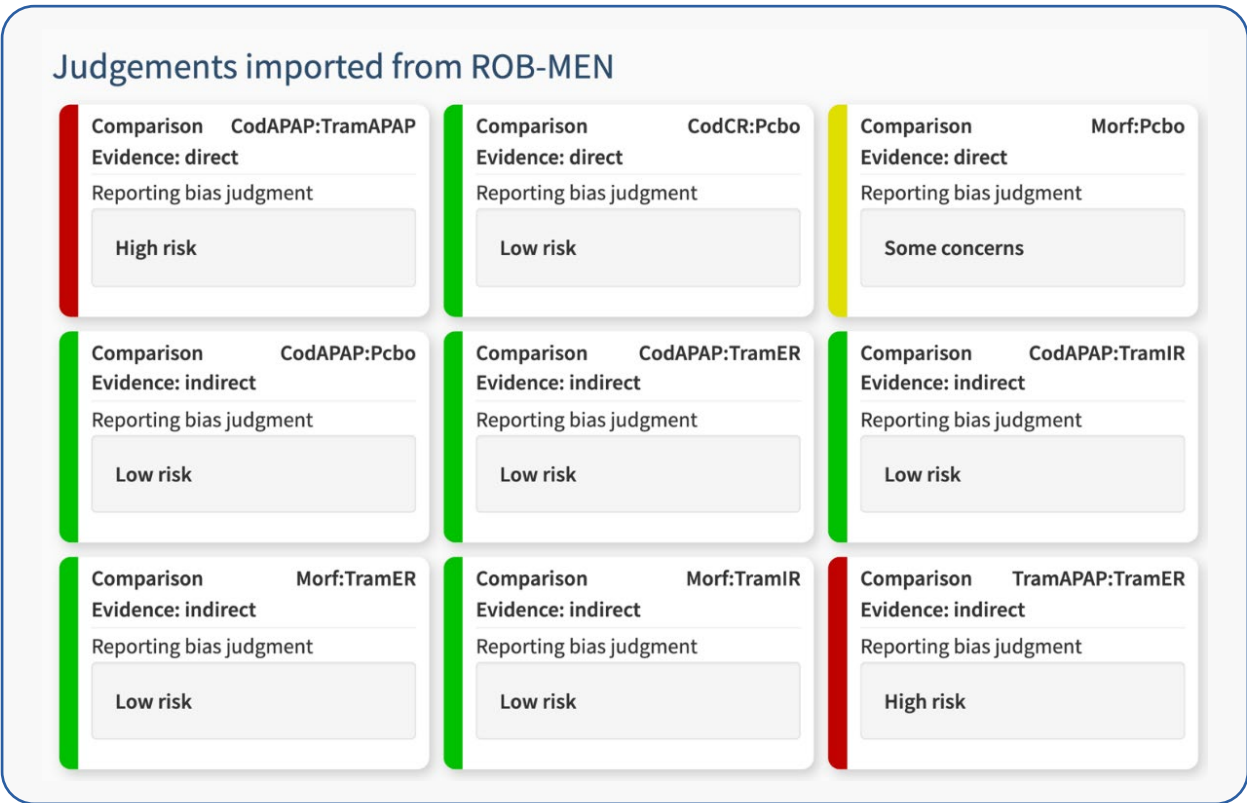
Figura K8 - Visualização da página inicial de julgamento do domínio ‘viés de relato’ para *upload* de resultados do ROB-MEN



Fonte: elaborada no CINeMA em 2023 (2).

O **Apêndice J** apresenta um tutorial completo para utilizar a ferramenta e exportar a tabela ROB-MEN para o CINeMA. No entanto, é importante ressaltar que até este momento, há um erro na planilha exportada. A coluna com o nome “overall Rob” deve ser modificada para “final” a fim de que seja importada corretamente. A visualização da importação do julgamento ROB-MEN no CINeMA é ilustrada na **Figura K9**.

Figura K9 - Visualização da importação do julgamento ROB-MEN para o CINeMA de algumas comparações



Fonte: elaborada no CINeMA em 2023 (2).

Domínio 3: Evidência indireta

As comparações incluídas na rede para cada desfecho de interesse serão julgadas de acordo com o impacto da evidência indireta, podendo ser classificadas como ‘grandes preocupações’, ‘algumas preocupações’ e ‘sem preocupações’ (1, 2). Assim como na avaliação do domínio risco de viés, o resultado que for julgado como ‘grandes preocupações’ para evidência indireta deverá estar apresentado na planilha importada no CINeMA como ‘3’ ou ‘H’ na coluna ‘*indirectness*’, ao passo que quando for julgado como ‘algumas preocupações’, deve ser identificado como ‘2’ ou ‘M’, e quando for julgado como ‘sem preocupações’, deve ser identificado como ‘1’ ou ‘L’ (1, 2). Os avaliadores também precisam optar por classificar as comparações como: ‘evidência indireta majoritária’ (*‘Majority indirectness’*), ‘evidência indireta média’ (*‘Average indirectness’*) ou ‘evidência indireta mais alta’ (*‘Highest indirectness’*).

Para avaliar esse domínio na meta-análise em rede, os pesquisadores julgarão o quanto cada estudo incluído na rede está alinhado com a pergunta de pesquisa, ou seja, se a população do estudo, as intervenções, os desfechos avaliados e local do estudo são representativos em relação aos critérios definidos na pergunta de pesquisa. Somente as características que podem influenciar a estimativa de efeito de uma intervenção (ou seja, variáveis modificadoras de efeito) devem ser consideradas para o julgamento deste domínio (1). Além disso, o domínio de evidência indireta também engloba a avaliação da transitividade na meta-análise em rede (1), que também foi abordada no **Apêndice C**, desta diretriz.

