

META-ANÁLISE EM REDE: UMA ABORDAGEM PRÁTICA

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

MARIANA CHAVES SIMONETI

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES



2026

Organizadores

Rita de Cássia Silva de Oliveira

Mariana Chaves Simoneti

Victor Augusto de Alencar Menezes

META-ANÁLISE EM REDE

UMA ABORDAGEM PRÁTICA

1ª EDIÇÃO



SÃO LUÍS - 2026



EDITORA NOVUS

SÃO LUÍS - MA - 2026



WWW.EDITORANOVUS.COM.BR



EDITORANOVUS@GMAIL.COM

Diagramação e Edição

Eduardo Mendonça Pinheiro

Edição de Arte

Pedro Vitor de Oliveira Almeida

Romilson Carneiro Rodrigues

Normalização

José Marcelino Nascimento Veiga Júnior

Conteudista

Autores © 2026

Organizadores

Rita De Cássia Silva de Oliveira

Mariana Chaves Simoneti

Victor Augusto de Alencar Menezes



© 2026 Copyright – Direitos reservados. A Editora Novus é detentora dos direitos autorais relativos à edição, diagramação e ao projeto gráfico da presente obra. Os autores permanecem titulares dos direitos autorais de seus respectivos textos. Esta publicação está licenciada sob a Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0), permitindo a reprodução, o download e o compartilhamento total ou parcial do conteúdo, desde que a fonte seja devidamente citada, com atribuição obrigatória de autoria, e que a obra seja disponibilizada exclusivamente em Acesso Aberto (Open Access). Não é permitida qualquer forma de alteração, adaptação ou modificação do conteúdo, bem como sua disponibilização em plataformas de acesso restrito ou com finalidade comercial.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M587

Meta-análise em rede: uma abordagem prática. / organizadores: Rita de Cássia Silva de Oliveira, Mariana Chaves Simoneti, Victor Augusto de Alencar Menezes. – São Luís: Editora Novus, 2026.

151 f.: il. color. v.1.

Publicação digital (e-book) no formato PDF

ISBN: 978-65-84364-79-0

DOI: 10.29327/5889343

1. Meta-análise em rede. 2. Revisão sistemática. 3. Prática baseada em evidências. 4. Tomada de decisão em saúde. 5. Métodos estatísticos. I. Oliveira, Rita de Cássia Silva de. II. Simoneti, Mariana Chaves. III. Menezes, Victor Augusto de Alencar. IV. Título.

CDU: 001.81:616

Elaborado por José Marcelino Nascimento Veiga Júnior – CRB 13/320

CONSELHO EDITORIAL

Dr^a Anali Linhares Lima
M.Sc. Alan Jefferson Lima de Moraes
Dr. André Leonardo Demaison Medeiros Maia
Dr^a Anna Christina Sanazario de Oliveira
Dr^a Aurea Maria Barbosa de Sousa
Dr^a Camila Pinheiro Nobre
Dr. Claudio Alves Benassi
Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua
Dr^a Claudiene Diniz da Silva
Dr. Diogo Guagliardo Neves
M.Sc. Eduardo Oliveira Pereira
Dr^a Elba Pereira Chaves
Dr. Elmo de Sena Ferreira Junior
M.Sc. Érica Mendonça Pinheiro
Dr. Fabio Antonio da Silva Arruda
M.Sc. Fernanda Tabita Barroso Zeidan
Dr. George Alberto da Silva Dias
Dr^a Gerbeli de Mattos Salgado Mochel
Dr^a Giselle Cutrim de Oliveira Santos
Dr^a Herlane de Olinda Vieira Barros
Dr^a Ivete Furtado Ribeiro Caldas
M.Sc. José Carlos Durans Pinheiro
M.Sc. Josiney Farias de Araújo

M.Sc. Julianno Pizzano Ayoub
Dr. Leonardo França da Silva
M.Sc. Lucianna Serfaty de Holanda
Dr^a Luciara Bilhalva Corrêa
Dr^a Luana Martins Cantanhede
Dr^a Maria Raimunda Chagas Silva
Dr^a Marina Bezerra Figueiredo
Dr^a Michela Costa Batista
Dr. Moisés dos Santos Rocha
Dr^a Priscila Xavier de Araújo
M.Sc. Ramaiany Carneiro Mesquita
M.Sc. Rosany Maria Cunha Aranha
Dr. Saulo José Figueiredo Mendes
Dr^a Samantha Ariadne Alves de Freitas
Dr^a Sandra Imaculada Moreira Neto
M.Sc. Shirley Ribeiro Carvalho
Dr^a Sinara de Fátima Freire dos Santos
M.Sc. Tatiana Mendes Bacellar
Dr^a Thais Roseli Corrêa
Dr^a Thalita Karolline de Queiroz Pereira
M.Sc. Victor Crespo de Oliveira
Dr. Wellinton de Assunção
Dr. William de Jesus Ericeira Mochel Filho

Acesse www.editoranovus.com.br/corpo-editorial-2/ para conhecer os membros do Corpo Editorial

Parecer editorial e avaliação por pares

Os trabalhos que integram esta obra foram submetidos à apreciação do Conselho Editorial da Editora Novus e avaliados por pareceristas externos, por meio do sistema de revisão por pares (peer review), tendo sido considerados aptos para publicação.

Nota editorial: Trata-se de uma produção de caráter independente, na qual os direitos autorais permanecem sob a titularidade de seus respectivos autores. Eventualmente, alguns textos podem apresentar desdobramentos de pesquisas, comunicações ou trabalhos acadêmicos previamente apresentados ou defendidos, cabendo aos autores a observância rigorosa das boas práticas acadêmicas, especialmente no que se refere à prevenção do autoplágio. O conteúdo das obras é de responsabilidade exclusiva dos autores, não refletindo, necessariamente, o posicionamento da Editora Novus, dos organizadores, dos revisores ou dos membros do Conselho Editorial.

Há ouro e abundância de pérolas, mas palavras que
transmitem conhecimento são joia preciosa.

Provérbios 20:15.

AGRADECIMENTOS

Essa segunda obra é dedicada a Deus. A Ele toda Honra, Glória e Louvor! Pois só Ele é digno! A minha família, esposo e filhos, nunca se cansam de me apoiar. Aos meus alunos que me estimulam a aprender, apreender, ensinar, compartilhar, escrever e escrever... Continuo afirmando que, bons professores fazem bons alunos e bons alunos fazem bons professores e continuo agradecendo aos meus alunos a oportunidade de me tornar, cada vez mais, uma boa professora.

Rita de Cássia Silva de Oliveira

PREFÁCIO

Na medicina baseada em evidências, é fundamental não apenas reunir estudos primários de qualidade, mas também compreender como compará-los de forma integrada quando existem múltiplas opções terapêuticas disponíveis. Após a consolidação da revisão sistemática e da meta-análise tradicional como pilares da síntese do conhecimento científico, surge a meta-análise em rede como uma evolução metodológica capaz de ampliar a comparação entre intervenções, mesmo na ausência de estudos diretos entre todas elas. Essa abordagem permite integrar evidências diretas e indiretas, fornecendo estimativas mais abrangentes para apoiar a tomada de decisão em saúde.

Nesta obra técnico-didática digital, destacamos a meta-análise em rede como ferramenta essencial para a produção de evidências robustas, organizadas e clinicamente relevantes. Os capítulos deste material apresentam, de forma estruturada, todas as etapas necessárias para a construção de uma meta-análise em rede, desde a formulação adequada da pergunta de pesquisa, definição de critérios de elegibilidade, estratégias de busca e triagem dos estudos, extração e padronização dos dados, modelagem estatística, avaliação do risco de viés, análise de consistência e interpretação dos resultados, até a aplicação prática em diferentes áreas da saúde. A compreensão desse processo passo a passo possibilita que a compilação dos dados extraídos dos estudos primários seja realizada de forma criteriosa e fidedigna, resultando em um produto científico confiável e alinhado aos princípios da saúde baseada em evidências. Além disso, a obra discute aspectos fundamentais como qualidade da evidência, hierarquização de tratamentos, transparência metodológica e reprodutibilidade, elementos indispensáveis para que os resultados obtidos possam ser interpretados com segurança.

Dessarte, este livro vem como um manual técnico, examinando as diferentes fases do processo de revisão sistemática seguida de meta-análise em rede de forma simples e o mais didática possível, na tentativa de auxiliar educadores, graduandos, pós-graduandos, autores, revisores, editores de periódicos e, principalmente, pesquisadores iniciantes que desejam organizar e integrar seus resultados de busca de maneira mais pragmática diante da vasta literatura disponível sobre os temas que pretendem investigar, facilitando, assim, seu árduo trabalho científico.

Boa leitura!

ORGANIZADORES



Rita de Cássia Silva de Oliveira

Possui graduação em Farmácia-Bioquímica, pelo Centro Universitário do Pará (CESUPA), Mestrado em Ciências Biológicas: Neurociências, pela Universidade Federal do Pará (UFPA). Doutorado em Ciências Farmacêuticas: Toxicologia, pela Universidade de São Paulo (USP) e Pós-doutorado em Educação Médica pela Flórida Christian University - USA (FCU). É professora adjunta na Universidade do Estado do Pará (UEPA). Trabalha com metodologias ativas na graduação médica e é professora no Programa de Pós-Graduação em Ensino em Saúde na Amazônia

(PPGESA). Tem experiência na área de Bioquímica Humana, Bioquímica de Alimentos, Farmacocinética, Farmacodinâmica, Toxicologia, Epidemiologia, Revisão Sistemática e Meta-Análise. É membro da Associação Brasileira de Educação Médica (ABEM). É coordenadora da Liga Acadêmica de Farmacologia Baseada em Evidências (LAFBE). Atualmente vem desenvolvendo estudos na área da educação médica voltada para o ensino de Farmacologia e Ciências Médicas.

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5943934422301906>

Mariana Chaves Simoneti

Discente do curso de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA). Membro da Liga Acadêmica de Farmacologia Baseada em Evidências (LAFBE). Diretora de Ensino e Pesquisa da Liga Acadêmica de Cirurgia Cardiovascular do Pará (LACIC). Acadêmica aspirante do Núcleo Acadêmico do Sindicato dos Médicos do Pará (SINDMEPA). Voluntária da Cruz Vermelha Brasileira – Filial Pará, com atuação em primeiros socorros, atendimentos básicos de emergência e ações comunitárias.



Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/6017117950309670>

ORGANIZADORES



Victor Augusto de Alencar Menezes

Acadêmico de Medicina pela Universidade do Estado do Pará (UEPA). Atualmente, é membro da Liga de Farmacologia Baseada em Evidências (LAFBE) e, além disso, atua como estagiário voluntário do setor de Traumatologia do Hospital Maradei, desenvolvendo atividades no centro cirúrgico, ambulatório e unidade de urgência. É bolsista de Iniciação Científica FAPESPA no projeto desenvolvido em parceria com o Laboratório de Virologia da Universidade Federal do Pará (UFPA). Desempenha atividades de testagem e análise sorológica de ISTs, contribuindo para o processamento de amostras e interpretação de resultados.

Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/9881828820496144>

SUMÁRIO

Capítulo 1 15

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS E A HIERARQUIA DA PESQUISA CLÍNICA

MARIANA CHAVES SIMONETI

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-1**

Capítulo 2 18

O QUE É UMA META-ANÁLISE EM REDE?

MARIANA CHAVES SIMONETI

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-2**

Capítulo 3 23

HISTÓRICO E EVOLUÇÃO DA META-ANÁLISE EM REDE

ANDRÉ SOUZA DE CARVALHO

VANESSA DE CÁSSIA SOUZA FERREIRA

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-3**

Capítulo 4 27

QUANDO E POR QUE UTILIZAR META-ANÁLISE EM REDE

MARIANA CHAVES SIMONETI

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-4**

Capítulo 5 31

FORMULAÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA (PICO E VARIAÇÕES)

LUANA KAORI SAKAGUCHI SAKAMOTO

RAISSA FERREIRA VALLE

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-5**

Capítulo 6 34

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO, BUSCA E TRIAGEM DE ESTUDOS

LUANA KAORI SAKAGUCHI SAKAMOTO

RAISSA FERREIRA VALLE

VITÓRIA CAMPOS CORDEIRO
RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-6**

Capítulo 7 42

EXTRAÇÃO E PADRONIZAÇÃO DOS DADOS

LUIDGI DE SOUZA ARAUJO

LUIGI CHERMONT BERNI

RAISSA FERREIRA VALLE

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-7**

Capítulo 8 45

AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS, QUALIDADE METODOLÓGICA E CERTEZA DA EVIDÊNCIA

MARIANA CHAVES SIMONETI

LETICIA RIBEIRO NUNES

LUIGI CHERMONT BERNI

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-8**

Capítulo 9 51

MODELOS DE META-ANÁLISE: EFEITOS FIXOS E EFEITOS ALEATÓRIOS

LUIDGI DE SOUZA ARAUJO

LUIGI CHERMONT BERNI

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-9**

Capítulo 10..... 55

INFERÊNCIA BAYESIANA X FREQUENTISTA

LUIGI CHERMONT BERNI

MARIANA CHAVES SIMONETI

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-10**

Capítulo 11..... 59

MODELAGEM DA REDE DE EVIDÊNCIAS

LETICIA RIBEIRO NUNES

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-11**

Capítulo 12..... 63

MEDIDAS DE EFEITO E INTERPRETAÇÃO CLÍNICA

FELIPE MORAES COSTA

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

LEONARDO GOUVÊA DE OLIVEIRA

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-12**

Capítulo 13..... 72

META-ANÁLISE EM REDE NO R

LEONARDO GOUVÊA DE OLIVEIRA

MARIANA CHAVES SIMONETI

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-13**

Capítulo 14 81

META-ANÁLISE EM REDE NO STATA E COMPARAÇÃO COM R

LEONARDO GOUVÊA DE OLIVEIRA

LUIGI CHERMONT BERNI

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-14**

Capítulo 15..... 86

META-ANÁLISE EM REDE COM INTERFACES GRÁFICAS CINeMA & RevMan Web

LEONARDO GOUVÊA DE OLIVEIRA

MARIANA CHAVES SIMONETI

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-15**

Capítulo 16..... 91

AValiação DE CONSISTÊNCIA, HETEROGENEIDADE E SENSIBILIDADE

LEONARDO GOUVÊA DE OLIVEIRA

LETICIA RIBEIRO NUNES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-16**

Capítulo 17..... 95

APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS: TABELAS, GRÁFICOS E REDES VISUAIS

LEONARDO GOUVÊA DE OLIVEIRA

LETICIA RIBEIRO NUNES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-17**

Capítulo 18..... 100

LEITURA CRÍTICA DE RESULTADOS DE META-ANÁLISE EM REDE

LUIGI CHERMONT BERNI

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-18**

Capítulo 19.....103

COMO REDIGIR UM ARTIGO CIENTÍFICO COM BASE NO PRISMA-NMA

LUANA KAORI SAKAGUCHI SAKAMOTO

VITÓRIA CAMPOS CORDEIRO

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-19**

Capítulo 20.....112

**APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS EM CONGRESSOS, RELATÓRIOS TÉCNICOS
E ARTIGOS CIENTÍFICOS**

ANDRÉ SOUZA DE CARVALHO

VANESSA DE CÁSSIA SOUZA FERREIRA

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-20**

Capítulo 21..... 122

META-ANÁLISE EM REDE EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

ANDRÉ SOUZA DE CARVALHO

MARIANA CHAVES SIMONETI

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-21**

Capítulo 22.....126

APLICAÇÕES EM DOENÇAS INFECCIOSAS, PSIQUIÁTRICAS E METABÓLICAS

LETICIA RIBEIRO NUNES

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-22**

Capítulo 23130

USO DA META-ANÁLISE EM REDE PARA DECISÕES DE POLÍTICAS PÚBLICAS E PROTOCOLOS CLÍNICOS

ANDRÉ SOUZA DE CARVALHO

VANESSA DE CÁSSIA SOUZA FERREIRA

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-23**

Capítulo 24.....134

MACHINE LEARNING E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

MARIANA CHAVES SIMONETI

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-24**

Capítulo 25137

TRANSPARÊNCIA, REPRODUTIBILIDADE E CIÊNCIA ABERTA

RAISSA FERREIRA VALLE

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-25**

Capítulo 26..... 140

DESAFIOS E TENDÊNCIAS FUTURAS EM META-ANÁLISE EM REDE

MARIANA CHAVES SIMONETI

VANESSA DE CÁSSIA SOUZA FERREIRA

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

 **10.29327/5889343.1-26**



Capítulo 1

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS E A HIERARQUIA DA PESQUISA CLÍNICA

MARIANA CHAVES SIMONETI

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

A Saúde Baseada em Evidências, mais precisamente a Medicina Baseada em Evidências (MBE) fundamenta decisões da prática clínica, com o objetivo de integrar a experiência clínica individual com a melhor evidência externa proveniente de pesquisas sistemáticas e meta-análises. Essa abordagem procura garantir que condutas diagnósticas e terapêuticas sejam orientadas por resultados reprodutíveis e comparáveis, e não apenas pela tradição, intuição, expertise ou autoridade.