No exemplo anterior da revisão sistemática que comparou diferentes opioides entre si e placebo para o desfecho ‘redução da dor’ em pessoas com dor crônica, a evidência indireta foi classificada como ‘evidência indireta majoritária’ (*‘Majority indirectness’*) (**Figura K10**). Como pode ser observado na figura, em algumas comparações a certeza da evidência para esse domínio foi reduzida em dois níveis, por julgar-se que havia diferenças importantes nas características da população e na posologia das intervenções entre os estudos incluídos.

Figura K10 - Exemplo da avaliação do domínio evidência indireta de algumas comparações para análise da certeza da evidência no CINeMA

Comparison CodAPAP:TramAPAP Evidence: mixed Majority: Major concerns Average: Major concerns Highest: Major concerns NMA judgment Major concerns ▼	Comparison CodCR:Pcbo Evidence: mixed Majority: No concerns Average: No concerns Highest: Major concerns NMA judgment No concerns ▼	Comparison Morf:Pcbo Evidence: mixed Majority: No concerns Average: No concerns Highest: Major concerns NMA judgment No concerns ▼
Comparison CodAPAP:Pcbo Evidence: indirect Majority: Major concerns Average: Major concerns Highest: Major concerns NMA judgment Major concerns ▼	Comparison CodAPAP:TramER Evidence: indirect Majority: Major concerns Average: Major concerns Highest: Major concerns NMA judgment Major concerns ▼	Comparison CodAPAP:TramIR Evidence: indirect Majority: Major concerns Average: Major concerns Highest: Major concerns NMA judgment Major concerns ▼
Comparison Morf:TramER Evidence: indirect Majority: Major concerns Average: Some concerns Highest: Major concerns NMA judgment Major concerns ▼	Comparison Morf:TramIR Evidence: indirect Majority: No concerns Average: Some concerns Highest: Major concerns NMA judgment No concerns ▼	Comparison TramAPAP:TramER Evidence: indirect Majority: Major concerns Average: Major concerns Highest: Major concerns NMA judgment Major concerns ▼

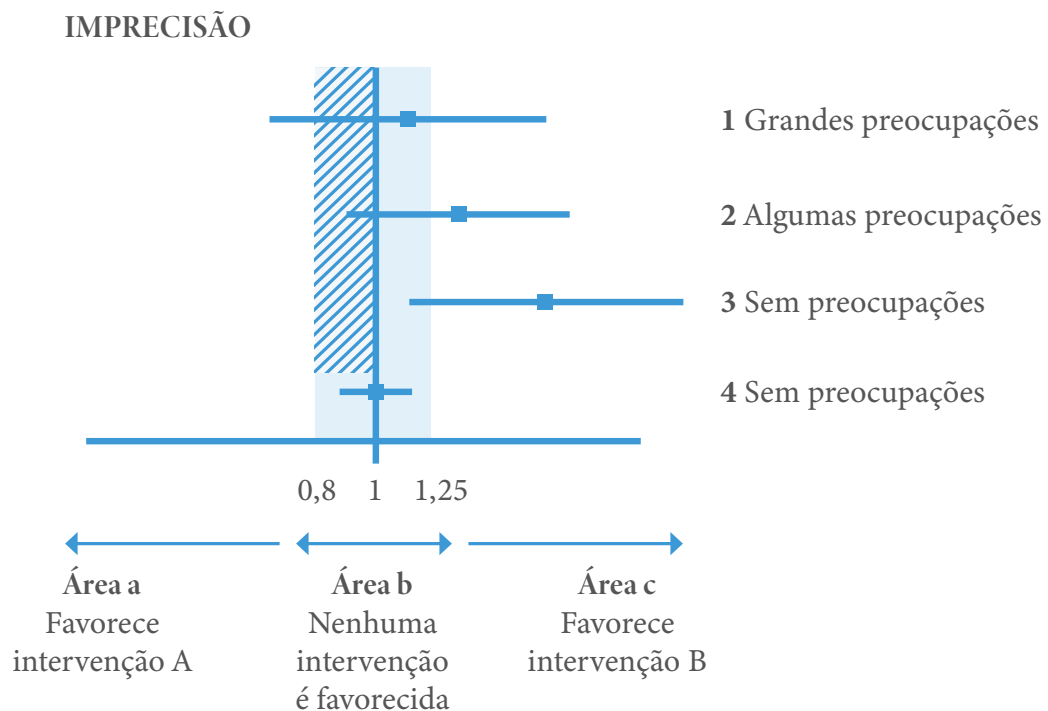
Fonte: elaborada no CINeMA em 2023 (2).

Domínio 4: Imprecisão

Para julgar o domínio imprecisão, no CINeMA, os pesquisadores devem definir um tamanho de efeito clinicamente importante ou relevante (chamaremos de limiar de significância) na escala da medida de efeito selecionada. O ideal é que os pesquisadores utilizem limiares validados, ou se baseiem em estudos prévios ou, em último caso, na opinião de especialistas. Esse mesmo limiar também será utilizado para avaliar os domínios heterogeneidade e incoerência. Baseando-se nesse limiar, o CINeMA julgará a imprecisão com base na amplitude dos intervalos de confiança, que podem incluir valores que levam a diferentes conclusões clínicas (como benefício ou dano) (1, 2).

Para desfechos dicotômicos, quando não é possível definir esse limiar de significância, o CINeMA sugere que seja utilizado o limiar de 0,8 a 1,25. Valores de IC 95% que estejam dentro dessa faixa ou que favoreçam exclusivamente um dos dois tratamentos são considerados como ‘sem preocupações’. Valores que apresentam um dos limites do IC 95% (superior ou inferior) dentro dessa faixa e outro fora cruzando a linha de efeito nulo (RR, OR, HR com valor igual a 1; DM e DMP com valor igual a 0), apresentam ‘algumas preocupações’. Valores que ultrapassam essa faixa, indo além do limite inferior e do limite superior do IC 95%, são classificados como ‘grandes preocupações’ (1, 2). A **Figura K11** ilustra essa interpretação para cada intervalo de confiança no caso de desfechos dicotômicos.