A hierarquia das evidências é um dos pilares conceituais da MBE, a qual organiza os diferentes tipos de estudos científicos conforme sua robustez metodológica e potencial de minimizar vieses. Na base da pirâmide de evidências estão relatos de caso e séries de casos, que podem ser estudos observacionais os quais, embora úteis para gerar hipóteses, carecem de controle e comparabilidade. Acima deles estão os estudos transversais e de coorte, que permitem associações mais sólidas entre exposições e desfechos. No topo da pirâmide, encontram-se os ensaios clínicos randomizados (ECRs) e as revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, que realizam a síntese crítica e sistematizada dos resultados de múltiplos estudos. Dentro dessa hierarquia, as revisões sistemáticas com meta-análise ocupam posição de destaque por permitirem a integração quantitativa das evidências primárias, fortalecendo a consistência dos achados científicos.

As meta-análises tradicionais fornecem uma estimativa combinada do efeito de uma intervenção em comparações diretas, ou seja, entre tratamentos testados frente a frente. Contudo, em cenários clínicos complexos, existem múltiplas opções terapêuticas que nunca foram comparadas diretamente. É nesse contexto que surge a meta-análise em rede (network meta-analysis, NMA), a qual

conecta e permite comparações de evidências diretas e indiretas.

O alcance das revisões sistemáticas se torna abrangente com a meta-análise em rede, ao permitir comparações entre três ou mais intervenções, mesmo quando alguns pares não possuem estudos diretos. Por meio de uma rede de conexões entre os tratamentos, é possível estimar a eficácia relativa de cada intervenção e até estabelecer *rankings* probabilísticos que indicam qual tratamento tende a ser o mais efetivo ou seguro.

Esse tipo de abordagem tem sido de grande importância para a síntese de evidências em saúde, especialmente para farmacologia. Além disso, a aplicação de métodos bayesianos e frequentistas tornou-se mais acessível com o avanço de *softwares* estatísticos livres, como R e Stata, ampliando o uso dessa metodologia em contextos acadêmicos e de tomada de decisão em políticas públicas.

Instituições como a Organização Mundial da Saúde (OMS), a *Cochrane Collaboration* e a *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) utilizam meta-análises em rede para formular recomendações baseadas em comparações múltiplas, garantindo maior transparência e precisão na seleção de intervenções. Dessa forma, o fortalecimento da cultura de síntese de evidências tem impacto direto na elaboração de diretrizes clínicas e protocolos terapêuticos.

É importante destacar que, embora representem o nível mais alto na hierarquia das evidências, as meta-análises não estão isentas de limitações. A qualidade de suas conclusões depende da homogeneidade entre os estudos incluídos, da ausência de viés de publicação e da consistência da rede. O uso inadequado desses métodos pode gerar interpretações enganosas, reforçando a necessidade de formação metodológica sólida por parte dos pesquisadores. Compreender a hierarquia das evidências e o papel da meta-análise em rede dentro dela é essencial para quem busca atuar com pesquisa clínica de alta qualidade. Mais do que um exercício estatístico, a MBE é um compromisso ético com a prática científica fundamentada em dados, transparência e reprodutibilidade.

REFERÊNCIAS

- ASSUNÇÃO, L. M.; TEIXEIRA, F. B. et al. B. Método de Bayes como base na tomada de decisão médica – uma revisão bibliográfica. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 21, Edição Especial, p. 15–26, 2023.
- BIRKINSHAW, H.; FRIEDRICH, C. et al. Antidepressivos para o tratamento da dor em adultos com dor crônica: uma meta-análise de rede. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2021, n. 4, CD014682, 7 abr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014682>.
- BURNS, P. B.; ROHRICH, R. J.; CHUNG, K. C. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. **Plastic and Reconstructive Surgery**, Philadelphia, v. 128, n. 1, p. 305–310, 2011. DOI: [10.1097/PRS.0b013e318219c171](https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318219c171).
- FARIA, L.; OLIVEIRA-LIMA, J. A.; ALMEIDA-FILHO, N. Medicina baseada em evidências: breve aporte histórico sobre marcos conceituais e objetivos práticos do cuidado. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 1, p. 59–78, jan./mar. 2021.
- HAEUSSLER, K.; ISMAILA, A. S. et al. Assessing the comparative effects of interventions in COPD: a tutorial on network meta-analysis for clinicians. **Respiratory Research**, [S. l.], 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-024-03056-x>. PMID: 39709425. PMCID: PMC11663313.
- HAGIWARA, Y.; SHIROIWA, T. Estimating value-based price and quantifying uncertainty around it in health technology assessment: frequentist and Bayesian approaches. **Medical Decision Mak-**

ing, v. 42, n. 5, p. 672–683, jul. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1177/0272989X221079554>. PMID: 35172648.

OLIVEIRA, R. C. S.; BRITO, G. P. L. et al. **Meta-Análise: uma abordagem prática**. São Luís: Editora Pascal, 2024. 100 p.: il. (Meta-Análise; v. 1). PDF. DOI: <https://doi.org/10.29327/5439020>. ISBN 978-65-6068-106-4.

OLIVEIRA, R. C. S.; ROSA, I. R. et al. **Revisão Sistemática de Literatura: uma abordagem prática**. São Luís: Editora Pascal, 2023. 159 p.: il. (Revisão sistemática de literatura; v. 1). PDF. DOI: <https://doi.org/10.29327/5293250>. ISBN 978-65-80751-91-4.

ROUSE, B.; CHAIMANI, A. TIANJING, LI. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. **Internal and Emergency Medicine**, v. 12, n. 1, p. 103–111, dez. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1583-7>. PMID: 27913917. PMCID: PMC5247317.

YANG, A.; PECHLIVANOGLU, P. et al. Interpreting and assessing confidence in network meta-analysis results: an introduction for clinicians. **Journal of Anesthesia**, v. 36, n. 4, p. 524–531, ago. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00540-022-03072-5>. PMID: 35641661.



Capítulo 2

O QUE É UMA META-ANÁLISE EM REDE?

MARIANA CHAVES SIMONETI

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

A medicina baseada em evidências (MBE) toma decisões clínicas com base no melhor conjunto de provas científicas disponíveis. Porém, para uma mesma condição clínica, frequentemente existem múltiplas opções de tratamento, nem sempre comparadas entre si em estudos clínicos. Dessa forma, como saber qual é o melhor tratamento entre todos os disponíveis?

A partir da década de 2000, com o aumento do número de intervenções terapêuticas para uma mesma doença, como antidepressivos, anti-hipertensivos ou antibióticos, tornou-se inviável realizar estudos diretos para todas as combinações possíveis. Surge, então, a necessidade de um método que possa aproveitar todas as evidências disponíveis, mesmo quando elas vêm de estudos diferentes e com comparações incompletas.

A meta-análise em rede (*network meta-analysis*, NMA) ou meta-análise de múltiplos tratamentos (*multiple treatment comparison*) surge para tentar otimizar a tomada de decisão diante de distintas intervenções, ao realizar comparações diretas e indiretas em uma única análise estatística coerente.

Enquanto a meta-análise tradicional busca uma comparação única, por exemplo, medicamento A versus B, a NMA proporciona um leque de conexões entre todas as comparações possíveis entre A, B, C, D etc., estimando sua eficácia relativa e, o melhor, estabelecendo uma hierarquia de desempenho entre as opções terapêuticas.

Então, imagine, por exemplo, que existam três medicamentos, A, B e C, usados para tratar a mesma doença. A meta-análise tradicional só conseguiria comparar A com B se existissem estudos diretos entre eles. Já a NMA permite tam-

bém estimar como A se compara a C, mesmo que nenhum estudo tenha feito essa comparação direta, desde que ambos tenham sido comparados a um tratamento comum (por exemplo, B). Dessa forma, a NMA amplia as possibilidades de análise e fornece uma visão mais completa sobre a eficácia e segurança de diferentes intervenções.

A meta-análise tradicional responde à pergunta: “Qual dos dois tratamentos é melhor?” Já a NMA responde à pergunta: “Entre todos os tratamentos disponíveis, qual é o melhor e em que posição ficam os demais?”

Conceitos de comparações diretas e indiretas

Quando dois tratamentos são avaliados no mesmo ensaio clínico randomizado, isso é conhecido como comparação direta. Por exemplo, um estudo que compara o fármaco X com o fármaco Y, fornece uma estimativa direta da diferença entre ambos. A comparação indireta, por sua vez, acontece quando dois tratamentos não foram comparados diretamente, mas compartilham um comparador comum. Se o tratamento X foi comparado com o Y em um estudo, e o fármaco Z foi comparado com o Y em outro, é possível estimar indiretamente o efeito de X em relação a Z por meio do elo comum, o Y (Figura 2.1).



Figura 2.1: Comparação direta e indireta na NMA

Na NMA todas as comparações diretas e indiretas estão em um modelo estatístico integrado, construindo uma “rede de evidências”, um grafo no qual cada nó representa um tratamento e cada linha representa uma comparação disponível (Figura 2.2).



Figura 2.2: Rede NMA, a qual cada tratamento é representado por um nó e cada linha indica uma comparação direta entre intervenções. O tamanho dos nós e a espessura das linhas refletem, respectivamente, o número de estudos e de comparações disponíveis.

Quanto mais conexões diretas e indiretas existirem entre os tratamentos, mais informativa e confiável se torna a rede.

A meta-análise em rede combina essas informações diretas e indiretas em um mesmo modelo estatístico, garantindo que todas as evidências disponíveis sejam utilizadas. Isso não apenas aumenta o poder das análises, como também

ajuda a estabelecer um *ranking* dos tratamentos, indicando quais tendem a ser mais eficazes ou mais seguros segundo as melhores evidências disponíveis. Essa combinação de caminhos é o que dá força à NMA. Ela permite estimar o efeito relativo entre todas as intervenções e, com base nisso, construir uma classificação hierárquica dos tratamentos, indicando quais têm maior probabilidade de serem os mais eficazes ou seguros.

O princípio da consistência

É um dos pilares conceituais da meta-análise em rede, e postula que as comparações diretas e indiretas devem, idealmente, levar à mesma conclusão. Por exemplo, se X é mais eficaz que Y, e Y é mais eficaz que Z, então, de forma lógica e consistente, espera-se que X também seja mais eficaz que Z. Se os resultados diretos e indiretos entram em contradição, então conclui-se que há inconsistência na rede de comparação analítica.

A avaliação dessa consistência é fundamental para garantir que as inferências feitas a partir das comparações indiretas sejam realmente confiáveis. Modelos estatísticos específicos, como os modelos de inconsistência de Lu e Ades, ou as abordagens *node-splitting*, são utilizados para detectar e ajustar possíveis incoerências. Uma rede bem ajustada e consistente é o que confere validade e credibilidade às conclusões de NMA.

Hierarquia dos tratamentos e estimativas de eficácia relativa

Além de possibilitar a comparação entre diversos tratamentos simultaneamente, a NMA também permite ordenar as intervenções segundo a probabilidade de serem as mais eficazes. A partir de medidas de efeito como *odds ratios*, *mean differences* ou *hazard ratios*, o modelo estatístico estima a chance de cada tratamento ocupar uma posição de destaque dentro do conjunto avaliado. Para isso, utiliza-se o apoio de ferramentas especializadas, como o STATA, um software amplamente empregado em pesquisas científicas que, por meio de comandos específicos, combina resultados de múltiplos estudos, calcula um efeito médio, analisa a heterogeneidade entre eles e apresenta os achados em representações visuais, como o tradicional *forest plot*.

Outro recurso importante é o *Surface Under the Cumulative Ranking Curve* (SUCRA), uma métrica que traduz graficamente a hierarquia dos tratamentos. Valores mais próximos de 1 indicam maior probabilidade de que a intervenção seja a mais eficaz entre todas as comparadas, enquanto valores mais próximos de 0 sugerem desempenho inferior. Essa hierarquia não deve ser interpretada de forma absoluta, uma vez que ela reflete probabilidades e não certezas. Contudo, é extremamente útil para orientar decisões clínicas, revisões de diretrizes e políticas de saúde pública, especialmente quando há múltiplas alternativas terapêuticas.

Interpretação e limitações

A NMA apesar de extremamente útil para MBE, não está isenta de desafios, uma vez que depende da qualidade metodológica dos estudos incluídos, da comparabilidade entre as populações e intervenções, e da consistência global da rede. Além disso, a suposição de transitividade, isto é, de que os estudos podem ser comparados entre si porque não há diferenças importantes entre eles, em termos de critérios de inclusão, severidade da doença ou dosagem dos tratamentos, é essencial para a validade das inferências indiretas.

Assim, ao interpretar uma NMA, o leitor deve sempre considerar:

- A solidez da base de evidências, ou seja: número e qualidade dos estudos;
- A presença de inconsistências entre comparações diretas e indiretas;
- A clareza da rede, ou seja: densidade e equilíbrio das conexões;
- O contexto clínico no qual as conclusões serão aplicadas.

Ao integrar comparações diretas e indiretas em um mesmo modelo, a NMA permite compreender de forma abrangente a eficácia relativa de múltiplos tratamentos e identificar quais opções terapêuticas têm maior probabilidade de oferecer benefícios clínicos superiores.

A NMA representa a evolução natural da meta-análise tradicional, ampliando sua capacidade de síntese e tornando-se uma das ferramentas mais valiosas da MBE moderna, pois, mais do que um avanço estatístico, a NMA simboliza uma mudança de paradigma na forma como interpretamos a evidência científica, transformando dados dispersos em conhecimento integrado, e auxiliando pesquisadores, clínicos e formuladores de políticas na difícil tarefa de escolher o melhor tratamento disponível para cada paciente.

REFERÊNCIAS

- AHN, E.; KANG, H. Concepts and emerging issues of network meta-analysis. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 74, n. 5, p. 371–382, 2021. DOI: <https://doi.org/10.4097/kja.21358>.
- DIAS, S.; ADES, A. E. et al. **Network meta-analysis for decision making**. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 2018. DOI: [10.1002/9781118951651](https://doi.org/10.1002/9781118951651).
- DIAS, S.; CALDWELL, D. M. Network meta-analysis explained. **Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition**, v. 104, n. 1, p. F8–F12, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315224>.
- FLOREZ, I. D.; DE LA CRUZ-MENA, J. E. et al. Network meta-analysis: a powerful tool for clinicians, decision-makers, and methodologists. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 176, p. 111537, Dec. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2024.111537>.
- GEORGE, A.; STEAD, T. S. et al. What's the risk: differentiating risk ratios, odds ratios, and hazard ratios? **Cureus**, v. 12, n. 8, e10047, 2020. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.10047>.
- PUERTO NINO, A. K.; BRIGNARDELLO-PETERSEN, R. How to read a network meta-analysis. **European Urology Focus**, v. 9, p. 701–704, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2023.10.018>.
- ROEVER, L. Meta-análise de rede: um guia para o clínico. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 23, n. 1, p. 81–89, 2025.
- SBIDIAN, E.; CHAIMANI, A. et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 5, n. 5, CD011535, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011535.pub5>.

- SHIM, S.; YOON, B-H. et al. Network meta-analysis: application and practice using Stata. **Epidemiology and Health**, v. 39, e2017047, 2017. DOI: <https://doi.org/10.4178/epih.e2017047>.
- VAN VALKENHOEF, G.; DIAS, S. et al. Automated generation of node-splitting models for assessment of inconsistency in network meta-analysis. **Research Synthesis Methods**, v. 7, n. 1, p. 80–93, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1167>.
- WATT, J.; DEL GIOVANE, C. Network meta-analysis. **Methods in Molecular Biology**, v. 2345, p. 187–201, 2022. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1566-9_12.
- YANG, S.; BERDINE, G. The surface under the cumulative ranking curve. **Southwest Journal of Pulmonary and Critical Care**, v. 13, n. 55, 2023. DOI: <https://doi.org/10.12746/swjrm.v13i55.1445>.



Capítulo 3

HISTÓRICO E EVOLUÇÃO DA META-ANÁLISE EM REDE

ANDRÉ SOUZA DE CARVALHO

VANESSA DE CÁSSIA SOUZA FERREIRA

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

A meta-análise em rede (*network meta-analysis* – NMA) não surgiu de forma abrupta. Ela é o resultado de um processo gradual de amadurecimento metodológico da medicina baseada em evidências, impulsionado pela necessidade crescente de comparar múltiplas intervenções simultaneamente, em contextos nos quais os ensaios clínicos tradicionais não forneciam respostas suficientes para a tomada de decisão clínica e em saúde pública. A meta-análise em rede nasce quando a pergunta clínica deixa de ser “funciona?” e passa a ser “qual funciona melhor, para quem e em que contexto?”

Este capítulo apresenta a trajetória histórica da NMA, desde suas origens conceituais até sua consolidação como ferramenta central na farmacologia clínica e na avaliação de tecnologias em saúde.

As limitações da meta-análise tradicional como ponto de partida

Durante décadas, a meta-análise tradicional desempenhou papel fundamental ao sintetizar evidências de estudos que comparavam duas intervenções por vez, geralmente um tratamento ativo versus placebo ou tratamento padrão. Embora poderosa, essa abordagem mostrava limitações importantes quando existiam vários tratamentos disponíveis para a mesma condição; os estudos não comparavam diretamente todas as alternativas; decisões exigiam hierarquizar opções terapêuticas.

Essas limitações tornaram-se especialmente evidentes em áreas como farmacologia, psiquiatria e doenças crônicas, nas quais múltiplos fármacos compe-

tem entre si. Nesse contexto, a necessidade de comparar múltiplas intervenções terapêuticas estimulou o desenvolvimento de métodos de comparação indireta, que posteriormente serviriam como base conceitual para o surgimento da meta-análise em rede.

As origens conceituais da abordagem em rede

O embrião da NMA surge no final da década de 1990 e início dos anos 2000, quando pesquisadores começaram a explorar métodos capazes de combinar comparações diretas e indiretas dentro de um mesmo modelo estatístico, especialmente com o trabalho de Lumley (2002), marco na consolidação do termo e da abordagem moderna.

Um marco conceitual importante foi a formalização da ideia de comparação indireta ajustada, que permitia inferir o efeito entre dois tratamentos (A vs. B) a partir de estudos que os comparavam separadamente com um terceiro (A vs. C e B vs. C).

Essas ideias foram fundamentais para o desenvolvimento posterior das redes de evidência.

Contribuições pioneiras: Ades, Higgins e colaboradores

A abordagem bayesiana teve papel central na consolidação da NMA. Os modelos bayesianos ofereceram vantagens importantes, como flexibilidade para lidar com redes complexas; incorporação de incerteza de forma explícita e possibilidade de estimar probabilidades de ranking de tratamentos. O método Bayesiano trata a evidência científica como um processo de aprendizado contínuo, e não como um veredito binário de significativo ou não.

Plataformas como WinBUGS, OpenBUGS e, posteriormente, JAGS, tornaram possível a implementação prática desses modelos, impulsionando a disseminação da NMA na literatura científica. A inferência bayesiana permitiu transformar a complexidade da rede em probabilidades clinicamente interpretáveis.

Suas publicações foram decisivas para legitimar a NMA como uma extensão natural e metodologicamente sólida da meta-análise tradicional. Todavia, o termo meta-análise em rede teve sua primeira publicação científica utilizando explicitamente o termo *network meta-analysis* no título e no método no trabalho de Lumley (2002): *Network meta-analysis for indirect treatment comparisons*. Desde aí, o termo tem sido amplamente utilizado.

A consolidação dos modelos bayesianos

A abordagem bayesiana teve papel central na consolidação da NMA. Os modelos bayesianos ofereceram vantagens importantes, como flexibilidade para lidar com redes complexas; incorporação de incerteza de forma explícita e possibilidade de estimar probabilidades de ranking de tratamentos.

Plataformas como WinBUGS, OpenBUGS e, posteriormente, JAGS, tornaram possível a implementação prática desses modelos, impulsionando a dissemina-

ção da NMA na literatura científica. A inferência bayesiana permitiu transformar a complexidade da rede em probabilidades clinicamente interpretáveis.

Apesar da ampla utilização inicial dos modelos bayesianos, a literatura metodológica contemporânea reconhece que abordagens bayesianas e frequentistas são igualmente válidas na meta-análise em rede, desde que adequadamente especificadas e interpretadas conforme seus pressupostos estatísticos.

O avanço das abordagens frequentistas

Paralelamente, métodos frequentistas também evoluíram para atender às demandas da meta-análise em rede. A partir da década de 2010, surgiram modelos baseados em meta-análise multivariada; modelos de efeitos mistos e estimativas por máxima verossimilhança. Esses avanços tornaram a NMA mais acessível a pesquisadores familiarizados com estatística clássica, ampliando seu uso em diferentes contextos e softwares, como R e Stata.

Expansão na farmacologia clínica

A farmacologia clínica foi uma das áreas que mais rapidamente incorporou a NMA. Isso ocorreu porque múltiplos fármacos competem dentro da mesma indicação; ensaios clínicos raramente comparam todas as alternativas; decisões terapêuticas exigem hierarquização clara. Estudos emblemáticos comparando antidepressivos, antipsicóticos, antidiabéticos e antirretrovirais consolidaram a NMA como ferramenta essencial para decisões clínicas e regulatórias.

Avaliação de tecnologias em saúde (ATS)

Na ATS, a NMA passou a ser amplamente utilizada por agências reguladoras e formuladores de políticas públicas. Seu papel é central para subsidiar análises de custo-efetividade; apoiar decisões de incorporação tecnológica e fundamentar diretrizes clínicas. Instituições como NICE (Reino Unido), OMS e CADTH (Canadá) passaram a exigir ou recomendar NMAs como parte do processo decisório.

No contexto da avaliação de tecnologias em saúde, a NMA relaciona-se diretamente às análises de custo-efetividade ao fornecer estimativas comparativas entre múltiplas intervenções que subsidiam modelos econômicos de decisão. Em cenários sem comparações diretas entre todas as alternativas terapêuticas, a NMA integra evidências diretas e indiretas de forma sistemática, fortalecendo a validade das estimativas utilizadas em análises econômicas.

A meta-análise em rede na atualidade

Atualmente, a NMA é reconhecida como uma metodologia madura, com diretrizes próprias (como o PRISMA-NMA) e aplicações consolidadas em diversas áreas da saúde. Seu desenvolvimento contínuo reflete a evolução das perguntas científicas e a necessidade de decisões cada vez mais complexas e informadas. Nesse sentido, a extensão PRISMA-NMA representou um avanço importante na

padronização do relato de revisões sistemáticas com meta-análise em rede, promovendo maior transparência, reprodutibilidade e rigor metodológico na apresentação dos resultados.

Embora a NMA permita estimar probabilidades de ranking entre tratamentos, tais resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que diferenças estatisticamente detectáveis nem sempre corresponde a relevância clínica significativa. Assim, a NMA é fruto da evolução natural da ciência aplicada à decisão, pois traduz a multiplicidade de evidências em escolhas mais racionais, transparentes e humanas.

REFERÊNCIAS

ADES, A. E. SCULPHER M. et al. Bayesian methods for evidence synthesis in cost-effectiveness analysis. **Pharmacoeconomics**, v. 24, n. 1, p. 1-19, 2006. DOI: <https://doi.org/10.2165/00019053-200624010-00001>.

CIPRIANI, A.; HIGGINS J. P. et al. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, v. 159, n. 2, p. 130-137, 2013. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00008>.

DIAS, S.; SUTTON A. J. et al. Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. **Medical Decision Making**, v. 33, n. 5, p. 607-617, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1177/0272989X12458724>.

HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G.; SPIEGELHALTER, David J. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. **Journal of the Royal Statistical Society**, v. 172, n. 1, p. 137-159, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-985X.2008.00552.x>.

LUMLEY, T. **Network meta-analysis for indirect treatment comparisons**. *Statistics in Medicine*, v. 21, n. 16, p. 2313-2324, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1002/sim.1201>.

SALANTI, G.; DEL GIOVANE, C. et al. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. **PLoS One**, v. 9, n. 7, e99682, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099682>.



Capítulo 4

QUANDO E POR QUE UTILIZAR META-ANÁLISE EM REDE

MARIANA CHAVES SIMONETI

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

Na prática clínica contemporânea, o profissional de saúde raramente se depara com apenas duas opções terapêuticas. Em muitas áreas da medicina, especialmente na farmacologia, na psiquiatria, na oncologia e na infectologia, coexistem múltiplos tratamentos disponíveis, frequentemente avaliados em estudos que não se comparam diretamente entre si. É nesse cenário que a meta-análise em rede (MNA) se torna particularmente relevante, pois nasce da necessidade de responder à pergunta que mais importa na prática clínica: entre várias opções, qual é a melhor? Este capítulo discute quando e por que a NMA deve ser utilizada, destacando seus principais benefícios, limitações e aplicações práticas.

Cenários clínicos que justificam o uso da meta-análise em rede

A NMA é especialmente útil quando existem três ou mais intervenções para a mesma condição clínica; os ensaios clínicos não comparam todas as opções entre si; a tomada de decisão exige hierarquização de tratamentos; a evidência disponível está fragmentada. Essas situações são comuns em diversas especialidades médicas.

A lacuna deixada pelas comparações diretas

Ensaio clínico randomizado tendem a responder perguntas específicas, como “o tratamento A é melhor que o placebo?”. No entanto, eles raramente respondem perguntas mais amplas, por exemplo “o tratamento A é melhor que B,

C ou D?”. A NMA permite integrar evidência direta (A vs. B); evidência indireta (A vs. C e B vs. C); evidência mista, combinando ambas. Esse processo amplia substancialmente o alcance da síntese de evidências.

Principais vantagens da meta-análise em rede

Comparação simultânea de múltiplos tratamentos

A principal vantagem da NMA é a possibilidade de comparar vários tratamentos dentro de um único modelo estatístico, mesmo na ausência de estudos diretos entre todas as alternativas.

Geração de rankings de eficácia e segurança

A NMA permite estimar a probabilidade de cada intervenção ocupar determinadas posições no ranking de eficácia ou segurança, por meio de métricas como o SUCRA. Esses rankings ajudam a transformar evidência estatística em informação clinicamente utilizável.

Apoio à tomada de decisão clínica e regulatória

Os resultados de NMAs são amplamente utilizados para embasar diretrizes clínicas; orientar decisões regulatórias; apoiar avaliação de tecnologias em saúde e definir protocolos terapêuticos.

Limitações e pressupostos importantes

Apesar de suas vantagens, a NMA depende de pressupostos fundamentais que precisam ser cuidadosamente avaliados. Dentre eles, destaca-se o princípio da transitividade, o qual pressupõe a comparabilidade dos estudos incluídos em termos de população, intervenções, desfechos e contextos clínicos. A violação desse princípio pode se manifestar por meio de inconsistências entre evidências diretas e indiretas, além do aumento da heterogeneidade clínica e metodológica, comprometendo as estimativas e exigindo modelos estatísticos mais complexos para adequada interpretação dos resultados.

Consistência da rede

A consistência refere-se à concordância entre evidência direta e indireta. Quando esses dois tipos de evidência divergem significativamente, a validade dos resultados pode ser comprometida.

Heterogeneidade clínica e metodológica

Diferenças entre estudos em termos de população, dose, duração do trata-

mento ou desfechos podem introduzir heterogeneidade e dificultar a interpretação dos resultados.

Complexidade estatística

A NMA exige maior familiaridade com modelos estatísticos avançados, o que pode representar uma barreira para sua correta aplicação e interpretação.

Alguns exemplos práticos de aplicação

Psiquiatria

Na psiquiatria, a NMA é amplamente utilizada para comparar antidepressivos e antipsicóticos. Um exemplo clássico é a comparação simultânea de dezenas de antidepressivos para o tratamento do transtorno depressivo maior, permitindo avaliar eficácia e tolerabilidade de forma integrada.

Oncologia

Na oncologia, onde novos tratamentos surgem rapidamente, a NMA permite comparar diferentes esquemas terapêuticos e combinações de drogas, auxiliando na escolha de tratamentos mais eficazes e seguros, mesmo quando os ensaios clínicos diretos são escassos.

Doenças infecciosas

Em doenças infecciosas, como HIV e tuberculose, a NMA possibilita comparar múltiplos regimes terapêuticos, avaliando simultaneamente eficácia virológica, resistência e segurança.