Figura K11 - Avaliação da imprecisão conforme resultados de estimativas das comparações, conforme o CINeMA

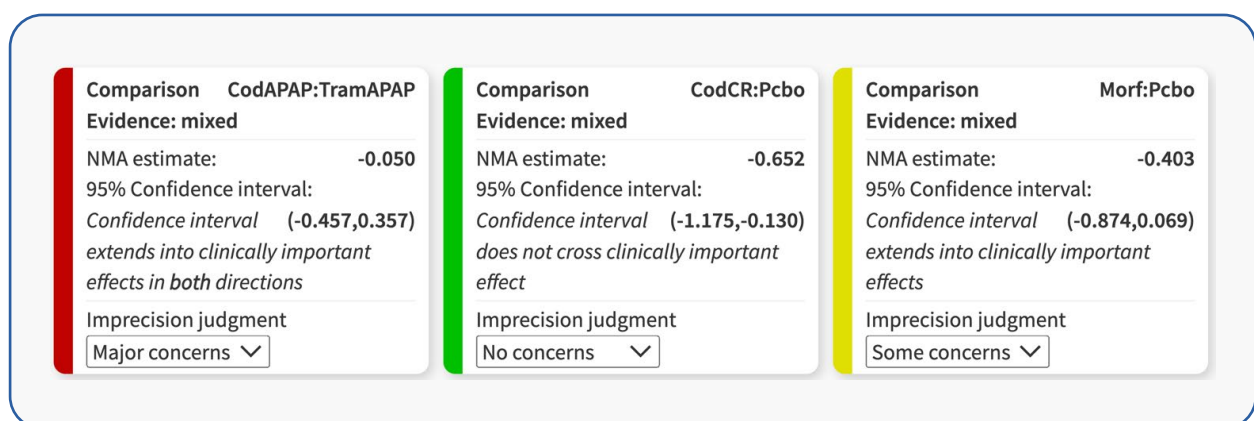


Fonte: adaptada de Papakonstantinou *et al.* (p.8) (2).

Notas: A faixa azul central define um limiar que varia entre 0,8 e 1,25 para desfechos dicotômicos (OR, RR, HR). O intervalo sombreado representa o intervalo entre o efeito nulo e o tamanho clinicamente relevante do efeito. As linhas horizontais azuis indicam os intervalos de confiança dos efeitos relativos do tratamento na meta-análise em rede.

Quando desfechos contínuos são avaliados, é sempre necessário definir o limiar de significância — baseado em limiares previamente validados, estudos prévios ou opinião de especialistas —, pois o CINeMA não sugere um limiar padrão como nos desfechos dicotômicos na ausência desses outros critérios (1, 2). Para a análise da imprecisão do desfecho ‘dor’ em pacientes com dor crônica, foi necessário consultar a literatura e especialistas. A medida sumária utilizada foi a diferença de média padronizada, uma vez que as estimativas de dor foram obtidas por meio de diferentes escalas (Likert, EVA etc.). Uma diferença média padronizada da dor de 0,15 unidades de desvios-padrão foi considerada como limiar de significância para essa população. Por meio do limiar de significância estabelecido, obteve-se o resultado apresentado na **Figura K12**. Ao analisar os resultados, pode-se observar que a comparação CodAPAP:TramAPAP (DMP = -0,050; IC 95%: -0,457 a 0,357) foi classificada como ‘grandes preocupações’ para imprecisão, pois o intervalo de confiança excede o limiar de significância em ambas as direções e cruza a linha de efeito nulo (DMP = 0). Já na comparação Morf:Pcbo (DMP = -0,403; IC 95%: -0,874 a 0,069), nota-se que o limite inferior do IC excede o limiar de significância, no entanto, o IC superior está abaixo do limiar. Porém, independentemente disso, o IC 95% cruza a linha de efeito nulo, por isso foi graduado como ‘algumas preocupações’. Por fim, na comparação CodCR:Pcbo (DMP = -0,652; IC 95%: -1,175 a -0,130), tanto a estimativa pontual quanto o limite inferior do IC 95% excluem o limiar de significância. Apesar de o limite superior do IC 95% incluir o limiar de significância clínica, a comparação foi classificada como ‘sem preocupações’, pois o IC 95% não cruza a linha de efeito nulo.

Figura K12 - Análise do domínio imprecisão para o julgamento da certeza da evidência no CINeMA para o desfecho ‘dor’ (desfecho contínuo)



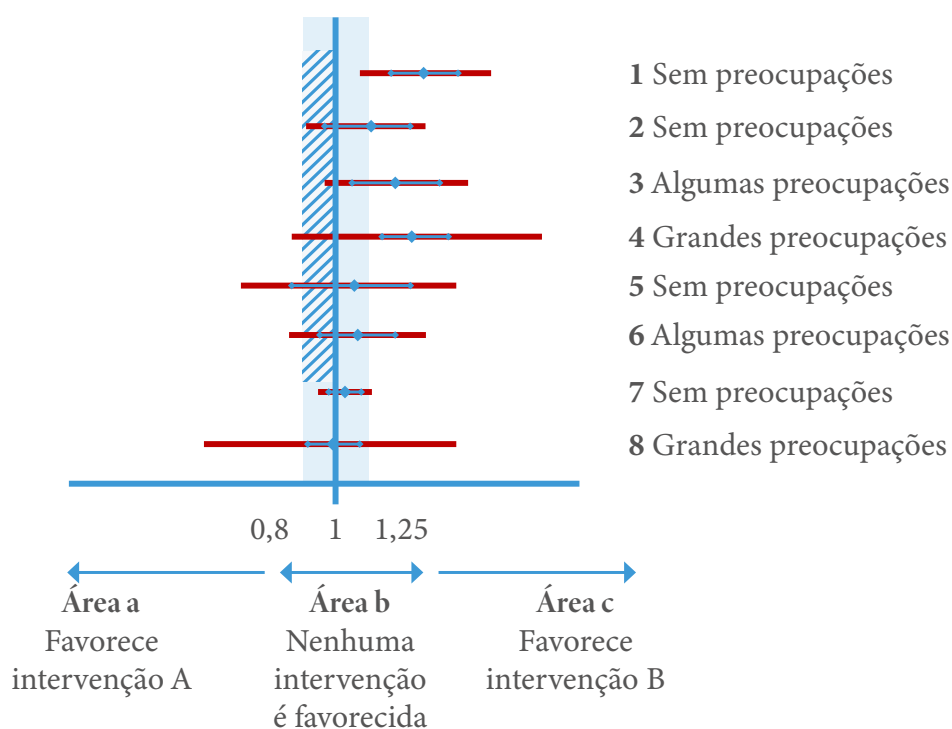
Fonte: elaborada no CINeMA em 2023 (2).