Quando a meta-análise em rede não é a melhor escolha

A NMA pode não ser adequada quando há poucos estudos disponíveis; a rede é fragmentada ou desconectada; existe forte incoerência entre as evidências; os estudos são excessivamente heterogêneos. Nesses casos, abordagens mais simples podem ser mais apropriadas.

A meta-análise em rede não deve ser vista como uma solução universal, mas como a abordagem mais apropriada quando a complexidade da evidência exige integração sistemática. Quando utilizada de forma criteriosa, a NMA amplia a capacidade da ciência de informar decisões clínicas, regulatórias e de saúde pública, aproximando a evidência científica da prática real.

REFERÊNCIAS

- BERNI, L. C.; NUNES, L. R.; OLIVEIRA, R. C. S. Comparison of premenstrual dysphoric disorder treatment with antidepressants and combined oral contraceptives: a systematic review with network meta-analysis. **Journal of Psychiatric Research**, v. 194, p. 99–115, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2025.12.046>.
- FLOREZ, I. D.; DE LA CRUZ-MENA, J. E. et al. Network meta-analysis: a powerful tool for clinicians, decision-makers, and methodologists. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 176, p. 111537, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2024.111537>.
- LU, G.; ADES, A. E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. **Statistics in Medicine**, v. 23, n. 20, p. 3105–3124, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1002/sim.1875>.
- RIBEIRO, R. M.; BONHOEFFER, S. et al. The frequency of resistant mutant virus before antiviral therapy. **AIDS**, v. 12, n. 5, p. 461–465, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1097/00002030-199805000-00006>.
- ROEVER, L. Meta-análise de rede: um guia para o clínico. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 23, n. 1, p. 81–89, 2025.
- SALANTI, G.; DEL GIOVANE, C. et al. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. **PLoS One**, v. 9, n. 7, e99682, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099682>.
- ZHANG, K.; ZHANG, Y. et al. Three-drug regimens containing integrase inhibitor show good efficacy and safety in treatment-naïve patients with HIV-1: a Bayesian analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 603068, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.603068>.



Capítulo 5

FORMULAÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA (PICO E VARIAÇÕES)

LUANA KAORI SAKAGUCHI SAKAMOTO

RAISSA FERREIRA VALLE

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

Toda boa síntese de evidências começa com uma pergunta bem formulada. No contexto da meta-análise em rede (NMA), essa etapa é ainda mais crítica, pois a qualidade da pergunta de pesquisa determina não apenas a relevância clínica do estudo, mas também sua viabilidade metodológica e estatística. Uma rede de evidências forte nasce de uma pergunta clara.

Este capítulo apresenta o modelo PICO e suas adaptações para perguntas complexas, mostrando como transformar uma dúvida clínica em um protocolo de análise adequado à meta-análise em rede.

O modelo PICO: a base da pergunta clínica

O modelo PICO é amplamente utilizado na medicina baseada em evidências para estruturar perguntas de pesquisa:

Elemento	Significado	Exemplo
P	População	Adultos com depressão maior
I	Intervenção	Antidepressivo A
C	Comparador	Antidepressivo B ou placebo
O	Desfecho	Remissão dos efeitos adversos, redução dos eventos adversos

Esse modelo ajuda a definir claramente quem será estudado; quais tratamentos serão comparados e quais resultados são relevantes.

Por que o PICO precisa de adaptação na meta-análise em rede

Na meta-análise tradicional, a comparação costuma ser binária (A vs. B). Já na NMA, há múltiplas intervenções. Portanto, o elemento C (Comparador) deixa de ser único e passa a representar um conjunto de alternativas.

Assim, a pergunta se transforma de:

“O tratamento A é melhor que B?” para: “Entre os tratamentos A, B, C e D, qual apresenta melhor equilíbrio entre eficácia e segurança?”

Variações do PICO para revisões complexas

PICOTS (inclui Tempo e Setting)

T: duração do tratamento

S: contexto clínico

PICOS ampliado para NMA

Na NMA, é essencial definir a lista completa de intervenções, a equivalência ou agrupamento por classes e os desfechos comparáveis.

Estruturando perguntas para meta-análise em rede

Uma pergunta adequada à NMA deve envolver múltiplas intervenções, possuir desfechos mensuráveis de forma padronizada, garantir conectividade entre estudos e ter relevância clínica. A pergunta de pesquisa deve ser clara e bem formulada. Para isso, é preciso pensar em originalidade, relevância científica, delimitação e viabilidade.

A pergunta de pesquisa pode surgir na sua prática em saúde ou no estudo de uma disciplina, módulo, PBL, congressos, diretrizes, beira-leito, cursos, etc.

Exemplos práticos

Pergunta inicial: “Qual antidepressivo é mais eficaz?”

Pergunta estruturada para NMA: “Em adultos com transtorno depressivo maior, qual é a eficácia comparativa e a tolerabilidade de diferentes antidepressivos de segunda geração na indução de remissão?”

Pergunta inicial: “Qual antidiabético é melhor?”

Pergunta NMA: “Em adultos com sobrepeso, qual apresenta, entre metformina, sulfonilureias, inibidores de SGLT2 e agonistas de GLP-1, melhor controle glicêmico e menor risco de eventos cardiovasculares?”

Pergunta inicial: “Qual antirretroviral apresenta maior taxa de supressão viral?”

Pergunta NMA: “Em pacientes com suspeita de HIV, qual esquema antirretroviral de primeira linha (especificar comparadores ex: valaciclovir, dolutegravir, lamivudina) apresenta maior taxa de supressão viral e menor taxa de descontinuação?”

Da pergunta ao protocolo

A pergunta PICO deve ser traduzida em critérios de inclusão e exclusão; definição de desfechos primários e secundários; estratégia de busca e modelo estatístico a ser utilizado. Sem uma pergunta bem delimitada, a rede se fragmenta.

Perguntas muito amplas, desfechos heterogêneos, mistura de populações incompatíveis e intervenções mal definidas são erros comprometem a consistência e a interpretabilidade da rede. A pergunta de pesquisa é o mapa que guia toda a NMA. Se o mapa é impreciso, a rede também será.

REFERÊNCIAS

BHATNAGAR, N.; LAKSHMI, P. V. M.; JEYASHREE, K. Multiple treatment and indirect treatment comparisons: an overview of network meta-analysis. **Perspectives in Clinical Research**, v. 5, n. 4, p. 154–158, 2014. DOI: <https://doi.org/10.4103/2229-3485.140550>.

CATALÁ-LÓPEZ, F.; TOBÍAS, A. Clinical evidence synthesis and network meta-analysis with indirect-treatment comparisons. **Medicina Clínica (Barcelona)**, v. 140, n. 4, p. 182–187, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.09.013>.

MATHEW, J. L. Systematic reviews and meta-analysis: a guide for beginners. **Indian Pediatrics**, v. 59, n. 4, p. 320–330, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13312-022-2500-y>.

ROEVER, Leonardo; GOMES-NETO, Mansueto; DURÃES, André Rodrigues; REIS, Paulo Eduardo Ocke; POLLO-FLORES, Priscila; SILVA, Rose Mary Lisboa da; RESENDE, Elmiro Santos. Compreendendo o GRADE: PICO e qualidade dos estudos. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 19, n. 1, p. 54–61, 2021.

SHIH, M-C.; TU, Y-K. An evidence-splitting approach to evaluation of direct-indirect evidence inconsistency in network meta-analysis. **Research Synthesis Methods**, v. 12, n. 2, p. 226–238, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1480>.

SONG, F.; XIONG, T. et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study. **BMJ**, v. 343, d4909, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.d4909>.



Capítulo 6

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO, BUSCA E TRIAGEM DE ESTUDOS

LUANA KAORI SAKAGUCHI SAKAMOTO

RAISSA FERREIRA VALLE

VITÓRIA CAMPOS CORDEIRO

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

A qualidade de uma meta-análise em rede (NMA) não depende apenas do modelo estatístico utilizado. Ela começa muito antes, na forma como os estudos são identificados, selecionados e organizados. Uma busca mal estruturada ou critérios de elegibilidade imprecisos comprometem a conectividade da rede e podem gerar conclusões equivocadas. Em resumo, para se ter uma boa rede estatística exige uma boa rede bibliográfica.

Construindo critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão) nascem diretamente da pergunta de pesquisa (PICO). No caso específico de uma Meta-Análise em Rede, é fundamental detalhar:

- **População:** Definir claramente a idade, o diagnóstico e o estágio da doença. Isso garante que os pacientes dos diferentes estudos sejam parecidos.
- **Intervenções:** Lista completa de tratamentos e doses
- **Comparadores:** Placebo, cuidado padrão ou outros fármacos
- **Desfechos:** Estabelecer quais medidas padronizadas serão usadas para avaliar o sucesso ou falha do tratamento.
- **Desenho do estudo:** Geralmente ensaios clínicos randomizados

Além desses pontos, para a NMA, deve-se verificar a conectividade. Pergun-

te-se: “Os estudos que escolhi permitem criar caminhos (ligações) entre os tratamentos?”. Sem essas ligações, a rede não se fecha. No capítulo anterior foi detalhada a estrutura da pergunta PICO e suas possíveis variações.

Estratégias de busca bibliográfica

A busca sistemática deve ser ampla, reprodutível e documentada, para isso são usadas bases de dados. Um ponto essencial na estruturação da busca é não procurar em apenas um lugar, uma boa MNA tem pelo menos 3 bases de dados envolvidas no acervo de artigos triados. As principais bases de dados nas quais se pode realizar uma boa busca bibliográfica são:

- **PubMed/MEDLINE:** Principal base para medicina e biomedicina.
- **Embase:** Essencial para quem busca dados sobre medicina e farmacologia.
- **Scopus e Web of Science:** Bases multidisciplinares importantes para ampliar a busca.
- **Cochrane CENTRAL:** Compila registros que vêm de várias fontes (PubMed/MEDLINE, Embase, registros de ensaios clínicos como ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP) e seu foco são ensaios clínicos randomizados, controlados quase randomizados e estudos de intervenção em saúde.

Como encontrar artigos nas bases de dados?

É preciso combinar dois tipos de termos: vocabulário controlado e operadores booleanos.

- **Vocabulário/Descritor Controlado (Tags Oficiais):** São termos padronizados e oficiais usados pelas bases de dados científicas para organizar e indexar os artigos por assunto. Eles funcionam como uma linguagem universal da pesquisa. No PubMed, chama-se **MeSH** (Medical Subject Headings); na BVS, chama-se **DeCS** (Descritores em Ciências da Saúde). Usar essas etiquetas evita que se perca um artigo só porque o autor usou um sinônimo diferente.
- **Operadores Booleanos (Conectores):** Já os operadores booleanos são palavras usadas nas estratégias de busca para combinar termos e dizer à base de dados como os conceitos devem se relacionar. Eles vêm da lógica matemática de George Boole, mas na prática servem para controlar o que entra e o que fica de fora na sua busca. São eles:
 - **AND (Interseção):** Use para **cruzar** assuntos (Ex: Depressão **AND** Tratamento). O resultado traz apenas estudos que tenham os dois termos, no mesmo estudo, e não de forma isolada.
 - **OR (Soma):** Use para **sinônimos** ou palavras semelhantes, ele aumenta o número de resultados. Ao utilizar (“chemotherapy” OR “neoadjuvant chemotherapy”) os resultados obtidos incluirão artigos que abordem um tema ou outro, aparecerão artigos que falem somente de quimioterapia ou artigos que falem somente de quimioterapia neoadjuvante ou artigos

que falem dos dois simultaneamente.

- **NOT (exclusão):** Use para excluir um termo da sua busca. Ao utilizar (“anti-inflammatory” NOT “Ibuprofen”) os resultados obtidos serão todos aqueles que falem sobre todos os anti-inflamatórios exceto aqueles que incluem o ibuprofeno. Na prática esse operador booleano não deve ser utilizado na busca em base de dados para revisão sistemática e meta-análises, pois exclui artigos que mencionem o termo em qualquer parte do texto. Há um grande risco de se excluir estudos relevantes que mencionem o termo em partes irrelevantes como métodos ou referências.

Dicas práticas para refinar a busca

Aspas (“ ”): Use para buscar frases exatas.

Exemplo: Buscar **“Health education”** traz apenas a expressão completa, eliminando textos onde as palavras aparecem soltas.

Truncamento (*): Use o asterisco para buscar o radical da palavra e suas variações.

Exemplo: **medic*** encontra *medicine, medical, medication e medicinal*.

Parênteses (): Servem para organizar a ordem de leitura da base, assim como na matemática.

Exemplo: (“Educação” OR “Ensino”) AND (“Saúde” OR “Medicina”).

Etiquetas de Campo (Field Tags): Códigos que dizem à base onde procurar o termo.

[TIAB]: Procura no Título e no Resumo (ótimo para aumentar a precisão).

[TI]: Título. Exemplo: “Education” [TI].

[AB]: Resumo. Exemplo: “Health” [AB].

[MH] → MeSH Term. Exemplo: “PBL” [MH].

[PT] → Tipo de estudo. Exemplo: “case report” [PT].

O ideal é testar diferentes combinações para encontrar um equilíbrio entre muitos e poucos resultados. Exemplo: (“Depressive Disorder”[MeSH]) AND (“Anti-depressive Agents”[MeSH]) AND (randomized OR trial).

Combine MeSH com termos livres: (“Health learning”[MH] OR “health training”) AND (“Medical education”[TI] OR “Health education”).

Refinamento da Busca: Filtros e Ajustes Finos

Após aplicar sua estratégia de busca, é necessário ajustar a quantidade e a qualidade dos resultados. Pense nos filtros como uma peneira: ela deve segurar o que é relevante, mas não pode ser tão fina a ponto de bloquear estudos importantes.

Filtros Básicos Recomendados:

- **Tempo:** Delimitar o período (ex: últimos 5 ou 10 anos) se a tecnologia ou intervenção for recente.
- **Idioma:** Geralmente restrito ao inglês (língua universal da ciência), mas pode incluir outros dependendo do tema.
- **Tipo de Estudo:** Focar no desenho de interesse (ex: Ensaios Clínicos, Revisões Sistemáticas).

Filtros automáticos

Tenha muito cuidado ao clicar nos filtros automáticos das bases de dados (como a checkbox “Clinical Trial” no PubMed). Esses filtros podem excluir artigos não indexados.

- I. **O motivo:** Existe um atraso entre a publicação do artigo e a indexação correta dele pela base. Ao usar o filtro automático, você pode excluir acidentalmente estudos muito recentes que ainda não receberam a “etiqueta” correta.
- II. **A solução:** Prefira criar uma estratégia de busca sensível para o desenho do estudo (usando palavras-chave) em vez de confiar apenas no filtro lateral.

Use estratégias avançadas para buscar ensaios clínicos randomizados. Verifique se estudos conhecidos aparecem nos resultados. Se a busca retornar com muitos artigos irrelevantes, adicione filtros e Field Tags. Se retornar com poucos artigos, expanda com mais sinônimos e remova restrições. O número ideal de artigos pode variar. Busca muito ampla (>3000 artigos), deve ser refinada. Já busca muito restrita (<50 artigos), deve ser expandida.

Calibrando sua Busca

O número de resultados encontrados dirá o próximo passo. Use este guia de ajuste:

Cenário	Diagnóstico Provável	Ação Corretiva
Muitos Resultados (> 3.000 artigos)	Busca muito genérica ou inespecífica.	Adicionar restrições: Use mais filtros, adicione <i>Field Tags</i> (buscar só em Título/Resumo) ou inclua mais termos com operador AND.
Poucos Resultados (< 50 artigos)	Busca muito restrita ou terminologia errada.	Expandir o leque: Remova filtros de data/idioma, adicione mais sinônimos com operador OR e retire aspas ou termos muito específicos.

Ferramentas para triagem sistemática

Fazer a triagem manual (em planilhas) é propenso a erros. Recomenda-se o uso de softwares dedicados que garantem a organização e o cegamento (blinda-

gem) dos revisores. Escolha a ferramenta baseada no seu perfil:

Rayyan (A Opção Acessível)

O que é: Plataforma gratuita e leve.

Pontos Fortes: Excelente para a triagem inicial (título e resumo), possui app móvel e permite o cegamento fácil entre revisores, marcação de motivos de exclusão e resolução de conflitos.

Limitação: Não é focado na extração complexa de dados ou análise estatística.

Ideal para: Estudantes e grupos que buscam custo zero com eficiência na fase inicial.

Covidence (O Padrão Cochrane)

O que é: Ferramenta paga, parceira da Cochrane Collaboration.

Pontos Fortes: Fluxo de trabalho completo e intuitivo. Gerencia desde a importação, remoção de duplicatas, triagem completa, até a extração de dados e geração automática do fluxograma PRISMA.

Ideal para: Equipes que buscam fluidez e têm orçamento disponível ou acesso institucional.

DistillerSR (A Opção Robusta)

O que é: Plataforma avançada para gerenciamento de revisões e meta-análises.

Pontos Fortes: Altamente customizável. Focada em auditoria, *compliance* processos complexos (comum na indústria farmacêutica e Avaliação de Tecnologias em Saúde ATS). Ele não faz a meta-análise estatística, mas organiza todo o processo metodológico antes da análise. O DistillerSR ajuda a organizar a triagem de títulos e resumos, leitura de texto completo, extração de dados, avaliação de risco de viés, auditoria do processo e documentação PRISMA.

Ideal para: Revisões regulatórias ou projetos de grande porte que exigem rastreabilidade total.

Essas ferramentas aumentam a transparência e rastreabilidade do processo de seleção.

Etapas da triagem

Para garantir a transparência, a seleção dos estudos deve seguir um “funil” lógico, que será obrigatoriamente relatado no Fluxograma PRISMA:

- **Identificação e Limpeza:** Importação dos arquivos e **remoção de duplicatas** (excluir o mesmo artigo que apareceu em bases diferentes).

- **Triagem (Screening):** Leitura apenas de **Títulos e Resumos**. O objetivo aqui é eliminar o que é claramente irrelevante.
- **Elegibilidade:** Leitura do **Texto Completo**. Verifica-se se o estudo cumpre todos os critérios PICO.
- **Inclusão Final:** Seleção dos estudos que farão parte da análise.

Critérios específicos para NMA

Além dos critérios tradicionais, uma MNA exige cuidados adicionais em relação a uma revisão sistemática comum. Para que a rede funcione, verifique:

- **Conectividade:** Os estudos formam uma rede ligada? É preciso haver comparadores comuns (ex: Estudo A vs B; Estudo B vs C) para ligar A e C indiretamente. Evite “ilhas” de estudos isolados.
- **Homogeneidade Clínica (Transitividade):** As populações e metodologias dos estudos são parecidas o suficiente para serem comparadas? Se a população do estudo A é muito mais grave que a do estudo C, a comparação indireta pode ser inviável.
- **Definição de Nós:** As intervenções (nós da rede) devem ser claramente definidas e agrupáveis.

Registro de protocolo e transparência

Antes da busca, o protocolo deve ser registrado para evitar viés de relato. As principais Plataformas de registro são:

PROSPERO é um banco internacional de registros de protocolos de revisões sistemáticas em saúde que evita duplicação de revisões e aumentar transparência. Ela registra a pergunta PICO, métodos, desfechos e critérios de inclusão. Possui como limitação o fato de não hospedar dados, mas apenas o protocolo.

Open Science Framework (OSF) é uma plataforma de ciência aberta e repositório mais amplo que PROSPERO, pois não é restrito à saúde e possui foco no compartilhamento de protocolos, bases de dados, códigos e materiais suplementares.

[*International Platform of Registered Systematic Review and Meta-analysis Protocols*](#) (INPLASY) é uma plataforma de registro online internacional para revisões sistemáticas que abrange revisões sistemáticas e meta-análises em diversas áreas, sendo uma alternativa ou complemento ao PROSPERO.

Cochrane Library (para revisões Cochrane) é uma rede internacional de revisões sistemáticas de alta qualidade com foco na produção de revisões com padrão metodológico rigoroso. Os protocolos passam por revisão editorial, supervisão metodológica e publicação formal. O protocolo deve descrever a pergunta PICO, os métodos estatísticos que serão utilizados na pesquisa, as estratégias de busca nas bases de dados e os desfechos primários.

Endereços Eletrônicos

Bases de dados bibliográficas

PubMed / MEDLINE

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Embase (Elsevier)

<https://www.embase.com/>

Scopus (Elsevier)

<https://www.scopus.com/>

Web of Science (Clarivate)

<https://www.webofscience.com/>

Cochrane CENTRAL (Trials Register)

<https://www.cochranelibrary.com/central>

Cochrane Library (geral)

<https://www.cochranelibrary.com/>

Vocabulários controlados

MeSH (Medical Subject Headings)

<https://meshb.nlm.nih.gov/>

DeCS (Descritores em Ciências da Saúde)

<https://decs.bvsalud.org/>

Ferramentas de triagem e gestão de revisões

Rayyan

<https://www.rayyan.ai/>

Covidence

<https://www.covidence.org/>

DistillerSR

<https://www.evidencepartners.com/products/distillersr-systematic-review-software/>

Registro de protocolos

PROSPERO

<https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>

Open Science Framework (OSF)

<https://osf.io/>



INPLASY

<https://inplasy.com/>

Cochrane Library (geral)

<https://www.cochranelibrary.com/>

REFERÊNCIAS

BLAIZOT, A.; VEETIL S. K. et al. Using artificial intelligence methods for systematic review in health sciences: a systematic review. **Research Synthesis Methods**, v. 13, n. 3, p. 353–362, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1553>.

CUMPSTON, M.; LI, T. et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, ED000142, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.ED000142>. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.

HARRISON, H.; GRIFFIN S. J. et al. Software tools to support title and abstract screening for systematic reviews in healthcare: an evaluation. **BMC Medical Research Methodology**, v. 20, n. 1, p. 7, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12874-020-0897-3>.

OUZZANI, M.; HAMMADY, H. et al. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 210, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.

PAGE, M. J.; MCKENZIE J. E. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.



Capítulo 7

EXTRAÇÃO E PADRONIZAÇÃO DOS DADOS

LUIDGI DE SOUZA ARAUJO

LUIGI CHERMONT BERNI

RAISSA FERREIRA VALLE

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

Depois de selecionar os estudos elegíveis, inicia-se uma das fases mais críticas da revisão: a extração e a padronização dos dados. Essa etapa transforma artigos científicos em informação estruturada capaz de alimentar os modelos estatísticos da meta-análise em rede (NMA). A rede estatística só é tão sólida quanto a qualidade dos dados extraídos.

O que é extração de dados

A extração de dados consiste em coletar de forma sistemática as informações relevantes de cada estudo incluído. Esses dados podem ser:

- **Quantitativos:** número de participantes, número de eventos, médias e desvios-padrão, razões de risco, *odds ratios*, *hazard ratios*.
- **Qualitativos:** características da população, critérios diagnósticos, duração do tratamento e tipo de intervenção.

Etapas da extração

- Leitura completa do estudo;
- Preenchimento de formulário padronizado;
- Extração por dois revisores independentes;
- Resolução de discrepâncias.

Essa abordagem reduz erros e viés de extração.

Consistência entre intervenções

Na NMA, intervenções precisam ser comparáveis. Por isso é essencial padronizar nomes de medicamentos, agrupar doses quando clinicamente equivalentes, definir classes terapêuticas.

Padronização de desfechos

Estudos frequentemente medem o mesmo desfecho de formas diferentes. A padronização permite converter escalas para média padronizada (SMD), transformar medidas relativas (RR, OR) e harmonizar períodos de acompanhamento.

Organização das planilhas

Planilha básica por estudo

| Estudo | Tratamento A | Tratamento B | N A | N B | Eventos A | Eventos B |

Modelo de Matriz de comparações para NMA

Tratamento	A	B	C	D
A	—	✓	✓	
B	✓	—	✓	✓
C	✓	✓	—	
D		✓		—

Modelos práticos de planilha

Recomenda-se uma planilha principal com dados brutos, uma planilha secundária com dados transformados e identificação única para cada estudo.

Modelo 1: Planilha de Extração de Dados por Estudo (dados brutos)

ID Estudo	Autor/Ano	Condição clínica	Tratamento	Dose	N total	N eventos	Média	DP	Tempo de seguimento	Desfecho	Escala usada	Fonte (pag/tab)
E01	Silva, 2022	Depressão	Sertralina	50mg	120	40	18.2	5.1	8 sem	Remissão	HÁ-MD	11/Tab2

Modelo 2: Planilha para Modelagem em Rede (dados estruturados)

Estudo	Tratamento1	Tratamento 2	N1	N2	Evento1	Evento2	Média1	Média 2	Desvio Padrão 1	Desvio Padrão 2
E01	Sertralina	Fluoxetina	120	118	40	35	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível

A planilha do modelo 1 é usada para registrar exatamente o que está no artigo, sem transformação. Serve para rastreabilidade, conferência de erros, base para padronização posterior. A planilha do modelo 2 já é organizada no formato que os softwares usam. A diferença básica entre os dois modelos reside no fato de que o modelo 1 se trata de um registro fiel dos dados originais, já no modelo 2, os dados são organizados para análise estatística.

Prevenção de erros comuns

Duplicação de dados, troca de grupos, erro na digitação de eventos e confusão entre medidas de efeito são erros comuns que devem ser evitados. Dessa forma, o ideal é realizar a dupla checagem, padronização de unidades e uso de dicionário de variáveis.

Qualidade e rastreabilidade

Quando falamos em qualidade e rastreabilidade, estamos falando da capacidade de garantir que os dados extraídos são corretos, e que qualquer pessoa consiga entender de onde vieram e como foram tratados. A qualidade na extração de dados envolve precisão na coleta de números, consistência entre revisores, uso de critérios padronizados e ausência de erros de digitação ou interpretação.

São exemplos de controle de qualidade: a extração feita por dois revisores independentes, conferência cruzada, uso de formulário padronizado e treinamento prévio da equipe.

A rastreabilidade é a capacidade de responder: “De onde saiu esse número?”

Cada dado incluído na planilha deve poder ser vinculado ao estudo original. Isso significa registrar referência do estudo, página ou tabela de onde o dado foi retirado, se o dado foi calculado ou convertido, decisões tomadas (ex.: média estimada a partir de mediana).

Para garantir rastreabilidade na prática, você pode usar de identificador único por estudo, exemplo: ID_01_Cipriani2018, fazer coluna de observações em planilha, ter um arquivo de decisões metodológicas, ou seja, um documento onde se registram conversões de unidades, agrupamentos de doses e exclusões justificadas.

A NMA é complexa e envolve múltiplas comparações, dados transformados e integração de diferentes escalas. Sem rastreabilidade erros não são detectados, revisores externos não conseguem reproduzir e a credibilidade científica é prejudicada. A modelagem estatística é matemática; a extração de dados é responsabilidade científica.

REFERÊNCIAS

- AHN, E.; KANG, H. Concepts and emerging issues of network meta-analysis. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 74, n. 5, p. 371–382, 2021. DOI: <https://doi.org/10.4097/kja.21358>.
- BHATNAGAR, N.; LAKSHMI, P. V. M.; JEYASHREE, K. Multiple treatment and indirect treatment comparisons: an overview of network meta-analysis. **Perspectives in Clinical Research**, v. 5, n. 4, p. 154–158, 2014. DOI: <https://doi.org/10.4103/2229-3485.140550>.
- CUMPSTON, M.; LI, T. et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, ED000142, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.ED000142>.
- PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Revista Española de Cardiología**, v. 74, n. 9, p. 790–799, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.07.010>.



Capítulo 8

AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS, QUALIDADE METODOLÓGICA E CERTEZA DA EVIDÊNCIA

MARIANA CHAVES SIMONETI

LETICIA RIBEIRO NUNES

LUIGI CHERMONT BERNI

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

Em meta-análises em rede (NMA), a interpretação dos resultados não pode se basear apenas em estimativas numéricas ou rankings de tratamentos. É essencial compreender o grau de confiança que se pode ter nas evidências produzidas. Essa confiança depende de três conceitos distintos, mas interligados: risco de viés, qualidade metodológica e certeza da evidência.

O risco de viés refere-se a falhas internas no desenho ou condução de um estudo que podem distorcer seus resultados. Já a qualidade metodológica descreve o rigor estrutural do estudo, incluindo seu desenho, execução e análise. A certeza da evidência, por sua vez, é uma avaliação global que considera todos os estudos disponíveis e responde à pergunta central: podemos confiar neste resultado para orientar decisões clínicas?

Risco de viés em ensaios clínicos: a ferramenta RoB 2

Para ensaios clínicos randomizados (ECRs), a ferramenta padrão é o *Risk of Bias 2* (RoB 2), desenvolvida pela Cochrane. Ela avalia cinco domínios principais. O primeiro domínio examina o processo de randomização, verificando se a alocação dos participantes foi adequada e imprevisível. O segundo avalia desvios das intervenções pretendidas, observando se houve falhas de cegamento ou mudanças na conduta após a randomização. O terceiro domínio analisa dados de desfechos incompletos, considerando perdas, exclusões e desequilíbrios entre grupos. O quarto avalia a mensuração do desfecho, verificando se os avaliadores estavam cegos e se os métodos de mensuração eram válidos. O quinto domínio investiga

o relato seletivo, ou seja, se todos os desfechos previstos foram reportados. Cada domínio recebe uma classificação: baixo risco de viés, algumas preocupações ou alto risco de viés. A avaliação global do estudo resulta da combinação desses julgamentos. A tabela 1 resume os domínios avaliados pela ferramenta RoB 2 e as figuras 8.1 e 8.2 são modelos de apresentação da ferramenta.

Tabela 1: Domínios avaliados pela ferramenta RoB 2

Domínio	O que verifica
Randomização	Processo de alocação foi adequado?
Desvios da intervenção	Houve quebra do cegamento?
Dados incompletos	Perdas e exclusões foram equilibradas?
Mensuração do desfecho	Avaliação foi cega e objetiva?
Relato seletivo	Todos os desfechos foram reportados?