Domínio 5: Heterogeneidade

A avaliação do domínio heterogeneidade leva em conta a variabilidade das estimativas de efeitos (além do que esperado ao acaso) em relação ao tamanho clinicamente importante do efeito e esse julgamento é baseado em um limiar de significância, assim como na análise do domínio imprecisão (1, 2). Para julgar a heterogeneidade de cada resultado da meta-análise em rede, o CINeMA considera a concordância entre os intervalos de confiança e predição (ou preditivos). Os intervalos de predição fornecem uma faixa dentro da qual estará o verdadeiro efeito de um novo estudo com características semelhantes aos estudos atuais (9). O domínio deve ser avaliado considerando a interpretação dos intervalos de confiança e a predição em relação ao efeito nulo e ao limiar de significância previamente estabelecido (1, 2), conforme ilustrado na **Figura K13**.

Figura K13 - Avaliação da heterogeneidade, conforme o CINeMA

HETEROGENEIDADE



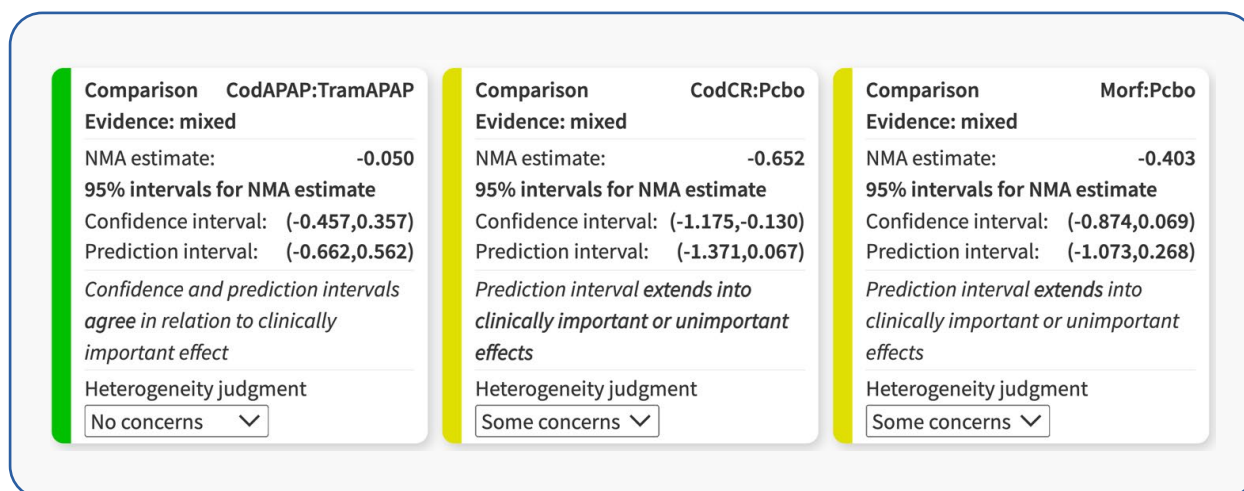
Fonte: adaptada de Papakonstantinou *et al.* (p.8) (2).

Notas: A faixa azul central define um limiar que varia entre 0,8 e 1,25 para desfechos dicotômicos (OR, RR, HR). O intervalo sombreado representa o intervalo entre o efeito nulo e o tamanho clinicamente importante do efeito. As linhas horizontais azuis indicam os intervalos de confiança e as linhas vermelhas representam os intervalos preditivos dos efeitos relativos do tratamento na meta-análise em rede.

No caso de desfechos contínuos, na avaliação do domínio heterogeneidade para as comparações entre as intervenções de interesse para o desfecho ‘redução de dor’, por qualquer escala, em pessoas com dor crônica, definiu-se um limiar de significância de 0,15 pontos na escala de dor, obtendo o julgamento do CINeMA de acordo com a **Figura K14**.

No julgamento do CINeMA, em relação à heterogeneidade para as comparações avaliadas, pode-se notar que a comparação CodCR:Pcbo (DMP = -0,652; IC 95% -1,175 a -0,130; intervalo de predição de -1,371 a 0,067) foi classificada como ‘algumas preocupações’ para heterogeneidade, pois, apesar de os limites superiores do IC 95% e do intervalo de predição incluírem o limiar de significância, apenas o limite superior do intervalo de predição cruza a linha de efeito nulo. Em relação à comparação CodAPAP:TramAPAP (DMP = -0,050; IC 95% -0,457 a 0,357; intervalo de predição: -0,662 a 0,562), os intervalos de confiança e preditivo concordam em relação à significância clínica (sendo que os dois ultrapassam o limiar de significância clínica para ambos os lados) e, por isso, foi julgada como ‘sem preocupações’ para heterogeneidade.

Figura K14 - Análise do domínio heterogeneidade para o julgamento da certeza da evidência no CINeMA para o desfecho ‘dor’



Fonte: elaborada no CINeMA em 2023 (2).

Domínio 6: Incoerência

Como visto no **Apêndice C** desta diretriz, a incoerência refere-se à discordância entre as evidências diretas e indiretas (ou entre diferentes fontes de evidência indireta), também chamada de inconsistência na literatura (2). Da mesma maneira que para os domínios imprecisão e heterogeneidade, a incoerência é julgada a partir de um limiar de significância clínica previamente estabelecido, e o mesmo limiar deve ser aplicado para os três domínios.

O CINeMA analisa e apresenta os resultados em relação à incoerência por meio de dois testes:

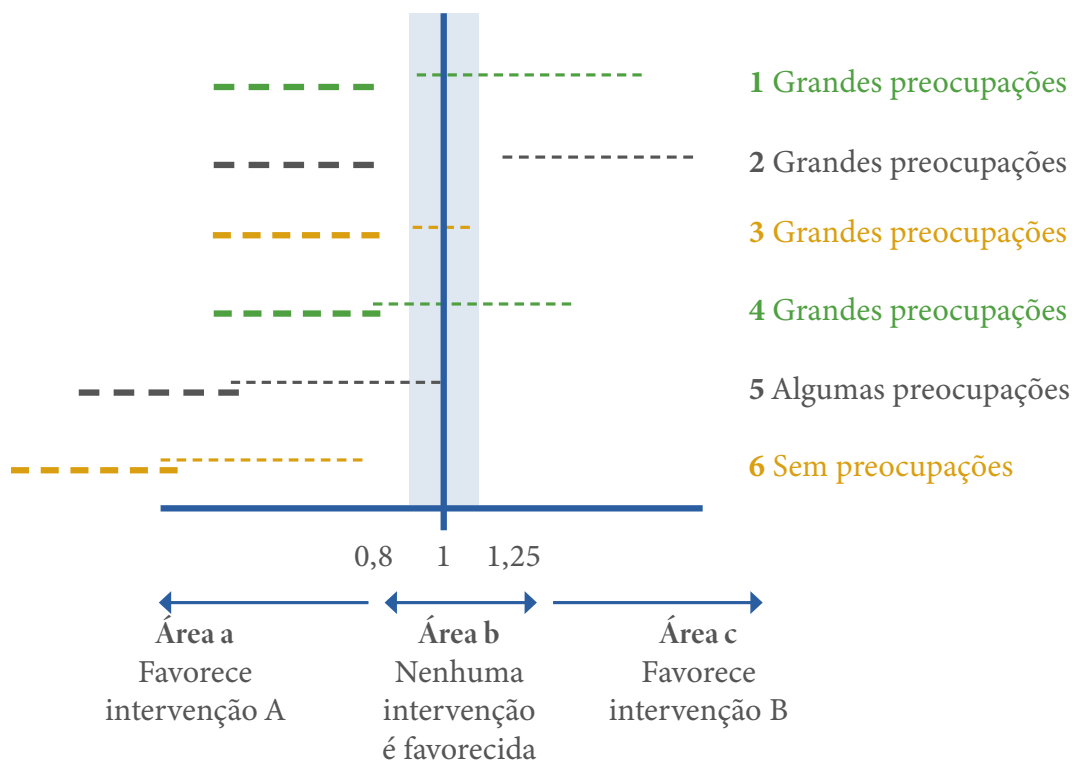
1. Teste de interação de desenho por tratamento, considerado um método para avaliar a incoerência global (10, 11), cujo resultado inclui a medida do X^2 , dos graus de liberdade e do valor-p.
2. Teste SIDE, que é um método para avaliar a incoerência local, no qual as evidências indiretas são separadas das diretas (12), cujo resultado inclui a estimativa do efeito da meta-análise em rede, o efeito direto, o efeito indireto, a medida de sua concordância e o respectivo valor-p.

As regras utilizadas para produzir julgamentos automáticos são as seguintes (1, 2):

1. O julgamento ‘sem preocupações’ é atribuído às estimativas de efeito com base em evidências diretas e indiretas e com um valor-p de teste SIDE $> 0,10$.
2. Para atribuir julgamentos a estimativas de efeito com evidências diretas e indiretas e com um valor-p de teste SIDE $< 0,10$, as áreas a, b e c são definidas conforme ilustrado na **Figura K15**. Os intervalos de confiança para as evidências diretas e indiretas são então comparados com essas áreas, e a incoerência é avaliada de acordo com: nenhuma área em comum — ‘grandes preocupações’; uma área comum — ‘grandes preocupações’; duas áreas em comum — ‘algumas preocupações’; e três áreas em comum — ‘sem preocupações’.
3. As estimativas de efeito baseadas apenas em evidências diretas ou indiretas recebem um julgamento determinado pelo valor-p do teste de interação de desenho por tratamento: se o valor-p for menor que 0,05, ‘grandes preocupações’; se estiver entre 0,05 e 0,10, ‘algumas preocupações’; e caso o valor-p seja maior que 0,10, ‘sem preocupações’. Se o teste de interação desenho-por-tratamento não for estimável (porque a rede não tem nenhum *loop* fechado de evidência), ‘grandes preocupações’ são atribuídas a todas as comparações.

Figura K15 - Critérios para a interpretação e julgamento da incoerência por meio do CINeMA