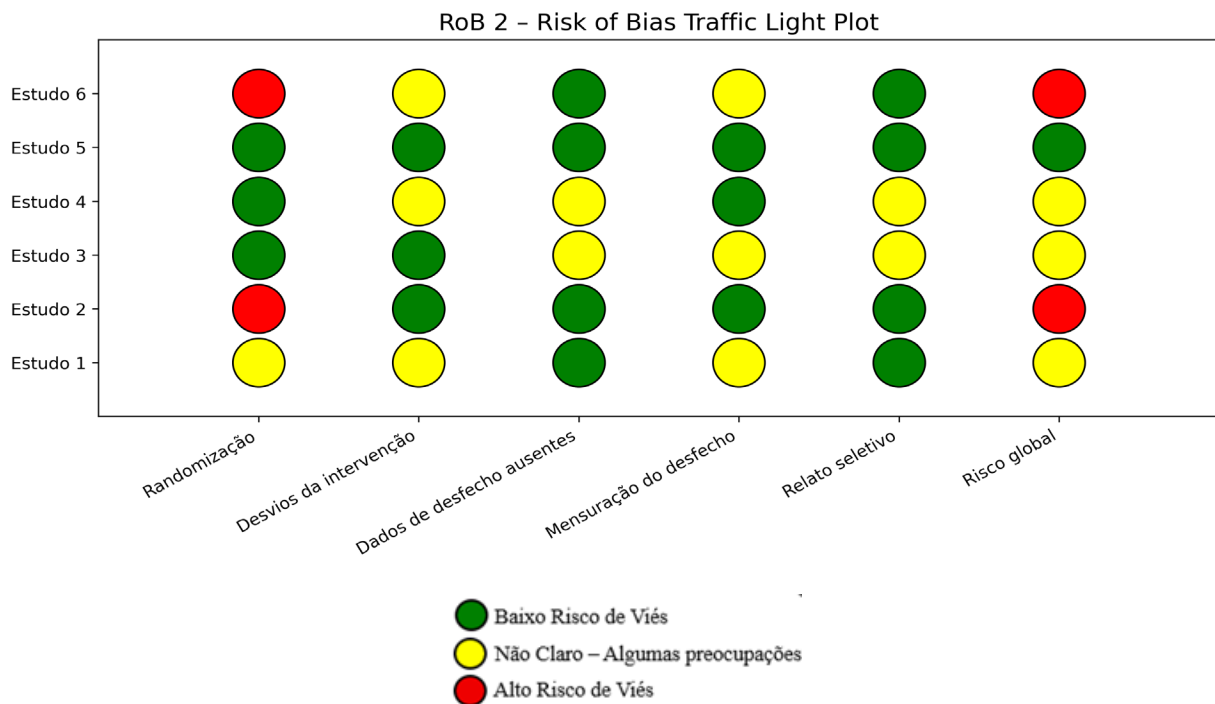


Figura 8.1: Modelo de apresentação do RoB 2 em gráfico de farol

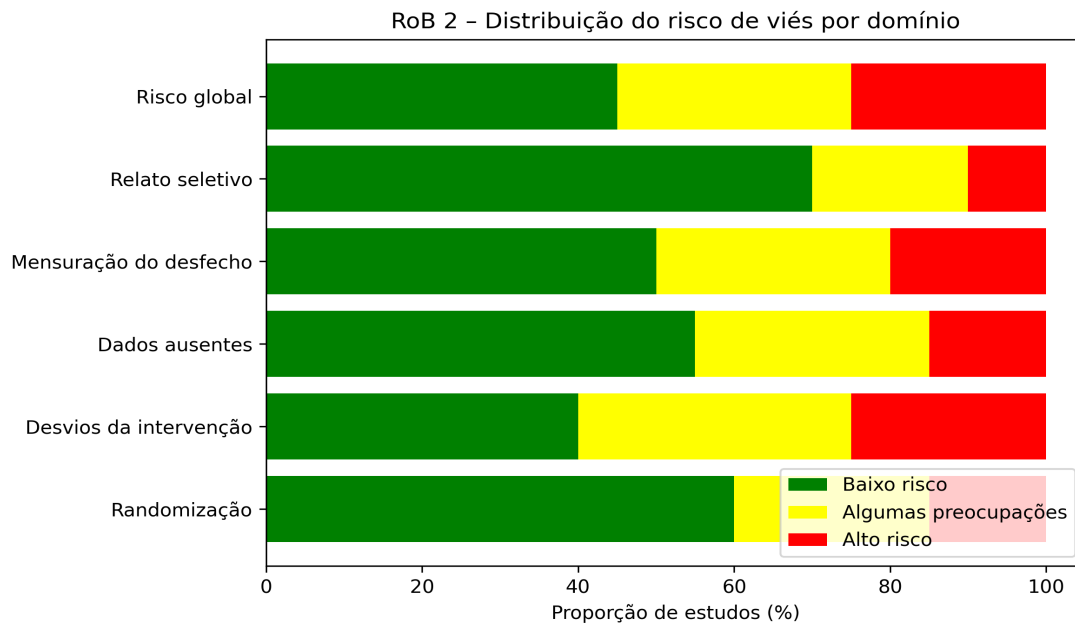


Figura 8.2: Modelo de apresentação do RoB 2 em gráfico de barras

Risco de viés em estudos não randomizados: ROBINS-I V2

Quando a rede inclui estudos observacionais, utiliza-se a ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions I* (ROBINS-I), a qual apresentou uma atualização para ROBINS- I V2 em 2025. Ela é mais complexa, pois avalia riscos antes, durante e após a intervenção. O domínio de confusão verifica se fatores prognósticos importantes foram controlados. O domínio de classificação de intervenção observa se a exposição foi corretamente definida. O terceiro examina se os grupos comparados eram equivalentes. Em seguida, analisam-se dados ausentes, mensuração do desfecho e relato seletivo. A classificação final pode ser: baixo, moderado, sério ou crítico risco de viés. A tabela 2 resume os domínios avaliados pela ferramenta ROBINS-I V2 e a figura 8.3 mostra o modelo de apresentação da ferramenta.

Tabela 2: Domínios avaliados pela ferramenta ROBINS-I V2

Domínio	Significado
Confusão	Fatores externos controlados?
Classificação da intervenção	Exposição bem definida?
Seleção	Grupos comparáveis?
Dados ausentes	Perdas sistemáticas?
Mensuração do desfecho	Avaliação objetiva?
Relato seletivo	Resultados omitidos?

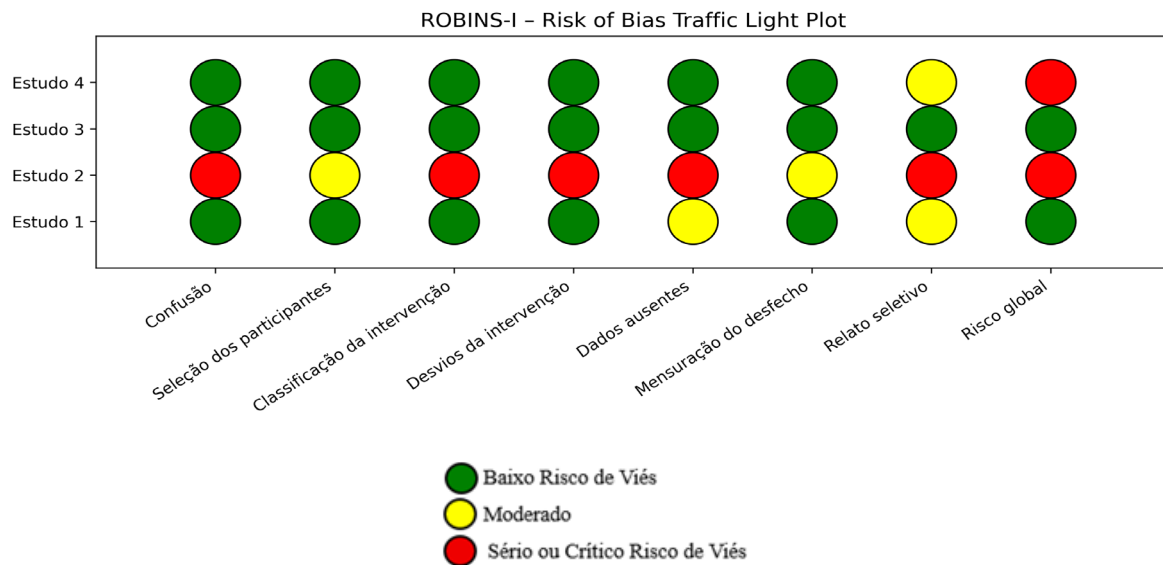


Figura 8.3: Modelo de apresentação do ROBINS-I V2 em gráfico de farol

GRADE-NMA: certeza da evidência em redes

Embora ferramentas como RoB 2 e ROBINS-I sejam amplamente utilizadas para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos, a qualidade metodológica de uma evidência vai além desses instrumentos. Aspectos como adequação do delineamento, tamanho amostral, escolha dos desfechos e consistência da análise estatística influenciam diretamente a confiança nos resultados. Esses elementos, ainda que não resumidos em uma única ferramenta, são considerados de forma integrada na avaliação da certeza da evidência, especialmente no contexto do sistema GRADE aplicado à meta-análise em rede.

GRADE-NMA: certeza da evidência em redes

Embora o risco de viés seja avaliado estudo por estudo, decisões clínicas dependem da qualidade global da evidência. É aqui que entra o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development* (GRADE), adaptado para NMA. Na prática, a aplicação do GRADE em meta-análises em rede é frequentemente operacionalizada por meio da ferramenta CINeMA, que sistematiza a avaliação dos domínios de certeza da evidência em redes complexas.

O GRADE tradicional avalia cinco domínios: risco de viés, inconsistência, indireção, imprecisão e viés de publicação. Na NMA, adiciona-se a incoerência da rede, que corresponde à discordância entre evidência direta e indireta. Risco de viés considera os estudos incluídos. Inconsistência avalia heterogeneidade entre resultados. Indireção examina diferenças entre população, intervenções e desfechos estudados e aqueles de interesse clínico. Imprecisão refere-se a intervalos de confiança amplos. Viés de publicação considera ausência de estudos negativos. Incoerência é exclusiva da NMA e avalia se as estimativas diretas e indiretas concordam. A evidência pode ser classificada como alta, moderada, baixa ou muito baixa certeza.

A tabela 3 resume os domínios avaliados pela ferramenta GRADE-NMA e a

tabela 4 mostra um modelo de apresentação da ferramenta.

Tabela 3: Domínios avaliados pela ferramenta GRADE-NMA

Domínio	Avalia
Risco de viés	Estudos incluídos
Inconsistência	Heterogeneidade
Indireção	População/intervenção/desfecho
Imprecisão	ICs amplos
Viés de publicação	Assimetria
Incoerência	Conflito entre evidência direta e indireta

Tabela 4: Exemplo de apresentação GRADE-NMA

Compa- ração	Efeito	IC95%	Risco de viés	Inconsis- tência	Indireção	Impreci- são	Publica- ção	Incoerên- cia	Certeza
Trat A vs B	RR 0.78	0.65–0.92	Baixo	Não	Não	Não	Imprová- vel	Não	Alta
Trat A vs C	RR 0.85	0.60–1.10	Algumas preocu- pações	Sim	Não	Sim	Possível	Sim	Baixa
Trat B vs C	MD -2.1	-3.8 a -0.5	Baixo	Não	Não	Não	Imprová- vel	Não	Alta
Trat A vs D	RR 0.92	0.70–1.25	Alto	Sim	Sim	Sim	Possível	Sim	Muito baixa
Trat C vs D	SMD -0.30	-0.55 a -0.05	Algumas preocu- pações	Não	Não	Não	Imprová- vel	Não	Moder- da

Interpretação Prática

Na NMA, os resultados numéricos, como medidas de efeito e rankings de tratamentos, não devem ser analisados isoladamente. A interpretação adequada exige integrar a magnitude do efeito com o nível de certeza da evidência. Um tratamento pode aparecer como o “melhor” no ranking, mas se essa estimativa estiver baseada em estudos com alto risco de viés, ampla imprecisão ou incoerência entre evidências diretas e indiretas, a confiança nesse resultado será limitada.

A NMA oferece um mapa comparativo de intervenções, mas o sistema GRADE indica o grau de confiança que podemos ter nesse mapa. A combinação entre efeito estimado e certeza da evidência é o que transforma resultados estatísticos em informação clinicamente útil.

Decisões clínicas não devem se apoiar exclusivamente na posição do tratamento na hierarquia da rede. É necessário avaliar se a evidência é consistente entre os estudos, se os intervalos de confiança são estreitos o suficiente para indicar precisão e se a população e os contextos estudados correspondem à prática clínica real. Em redes com baixa certeza de evidência, os resultados devem ser interpretados como hipóteses promissoras, mas não definitivas.

Endereços Eletrônicos

Ferramentas de risco de viés

RoB 2 (Risk of Bias 2 – ensaios randomizados)

<https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool>

ROBINS-I V2 (estudos não randomizados, versão de novembro de 2025)

<https://www.riskofbias.info/welcome/robins-i-v2>

Avaliação da qualidade da evidência

GRADE

<https://www.gradeworkinggroup.org/>

CINeMA

<https://cinema.ispm.unibe.ch/>

REFERÊNCIAS

CUMPSTON, M.; LI, T. et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, ED000142, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.ED000142>.

MINOZZI, S.; CINQUINI, M. et al. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation and Confidence in Network Meta-Analysis showed moderate to substantial concordance in the evaluation of certainty of the evidence. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 184, n. 111811, p. 111811, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2025.111811>.

PAPAKONSTANTINO, T.; HIGGINS, J. P. T. et al. CINeMA: Software for Confidence in Network Meta-Analysis. **PLoS Medicine**, v. 17, n. 4, p. e1003082, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003082>.

SALANTI, G.; DEL GIOVANE, C. et al. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. **PLoS One**, v. 9, n.7, p. e99682, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099682>.

STERNE, J. A. C.; HERNÁN, M. A. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies. **BMJ**, v. 355, p. i4919, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.

STERNE, J. A. C.; SAVOVIC, J. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 366, l4898, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.



Capítulo 9

MODELOS DE META-ANÁLISE: EFEITOS FIXOS E EFEITOS ALEATÓRIOS

LUIDGI DE SOUZA ARAUJO

LUIGI CHERMONT BERNI

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

A variação entre estudos dentro de uma mesma pergunta de pesquisa é muito comum, mesmo se tratando de uma pesquisa envolvendo um mesmo medicamento, com doses e populações semelhantes, raramente encontramos resultados idênticos. Essa variação, que pode ser pequena ou grande é o que a meta-análise busca avaliar e a partir disso surgem os dois grandes modelos estatísticos que sustentam essas inferências: o modelo de efeitos fixos e o modelo de efeitos aleatórios.

O modelo de efeitos fixos: uma única verdade compartilhada

No modelo de efeitos fixos, parte-se da ideia de que existe um único efeito verdadeiro do tratamento ou intervenção e que todos os estudos tentam estimá-lo, com variações apenas por acaso, o que é denominado erro amostral.