INCOERÊNCIA

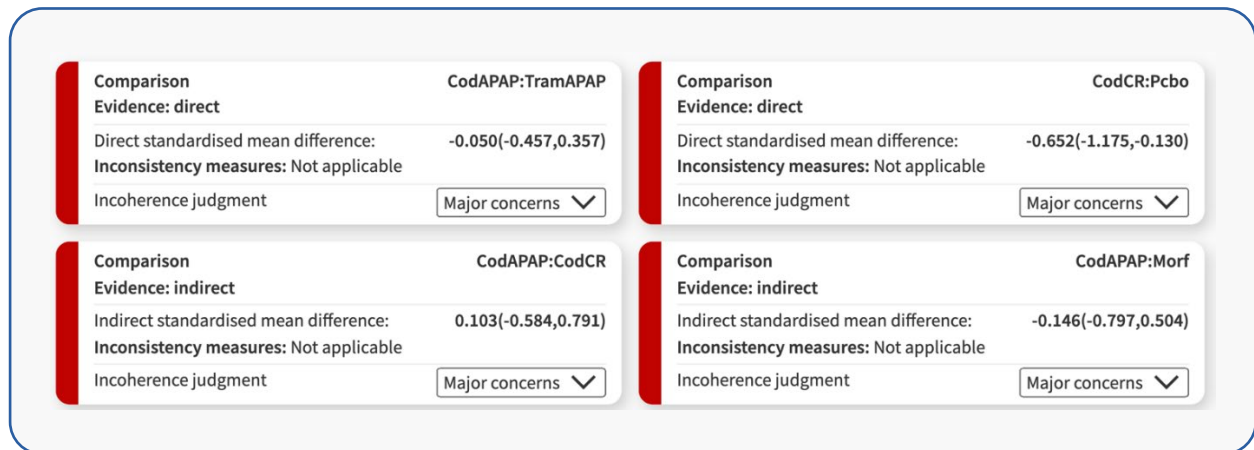


Fonte: adaptada de Papakonstantinou *et al.* (p.8) (2).

Notas: A faixa azul central define um limiar que varia entre 0,8 e 1,25 para desfechos dicotômicos (OR, RR, HR). As linhas pontilhadas representam os intervalos de confiança da comparação direta e os tracejados os intervalos de confiança da comparação indireta para duas intervenções.

Considerando o exemplo de análise da certeza da evidência, para a avaliação do domínio incoerência para as comparações de interesse para o desfecho ‘redução de dor’, por qualquer escala, em pessoas com dor crônica, foi utilizado o mesmo limiar de significância clínica de 0,15 desvios-padrão, para redução ou aumento da dor. Na parte superior da página de resultados para a incoerência, o CINeMA retorna a seguinte informação: “*Global test based on a random-effects design-by-treatment interaction model, X² statistic: 0.000 (0 degrees of freedom), P value: NA*”. Diante disso, pode-se interpretar que os resultados de julgamento para a incoerência, de acordo com o CINeMA, para o desfecho contínuo ‘dor’, enquadraram-se na situação ‘3’ exposta anteriormente: Se o teste de interação desenho-por-tratamento não for estimável, todas as comparações são julgadas como ‘grandes preocupações’ (1, 2), conforme ilustrado na Figura K16.

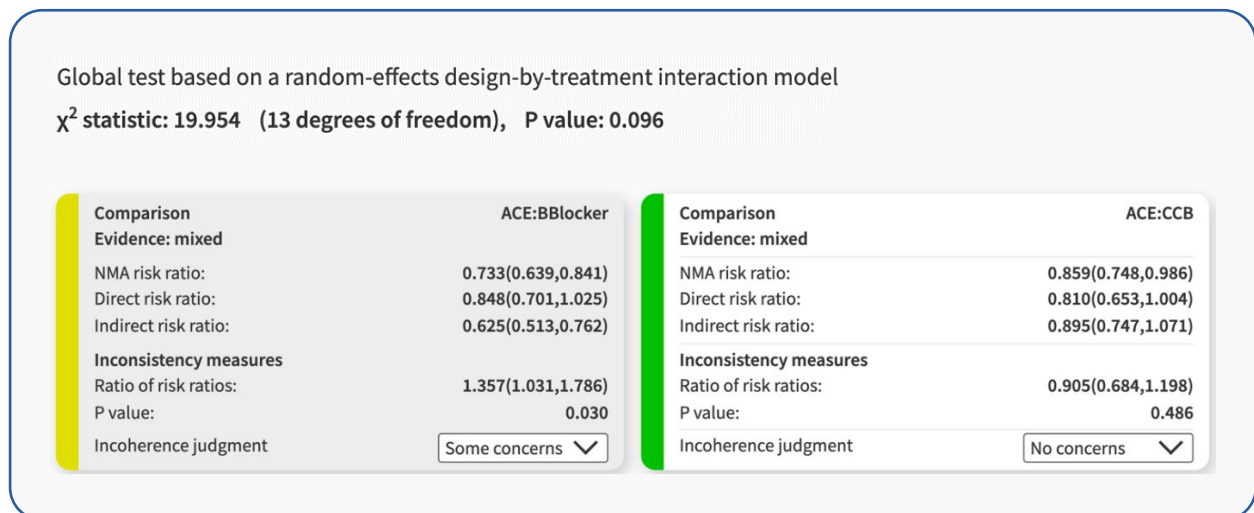
Figura K16 - Análise do domínio incoerência para avaliação da certeza da evidência no CINeMA, para o desfecho 'dor'



Fonte: elaborada no CINeMA em 2023 (2).

Ao avaliar o modelo fornecido pelo próprio CINeMA (diabetes.csv), é possível explorar melhor outras possibilidades de interpretação da coerência (Figura K17).

Figura K17 - Análise do domínio incoerência utilizando o banco de dados (diabetes.csv) disponibilizado pelo CINeMA



Fonte: elaborada no CINeMA em 2023 (2).

Seguindo a ordem de avaliação dos critérios, nota-se que o valor-p do teste SIDE (valor-p = 0,096) foi menor que 0,10. Dessa forma, deve-se avaliar a sobreposição das áreas de estimativas diretas e indiretas. Além disso, o valor-p do teste de interação de desenho por tratamento foi > 0,05 para todas as comparações; assim, foi descartado o julgamento 'grandes preocupações'.

Considerando que foi definido como clinicamente significativo o RR de 0,90 (10% de redução de risco), o próprio CINeMA configurará que estimativas de efeito relativo abaixo de 0,90 e acima de 1,10 são consideradas clinicamente importantes. Ao analisar o exemplo da comparação entre ACE:BBlocker, o julgamento para o domínio incoerência será considerado ‘algumas preocupações’ por dois motivos: 1) o limite superior do IC 95% da evidência direta não ultrapassa 1,100, porém o limite inferior do IC 95% ultrapassa 0,900; 2) todo o IC 95% da evidência indireta está abaixo de 0,900, com apenas pouca sobreposição entre as estimativas diretas e indiretas (1, 2).

Em relação à comparação ACE:CCB, há importante sobreposição entre os IC 95% das estimativas diretas e indiretas e, por isso, o julgamento para o domínio incoerência é ‘sem preocupações’.

Julgamento geral da certeza da evidência

Após finalizar a avaliação de todos os domínios da certeza da evidência, o CINeMA gerará, automaticamente, uma planilha com o sumário dos julgamentos para cada comparação de tratamento. O julgamento geral da certeza da evidência será apresentado inicialmente como alta confiança. Cabe ao pesquisador julgar os resultados e atribuir um julgamento global. Por exemplo: 1) se todos os domínios foram julgados como ‘sem preocupações’ e ‘baixo risco’ (viés de relato), então a certeza da evidência, para aquela comparação, será julgada como alta; 2) se há apenas um domínio julgado como ‘algumas preocupações’, e os demais ‘sem preocupações e baixo risco (viés de relato)’, então a certeza da evidência será moderada; 3) se existe mais de um domínio com julgamento atribuído como ‘algumas preocupações’ ou apenas um domínio julgado como ‘grandes preocupações’, e os demais ‘sem preocupações’ e ‘baixo risco’ (viés de relato), tem-se uma evidência de baixa confiança; 4) se há mais de um julgamento classificado como ‘grandes preocupações’ ou combinação de julgamentos como ‘grandes preocupações’ e ‘algumas preocupações’, a evidência será de muito baixa confiança (1).

No exemplo de avaliação da certeza da evidência para as comparações de interesse para o desfecho ‘redução de dor’ em pessoas com dor crônica, após análise de cada domínio, o CINeMA gerou os julgamentos finais da certeza da evidência automáticas de acordo com a **Figura K18**.

Figura K18 - Classificação final da certeza da evidência gerada automaticamente pelo CINeMA para o desfecho ‘redução de dor’

Comparison	Number of Studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reason(s) for downgrading
Mixed evidence									
CodAPAP vs TramAPAP	1	Major concerns	High risk	Major concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Reporting bias Indirectness Imprecision Incoherence
CodCR vs Pcbo	1	Major concerns	Low risk	No concerns	No concerns	Some concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Heterogeneity Incoherence
Morf vs Pcbo	1	Major concerns	Some concerns	No concerns	Some concerns	Some concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Reporting bias Imprecision Heterogeneity Incoherence
Pcbo vs TramAPAP	5	Some concerns	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Reporting bias Indirectness Incoherence
Pcbo vs TramER	6	Some concerns	Low risk	Major concerns	No concerns	Some concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Heterogeneity Incoherence
Pcbo vs TramIR	2	Major concerns	Low risk	Major concerns	No concerns	Some concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Heterogeneity Incoherence
Indirect evidence									
CodAPAP vs CodCR	--	Major concerns	Low risk	Major concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Imprecision Incoherence
CodAPAP vs Morf	--	Major concerns	Low risk	Major concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Imprecision Incoherence
CodAPAP vs Pcbo	--	Major concerns	Low risk	Major concerns	No concerns	Some concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Heterogeneity Incoherence
CodAPAP vs TramER	--	Major concerns	Low risk	Major concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Imprecision Incoherence
CodAPAP vs TramIR	--	Major concerns	Low risk	Major concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Imprecision Incoherence
CodCR vs Morf	--	Major concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Imprecision Incoherence
CodCR vs TramAPAP	--	Major concerns	High risk	No concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Reporting bias Imprecision Incoherence
CodCR vs TramER	--	Major concerns	Low risk	Major concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Imprecision Incoherence
CodCR vs TramIR	--	Major concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Imprecision Incoherence
CodCR vs TramER	--	Major concerns	Low risk	Major concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Imprecision Incoherence
CodCR vs TramIR	--	Major concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Imprecision Incoherence
Morf vs TramAPAP	--	Major concerns	High risk	No concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Reporting bias Imprecision Incoherence
Morf vs TramER	--	Major concerns	Low risk	Major concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Imprecision Incoherence
Morf vs TramIR	--	Major concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Imprecision Incoherence
TramAPAP vs TramER	--	Some concerns	High risk	Major concerns	Some concerns	Some concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Reporting bias Indirectness Imprecision Heterogeneity Incoherence
TramAPAP vs TramIR	--	Some concerns	High risk	Major concerns	Major concerns	No concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Reporting bias Indirectness Imprecision Incoherence
TramER vs TramIR	--	Some concerns	Low risk	Major concerns	Some concerns	Some concerns	Major concerns	Very low	Within-study bias Indirectness Imprecision Heterogeneity Incoherence

Fonte: elaborada no CINeMA em 2023 (2).