Em termos práticos, se estivermos avaliando o efeito de um antibiótico na redução da mortalidade por pneumonia, o modelo de efeitos fixos supõe que o “efeito real” é o mesmo em todos os contextos: hospital público ou privado, jovens ou idosos, América ou Europa. O que muda é apenas o quanto cada estudo consegue se aproximar desse valor verdadeiro, de acordo com seu tamanho amostral e precisão. O pesquisador, portanto, atribui mais peso aos estudos maiores e mais precisos. A estimativa final será, assim, uma média ponderada, onde o peso de cada estudo é inversamente proporcional à sua variância, ou seja, quanto menor o erro, maior o peso.

Esse tipo de modelo é inflexível diante da heterogeneidade real. Quando

os estudos diferem de maneira relevante, por exemplo: em desenho, população, dose, contexto, o modelo de efeitos fixos tende a subestimar a incerteza e pode oferecer uma falsa sensação de precisão.

O modelo de efeitos aleatórios: reconhecendo a diversidade do mundo real

O modelo de efeitos aleatórios aceita que o efeito verdadeiro pode variar entre os estudos, ou seja, em vez de uma única verdade, admite-se um conjunto de verdades possíveis, distribuídas em torno de uma média e nesse cenário, cada estudo tem seu próprio “efeito verdadeiro” (θ_i), e esses efeitos são vistos como amostras de uma distribuição de efeitos reais com média (μ) e variância entre estudos (τ^2). Essa variância entre os estudos é o cerne do modelo e traduz a heterogeneidade verdadeira, não explicada apenas pelo acaso.

Desse modo, o tamanho do efeito pode aumentar (ou diminuir), em estudos os quais há variação de contexto: Participantes idosos ou jovens, mais saudáveis, condições de vida ou quando uma intervenção intensiva é utilizada. Ao incluir essa nova camada de variação, o modelo de efeitos aleatórios torna-se mais realista, mas também mais cauteloso, pois o intervalo de confiança se alarga, refletindo a incerteza adicional sobre como os resultados podem diferir em novos contextos.

Assim, quando dizemos que “a média dos efeitos é X, com intervalo de confiança de Y a Z”, estamos reconhecendo que outros estudos futuros podem apresentar resultados diferentes.

Heterogeneidade

Poucos temas despertam mais debate na meta-análise do que a heterogeneidade. Ela é, ao mesmo tempo, um obstáculo e uma oportunidade. Um obstáculo, porque desafia a síntese; uma oportunidade, porque revela nuances e complexidades que enriquecem a interpretação.

Entende-se como heterogeneidade a medida da divergência entre efeitos observados na intervenção de diferentes ensaios clínicos. Na meta-análise em rede, a heterogeneidade reflete a combinação de estimativas disponíveis por meio comparações diretas e indiretas de intervenções.

Os métodos estatísticos, como o teste Q de Cochran, o índice I^2 e o τ^2 , ajudam a quantificar o grau dessa heterogeneidade. Mas a decisão de adotar um modelo de efeitos fixos ou aleatórios não deve ser apenas matemática, porém conceitual e contextual.

Dessa forma, diante de uma meta-análise há necessidade de perguntar-se:

- Os estudos são realmente comparáveis?
- Existe uma razão teórica ou clínica para esperar diferenças?
- O objetivo é estimar o efeito médio global (modelo aleatório) ou o efeito comum (modelo fixo)?

Nesse contexto, a heterogeneidade não deve ser interpretada apenas como

um indicador estatístico a ser quantificado, mas como um elemento informativo para a tomada de decisão clínica. Diferenças entre estudos podem refletir variações reais entre populações, contextos assistenciais ou estratégias terapêuticas, exigindo do pesquisador e do clínico uma interpretação cuidadosa sobre a aplicabilidade dos resultados ao cenário específico de interesse.

A meta-análise em rede

Quando avançamos da meta-análise tradicional para a meta-análise em rede (NMA), a escolha entre efeitos fixos e aleatórios se torna ainda mais estratégica. Aqui, estamos lidando não apenas com comparações diretas entre dois tratamentos, mas com toda uma rede de evidências que conecta múltiplas intervenções, algumas comparadas diretamente, outras apenas indiretamente.

Em um modelo de rede, assumir efeitos fixos significa considerar que todas as comparações compartilham um mesmo efeito “verdadeiro” dentro de cada nó da rede.

Já o modelo de efeitos aleatórios permite que diferentes comparações apresentem distribuições próprias de efeitos, conectadas por uma média comum. Essa abordagem é mais flexível e adequada quando os estudos variam em desenho, populações ou contexto geográfico. Além disso, em NMA bayesianas, que serão abordadas no próximo capítulo, a variância entre estudos (τ^2) pode receber uma distribuição *a priori*, integrando o conhecimento prévio e ampliando a robustez da inferência.

Um equívoco comum é pensar que o modelo de efeitos aleatórios é sempre “melhor”. Na verdade, ele é mais adequado quando há evidência ou suspeita de heterogeneidade real. Mas, em redes pequenas ou com poucos estudos por comparação, esse modelo pode introduzir instabilidade e aumentar a incerteza além do razoável. Por isso, a decisão deve sempre equilibrar teoria, dados e prudência. O pesquisador precisa conhecer o contexto clínico, interpretar a plausibilidade das diferenças e, sobretudo, comunicar com transparência o modelo adotado e suas limitações.

A escolha entre efeitos fixos e aleatórios reflete mais do que uma decisão estatística. O modelo de efeitos fixos expressa confiança na uniformidade da verdade. O de efeitos aleatórios, humildade diante da diversidade dos fenômenos. A maturidade metodológica consiste em reconhecer que nenhum modelo é universalmente superior: o melhor é aquele que dialoga com a realidade dos dados e da pergunta de pesquisa que queremos responder.

Ao final, o que importa é que cada número sintetizado carregue em si o respeito pela complexidade do mundo real, feito de variação, contexto, nuances e com as próprias evidências científicas.

REFERÊNCIAS

CHIOCCHIA, V.; NIKOLAKOPOULOU, A.; PAPAKONSTANTINOU, T.; EGGER, M.; SALANTI, G. Agreement between ranking metrics in network meta-analysis: an empirical study. **BMJ Open**, v. 10, n. 8, e037744, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037744>.

MCKENZIE, J.E.; VERONIKI, A. A. A brief note on the random-effects meta-analysis model and its

relationship to other models. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 174, p. 111492, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2024.111492>.

NIKOLAKOPOULOU, A.; MAVRIDIS, D.; SALANTI, G. How to interpret meta-analysis models: fixed effect and random effects meta-analyses. **Evidence Based Mental Health**, v. 17, n. 2, p. 64–68, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1136/eb-2014-101794>.

POMPILIO, G.; MIGLIORE, A.; INTEGLIA, D. Systematic literature review and Bayesian network meta-analysis of episodic cluster headache drugs. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 25, n. 2, p. 748–758, 2021. DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_202102_24874.

SANTOS, E.; CARDOSO, D.; APÓSTOLO, J. Como medir e explorar a heterogeneidade de uma meta-análise: estratégias metodológicas fundamentais. **Revista de Enfermagem Referência**, v. 6, n. 1, e21077, 2021. DOI: <https://doi.org/10.12707/RV21077>.

TURNER, R. M.; JACKSON, D.; WEI, Y.; THOMPSON, S. G.; HIGGINS, J. P. T. Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v. 34, p. 984–998, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1002/sim.6381>.

WANG, Y.; DELROCCO, N.; LIN, L. Comparisons of various estimates of the I^2 statistic for quantifying between-study heterogeneity in meta-analysis. **Statistical Methods in Medical Research**, v. 33, n. 5, p. 745–764, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1177/09622802241231496>.

ZHANG, C.; CHEN, M.; WANG, X. Statistical methods for quantifying between-study heterogeneity in meta-analysis with focus on rare binary events. **Statistics and Its Interface**, v. 13, n. 4, p. 449–464, 2020. DOI: <https://doi.org/10.4310/sii.2020.v13.n4.a3>.



Capítulo 10

INFERÊNCIA BAYESIANA X FREQUENTISTA

LUIGI CHERMONT BERNI

MARIANA CHAVES SIMONETI

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

Quando pesquisamos em saúde, queremos responder a perguntas que importam: “Esse tratamento funciona?” “Ele é melhor do que os outros?” “Qual a probabilidade de trazer benefício ao paciente?” Para responder a essas perguntas, utilizamos métodos estatísticos. Porém, a maneira como interpretamos os resultados depende do modelo de inferência que escolhemos. Sendo assim, na ciência, existem dois principais modos de pensar a análise de dados: a inferência frequentista e a inferência bayesiana. Ambas são válidas, rigorosas e amplamente usadas. A diferença está na forma como cada uma entende o que é probabilidade e no modo de interpretar a incerteza.

Este capítulo ajudará na compreensão da lógica de ambas, para que possamos interpretar estudos, revisões e meta-análises com olhar crítico e consciente. Porém, antes de tudo, precisamos entender o que seria probabilidade.

Probabilidade

Para a estatística frequentista, probabilidade é algo que se observa na frequência dos eventos ao longo do tempo, ou seja, observação do que já aconteceu. Já para a estatística bayesiana, probabilidade é uma medida da nossa incerteza sobre algo e essa incerteza pode mudar conforme aprendemos, ou seja, considera o que já aconteceu e, também, o que pode acontecer.

Inferência Frequentista baseada na Frequência dos Eventos

A estatística frequentista é a mais ensinada nas universidades e a mais comum em ensaios clínicos. Ela parte da ideia de que o parâmetro verdadeiro é fixo (por exemplo, o “verdadeiro” efeito do medicamento). Dessa forma, o que varia são os dados que observamos. Então, quando falamos em p -valor, intervalos de confiança e teste de hipótese, estamos usando a lógica frequentista. Mas como funciona na prática?

Imagine que queremos saber se um novo anti-inflamatório reduz mais a dor do que o tratamento padrão. Então, conduzimos um estudo, comparamos resultados e calculamos um p -valor. Se o p -valor for menor que um valor previamente definido (geralmente 0,05 ou 0,01 ou 0,001), concluímos que os resultados são improváveis sob a hipótese nula. Logo, há evidências de que o novo tratamento funciona melhor. Esse é um método consolidado, conhecido, amplamente aceito, simples de aplicar em muitos cenários. Porém, não permite dizer diretamente qual é a probabilidade de o tratamento funcionar, o p -valor é frequentemente mal interpretado e não incorpora conhecimento prévio. A figura 10.1 mostra um modelo frequentista de distribuição de médias amostrais.

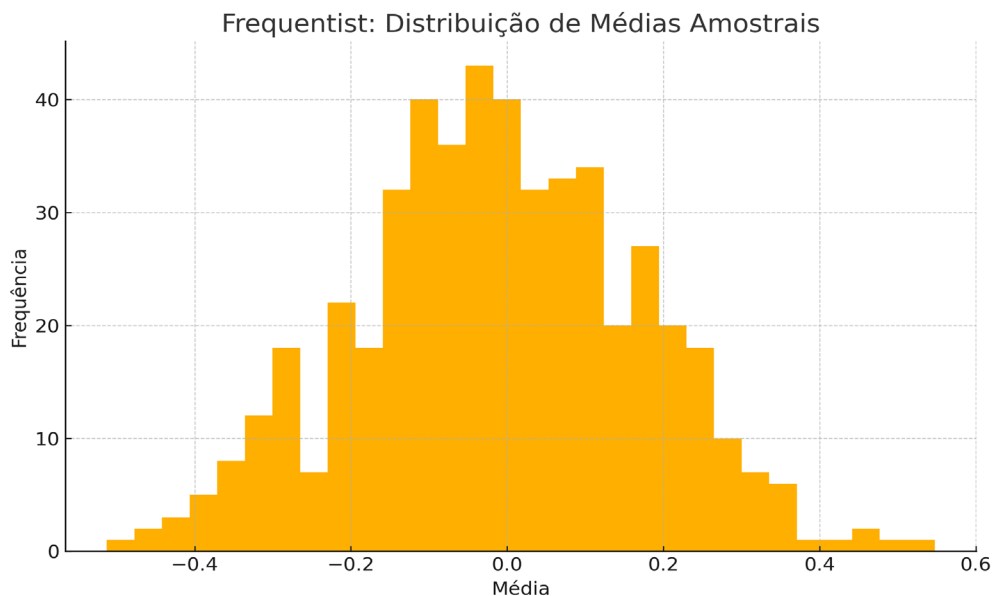


Figura 10.1: Distribuição de médias amostrais representando a incerteza frequentista.

Inferência Bayesiana baseada em evidências

A inferência bayesiana parte de uma visão diferente da frequentista, ou seja, a pesquisa parte de um conhecimento prévio, explícito ou implícito. Esse conhecimento prévio é chamado de *prior*. Assim, quando novos dados chegam, ocorre uma atualização do que já é conhecido para chegar a uma *posterior*, que é a estimativa atualizada. A fórmula que expressa esse processo é o famoso Teorema de Bayes, que diz que:

$$\text{Probabilidade final} = (\text{Probabilidade inicial ajustada pela nova evidência})$$

Em um exemplo simples: Se um medicamento já se mostrou eficaz em vários estudos pequenos, entramos no próximo estudo não como uma folha em branco, mas com uma expectativa, mesmo que moderada, de benefício. Isso

permite incorporar conhecimento acumulado, fornece resultados intuitivos e é a base natural para meta-análise em rede. Porém, exige escolhas matemáticas mais complexas, requer maior poder computacional e pode ser mal interpretada se o “prior” não for justificado. A figura 10.2 mostra um modelo de análise bayesiana.

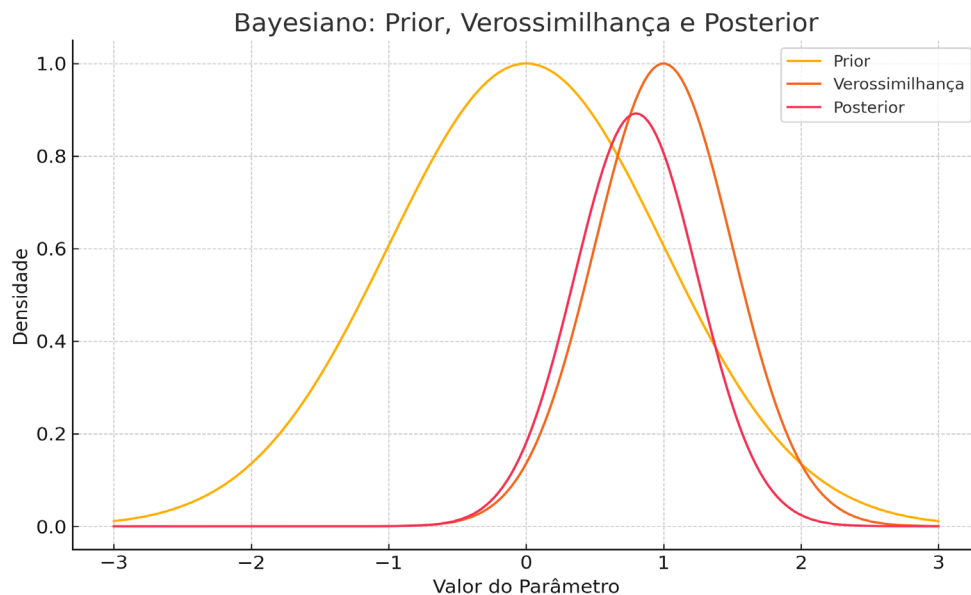


Figura 10.2: Prior, verossimilhança e posterior em uma análise bayesiana.