REFERÊNCIAS

1. NIKOLAKOPOULOU, A. *et al.* CINeMA: an approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. **PLOS Medicine**, São Francisco, v. 17, n. 4, p. e1003082, 2020.
2. PAPAKONSTANTINO, T. *et al.* CINeMA: software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. **Campbell Systematic Reviews**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. e1080, 2020.
3. DICKERSIN, K.; CHALMERS, I. Recognizing, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the WHO. **Journal of the Royal Society of Medicine**, Reino Unido, v. 104, n. 12, p. 532-538, 2011.
4. STERN, J. M.; SIMES, R. J. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. **BMJ – British Medical Journal**, Reino Unido, v. 315, n. 7109, p. 640-645, 1997.
5. MAVRIDIS, D.; SUTTON, A.; CIPRIANI, A.; SALANTI, G. A fully Bayesian application of the Copas selection model for publication bias extended to network meta-analysis. **Statistics in Medicine**, Reino Unido, v. 32, n. 1, p. 51-66, 2013.
6. MAVRIDIS, D.; WELTON, N. J.; SUTTON, A.; SALANTI, G. A selection model for accounting for publication bias in a full network meta-analysis. **Statistics in Medicine**, Reino Unido, v. 33, n. 30, p. 5399-5412, 2014.
7. CHAIMANI, A.; SALANTI, G. Using network meta-analysis to evaluate the existence of small-study effects in a network of interventions. **Research Synthesis Methods**, Reino Unido, v. 3, n. 2, p. 161-176, 2012.
8. CHIOCCIA, V. *et al.* ROB-MEN: a tool to assess risk of bias due to missing evidence in network meta-analysis. **BMC Medicine**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 304, 2021.
9. RILEY, R. D.; HIGGINS, J. P.; DEEKS, J. J. Interpretation of random effects meta-analyses. **BMJ – British Medical Journal**, Reino Unido, v. 342, d549, 2011.
10. HIGGINS, J. P.; JACKSON, D.; BARRETT, J. K.; LU, G.; ADES, A. E.; WHITE, I. R. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. **Research Synthesis Methods**, Reino Unido, v. 3, n. 2, p. 98-110, 2012.

11. WHITE, I. R.; BARRETT, J. K.; JACKSON, D.; HIGGINS, J. P. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: model estimation using multivariate meta-regression. **Research Synthesis Methods**, Reino Unido, v. 3, n. 2, p. 111-125, 2012.
12. DIAS, S.; WELTON, N. J.; CALDWELL, D. M.; ADES, A. E. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. **Statistics in Medicine**, [s. l.], v. 29, n. 7-8, p. 932-944, 2010.

AGRADECIMENTOS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde — DGITIS

Aíla Coelho do Carmo (CGATS/DGITS/SECTICS)

Ávila Teixeira Vidal (CGGTS/DGITS/SECTICS)

Daniel da Silva Pereira Curado (CGATS/DGITS/SECTICS)

Eduardo Freire de Oliveira (CGATS/DGITS/SECTICS)

Fernanda d'Athayde Rodrigues (CGATS/DGITS/SECTICS)

Jessica Yumi Matuoka (CGATS/DGITS/SECTICS)

Laís da Silva Barbosa (CGGTS/DGITS/SECTICS)

Marta da Cunha Lobo Souto Maior (CGPCDT/DGITS/SECTICS)

Nathália Siqueira Sardinha da Costa (CGATS/DGITS/SECTICS)

Priscila Gebrim Louly (CGATS/DGITS/SECTICS)

Stéfani Sousa Borges (CGATS/DGITS/SECTICS)

Wallace Breno Barbosa (CGATS/DGITS/SECTICS)

Membros de NATS/REBRATS:

Antonio Pazin Filho (NATS-HCFMRP-USP)

Carmen Nila Phang Romero Casas (FIOCRUZ)

Cristina Nunes Vitor de Araújo (NATS-HUPES/UFBA/EBSERH)

Édima de Souza Mattos (UNOESTE/APEC)

Eric Luiz Domingos (NATS-UFPR)

Fábio Augusto Rodrigues Gonçalves (NATS HC/FMUSP)

Fernanda Stumpf Tonin (NATS-UFPR)

Irene Tomoko Nakano (NATS-CHC-UFPR/EBSERH)

Isabel Cristina de Almeida Santiago (INCA)

Joelcio Francisco Abbade (NATS UNESP/FUNDUNESP)

Kátia Elizabete Galdino (NUTES/UEPB)

Luciana Haddad (NATS HC/FMUSP)

Participantes da Oficina de Capacitação das diretrizes Metodológicas de Revisão Sistemática com Meta-análise em rede:

Aíla Coelho do Carmo (CGATS/DGITS/SECTICS)
Aline do Nascimento (CMTS/ DGITS/SECTICS)
Cristina Nunes Vitor de Araújo (NATS-HUPES/UFBA/EBSERH)
Édima de Souza Mattos (UNOESTE/APEC)
Eric Luiz Domingos (NATS-UFPR)
Fábio Augusto Rodrigues Gonçalves (NATS HC/FMUSP)
Fernanda Stumpf Tonin (NATS-UFPR)
Flávia de Oliveira Motta Maia (UNICAMP/FUNCAMP)
Gláucia Teles Araujo (CGPCDT/DGITS/SECTICS)
Henry Dan Kiyomoto (CGATS/DGITS/SECTICS)
Irene Tomoko Nakano (NATS-CHC-UFPR/EBSERH)
Isabel Cristina de Almeida Santiago (INCA/CEPESC)
Jessica Matuoka (CGATS/DGITS/SECTICS)
Joelcio Francisco Abbade (NATS-UNESP/FUNDUNESP)
Kátia Elizabete Galdino (NUTES/UEPB)
Klébya Hellen Dantas de Oliveira (CGPCDT/DGITS/SECTICS)
Laís da Silva Barbosa (CGGTS/DGITS/SECTICS)
Luciana de Sousa Santos Costa (NATS HU-UFJF/EBSERH)
Lyon Richardson da Silva Nascimento (NATS HU-UFPI/EBSERH)
Marcela Medeiros de Freitas (CGGTS/DGITS/SECTICS)
Maria Luísa Magalhães (CGGTS/DGITS/SECTICS)
Mariana del Grossi Moura (NATS-Uniso)
Mônica Cristiane Rodrigues (NATS-UNIFESP)
Monica Vinhas de Souza (NUTES-UEPB)
Nicole Freitas de Mello (CGPCDT/DGITS/SECTICS)
Priscilla Perez da Silva Pereira (NATS/RO)
Renata Diniz (INC/FUNDACOR)
Rosângela Maria Gomes (CGPCDT/DGITS/SECTICS)
Sarah Nascimento Silva (FIOCRUZ/IRR-MG)
Vitor Nascimento de Carvalho Pinto (NATS-HULW-UFPB/EBSERH)

Conte-nos o que pensa sobre esta publicação. [Clique aqui](#) e responda a pesquisa.