Meta-Análise em Rede e a Estatística

Na meta-análise tradicional, tanto abordagens frequentistas quanto bayesianas são possíveis. Na meta-análise em rede, embora ambas também possam ser utilizadas, a estatística bayesiana se tornou especialmente importante, porque permite combinar comparações diretas e indiretas de maneira mais natural, estima probabilidades de hierarquia entre tratamentos (como SUCRA) e fornece conclusões que fazem sentido clínico, como: “Há 63% de chance de que o Tratamento A seja mais eficaz do que todos os outros.” Isso é algo que o modelo frequentista não expressa diretamente.

Responsabilidade na Escolha da Inferência

Métodos estatísticos não são apenas cálculos, pois são formas de contar uma história sobre o cuidado em saúde. Quando interpretamos uma meta-análise, estamos ajudando alguém a tomar uma decisão que afetará vidas reais. Saber se um resultado expressa uma frequência histórica (visão frequentista) ou uma probabilidade atualizada de benefício (visão bayesiana) nos ajuda a fazer escolhas mais humanas, prudentes e transparentes.

Frequentista e Bayesiano não são concorrentes, em muitos contextos, ambas as abordagens podem levar a conclusões semelhantes, diferindo principalmente na forma de expressar e interpretar a incerteza. Porém, são duas maneiras diferentes de ver o mesmo fenômeno, pois a visão frequentista descreve o que os dados mostram, já a visão bayesiana descreve o que aprendemos com os dados.

Quando entendemos essa diferença, ganhamos clareza, precisão e responsabilidade científica.

REFERÊNCIAS

- AHN, E.; KANG, H. Concepts and emerging issues of network meta-analysis. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 74, n. 5, p. 371–382, 2021. DOI: <https://doi.org/10.4097/kja.21358>.
- BEIS, G.; PAPASOTIRIOU, I. Is network meta-analysis a revolutionary statistical tool for improving the reliability of clinical trial results? A brief overview and emerging issues arising. **In Vivo**, v. 37, n. 3, p. 972–984, 2023. DOI: <https://doi.org/10.21873/invivo.13171>.
- DIAS, S.; CALDWELL, D. M. Network meta-analysis explained. **Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition**, v. 104, n. 1, p. F8–F12, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdis-child-2018-315224>.
- DOLEMAN, B.; JAKOBSEN, J. C. et al. Methodologies for network meta-analysis of randomised controlled trials in pain, anaesthesia, and perioperative medicine: a narrative review. **British Journal of Anaesthesia**, v. 134, n. 4, p. 1029–1040, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.12.039>.
- FLOREZ, I. D.; DE LA CRUZ-MENA, J. E.; VERONIKI, A-A. Network meta-analysis: a powerful tool for clinicians, decision-makers, and methodologists. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 176, p. 111537, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2024.111537>.
- PUERTO NINO, A. K.; BRIGNARDELLO-PETERSEN, R. How to read a network meta-analysis. **European Urology Focus**, v. 9, n. 5, p. 701–704, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2023.10.018>.
- RHODES, K. M.; TURNER, R. M. et al. Implementing informative priors for heterogeneity in meta-analysis using meta-regression and pseudo data. **Statistics in Medicine**, v. 35, n. 29, p. 5495–5511, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/sim.7090>.
- ROUSE, B.; CHAIMANI, A; LI, T. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. **Internal and Emergency Medicine**, v. 12, n. 1, p. 103–111, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1583-7>.
- SANTOS, M. R. **Métodos de inferência Bayesiana e frequentista assumindo a distribuição defensiva de Gompertz na presença de fração de curas: aplicações a dados médicos**. 2019. 53 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.
- WATT, J. A.; DEL GIOVANE, C. et al. Incorporating dose effects in network meta-analysis. **BMJ**, v. 376, e067003, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067003>.

Capítulo 11

MODELAGEM DA REDE DE EVIDÊNCIAS

LETICIA RIBEIRO NUNES

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

A meta-análise em rede (NMA) é como um mapa que conecta o conhecimento científico sobre múltiplos tratamentos. Cada ponto ou nó representa uma intervenção, e cada linha ou aresta representa uma comparação direta feita em um estudo clínico. Quando várias comparações se conectam, formam uma rede de evidências capaz de sintetizar resultados diretos e indiretos, oferecendo uma visão ampla sobre qual tratamento tende a ser mais eficaz ou seguro. Porém, construir e interpretar essa rede exige cuidado, pois é necessário entender sua estrutura, avaliar a consistência das conexões e detectar incoerências, que podem comprometer a validade das conclusões.

Nós e Arestas: A Estrutura da Rede

Em uma NMA os Nós (nodes) representam os tratamentos ou intervenções incluídas na análise, por exemplo, em uma rede que compara medicamentos para depressão, cada antidepressivo é um nó. Já as arestas (edges) são as linhas que conectam os nós, indicando comparações diretas entre dois tratamentos em um ou mais ensaios clínicos (Figura 11.1). A força de cada aresta depende da quantidade e qualidade dos estudos que sustentam essa comparação. Redes bem balanceadas têm nós fortemente



Figura 11.1: Rede NMA onde cada tratamento é um nó colorido da rede; cada comparação entre dois tratamentos é uma linha que conecta os nós

conectados, ou seja, muitos estudos comparando pares de tratamentos. Redes fracas ou esparsas apresentam arestas finas ou isoladas, refletindo comparações raras ou indiretas.

Modelagem da Rede de Evidências

A modelagem da rede é o processo que transforma as comparações disponíveis em um modelo estatístico integrado. Como descrito no capítulo anterior, existem duas abordagens principais:

1. Modelos frequentistas, que combinam médias e variâncias de efeitos (como *standardized mean difference* ou *odds ratio*), assumindo uma distribuição normal dos erros.
2. Modelos bayesianos, que utilizam *priors* e *posteriors* para estimar a probabilidade de cada tratamento ser o melhor, incorporando a incerteza de maneira mais natural.

Independentemente da abordagem, o modelo deve garantir:

- **Transitividade:** os estudos são comparáveis em termos de população, intervenção e desfecho.
- **Consistência:** as evidências diretas e indiretas concordam entre si.
- **Homogeneidade:** as variações entre os estudos são aceitáveis e não distorcem o resultado final.

Consistência: Quando a Rede “Fala a Mesma Língua”

A consistência ou coerência é a base da credibilidade de uma NMA. Ela indica que as comparações diretas e indiretas produzem resultados semelhantes. Por exemplo: Se o tratamento A é mais eficaz que B, e B é mais eficaz que C, esperamos que A também seja melhor que C. Se a rede mostra o contrário, há inconsistência, e o modelo precisa ser reavaliado. A consistência pode ser testada de várias maneiras: Globalmente, avaliando toda a rede; localmente, examinando cada triângulo de comparações (A–B–C) e por “node-splitting”, técnica que separa as evidências diretas e indiretas de uma mesma comparação e verifica se elas concordam. Detectar incoerências é fundamental para evitar interpretações erradas, principalmente em redes complexas, com múltiplos tratamentos e poucos estudos por comparação.

Incoerência: Quando a Rede se Contradiz

A incoerência surge quando há discrepância entre as estimativas diretas e indiretas e isso pode ocorrer por várias razões: diferenças metodológicas entre os estudos (ex.: doses, populações ou desfechos diferentes); viés de publicação (quando apenas resultados positivos são publicados); viés de seleção de estudos ou má especificação do modelo estatístico. A presença de incoerência não invalida automaticamente a análise, mas sinaliza a necessidade de investigação cuidadosa das fontes de discrepância, sendo um passo essencial para melhorar

a qualidade das conclusões. Quando identificada, o pesquisador pode ajustar o modelo, revisar a inclusão dos estudos ou aplicar métodos de sensibilidade para avaliar a robustez dos achados.

Visualização e Interpretação

Ferramentas gráficas são fundamentais para compreender a rede:

- **Plot da Rede:** mostra visualmente os nós (tratamentos) e as arestas (comparações). A espessura das linhas indica o número de estudos.
- **Diagramas de Inconsistência:** destacam áreas onde comparações diretas e indiretas não concordam.
- **Forest plots e rank plots:** ajudam a visualizar os efeitos e a hierarquia dos tratamentos.

Essas representações permitem identificar rapidamente lacunas de evidência e pontos de tensão entre comparações.

A construção e a avaliação de uma rede de evidências devem sempre respeitar o contexto clínico. Mesmo a rede mais bem modelada perde valor se não refletir adequadamente as condições reais dos pacientes. Por isso, antes de interpretar rankings de eficácia ou probabilidades, é importante considerar o significado clínico das diferenças, a qualidade dos estudos incluídos e a coerência biológica das relações inferidas.

Modelar uma rede de evidências é mais do que combinar números, é tecer uma narrativa científica coerente entre múltiplos estudos. Os nós e arestas dão forma à estrutura da evidência, enquanto a consistência e a incoerência revelam sua força e seus limites. Com rigor metodológico e sensibilidade clínica, a NMA se torna uma ferramenta poderosa para transformar dados dispersos em conhecimento aplicável à prática médica.

REFERÊNCIAS

- AHN, E.; KANG, H. Concepts and emerging issues of network meta-analysis. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 74, n. 5, p. 371–382, 2021. DOI: <https://doi.org/10.4097/kja.21358>.
- FLOREZ, I. D.; DE LA CRUZ-MENA, J. E.; VERONIKI, A-A. Network meta-analysis: a powerful tool for clinicians, decision-makers, and methodologists. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 176, p. 111537, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2024.111537>.
- OWEN, R. K.; TINCELLO, D. G.; ABRAMS, K. R. Network meta-analysis: development of a three-level hierarchical modeling approach incorporating dose-related constraints. **Value in Health**, v. 18, n. 1, p. 116–126, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.10.006>.
- VAN VALKENHOEF, G.; DIAS, S. et al. Automated generation of node-splitting models for assessment of inconsistency in network meta-analysis. **Research Synthesis Methods**, v. 7, n. 1, p. 80–93, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1167>.
- WATT, J. A.; DEL GIOVANE, C. et al. Incorporating dose effects in network meta-analysis. **BMJ**, v. 376, e067003, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067003>.
- YANG, A.; PECHLIVANOGLU, P.; AOYAMA, K. Interpreting and assessing confidence in network meta-analysis results: an introduction for clinicians. **Journal of Anesthesia**, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00540-022-03072-5>.
- YANG, G.; LIU, D. et al. Efficient network meta-analysis: a confidence distribution approach. **Statis-**

tical Methodology, v. 20, p. 105–125, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stamet.2014.01.003>.

YOON, I. M.; KIM, K.Y. et al. Efficacy of potassium-competitive acid blockers versus proton pump inhibitors for gastric ulcers: Bayesian and frequentist network meta-analysis with cross-inference through a quality management system. **Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental**, v. 102, p. 100776, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2025.100776>.



Capítulo 12

MEDIDAS DE EFEITO E INTERPRETAÇÃO CLÍNICA

FELIPE MORAES COSTA

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

LEONARDO GOUVÊA DE OLIVEIRA

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

Quando falamos em meta-análise tradicional ou em rede falamos, essencialmente, de medidas de efeito. Medidas de efeito são formas padronizadas de quantificar o tamanho e a direção da diferença entre grupos em um estudo clínico ou em uma síntese de evidências, como uma meta-análise. Elas não dizem apenas se há diferença, mas o tamanho dessa diferença. Em termos simples, elas respondem à pergunta: “Quanto um tratamento muda o desfecho em comparação a outro?” Medidas de efeito, além de dizerem se existe diferença, mostram o quanto essa diferença é relevante.

Medidas de efeito traduzem dados em significado clínico, pois não basta saber que um resultado é “estatisticamente significativo”; é preciso saber se ele faz diferença para o paciente. Permitem comparação entre estudos, uma vez que, usando a mesma medida, resultados de pesquisas diferentes podem ser combinados, apoiando decisões clínicas e políticas de saúde, guiando escolhas terapêuticas, diretrizes e recomendações. Uma boa interpretação clínica começa com uma pergunta simples: “Esse número muda minha decisão para o paciente que está à minha frente?”

O que exatamente medidas de efeito medem?

As medidas de efeito comparam um grupo exposto a uma intervenção (ex.: novo medicamento) com um grupo controle (ex.: placebo ou tratamento padrão), avaliando o risco de um evento, a chance de ocorrência, a média de um desfecho contínuo ou posição relativa entre múltiplos tratamentos.

Por exemplo:

Se dois tratamentos reduzem a pressão arterial, a medida de efeito mostra quanto a redução é maior em um do que no outro tratamento. Se um medicamento reduz mortes, a medida de efeito indica o tamanho dessa redução (por exemplo, reduz o risco em 20%). São elas que traduzem números em significado clínico. São elas que nos ajudam a responder perguntas como:

Quanto esse tratamento realmente ajuda?

Ele é melhor do que outro?

Essa diferença é clinicamente relevante ou apenas estatística?

Neste capítulo, vamos abordar brevemente sobre as principais métricas utilizadas em meta-análises e meta-análise em rede: *Odds Ratio* (OR), *Risk Ratio* (RR), *Mean Difference* (MD), *Standardized Mean Difference* (SMD) e ainda, *Surface Under the Cumulative Ranking Curve* (SUCRA), ranking de tratamentos e outras informações estatísticas, sempre com o foco no olhar do clínico, e não apenas no cálculo matemático.

Porém, antes de nos aprofundarmos nas métricas específicas, é importante compreender que as medidas de efeito variam de acordo com a natureza do desfecho avaliado. Em síntese, os desfechos clínicos podem ser classificados em duas grandes categorias: medidas discretas e medidas contínuas.

Misturar medidas de desfechos diferentes é um erro metodológico comum. Um estudo que avalia mortalidade exige RR/OR; um estudo que avalia escore de dor exige MD/SMD. Entender essa diferença é o primeiro passo para interpretar corretamente uma meta-análise. Assim, essa distinção é essencial porque define qual tipo de cálculo estatístico será utilizado e como o resultado deverá ser interpretado clinicamente.

Medidas discretas

As medidas discretas ou dicotômicas resultam de contagens e assumem apenas valores inteiros e separados, geralmente representando a ocorrência ou não de um evento (resposta binária, como sim/não, vivo/morto, sucesso/fracasso). Os dados são apresentados como o número de eventos e o total de participantes em cada grupo de comparação. Exemplos de desfechos dicotômicos Morte (sim/não); Infarto (sim/não); recaída de depressão (sim/não); evento adverso (sim/não); cura de infecção (sim/não). Nesses casos, as medidas de efeito não lidam com médias, mas com probabilidades, riscos ou chances de ocorrência do evento. Métricas de efeito comuns de medidas discretas:

Odds Ratio (OR)

O *Odds Ratio* (OR) é muito utilizado quando o desfecho é binário ou dicotômico (sim/não, evento/não evento). É a razão entre as chances de um evento ocorrer em um grupo *versus* outro.

OR = 1 → não há diferença entre os grupos

OR > 1 → maior chance do evento no grupo tratado

OR < 1 → menor chance do evento no grupo tratado

Exemplo clínico:

Em uma meta-análise de antidepressivos, um OR de 0,65, com intervalo de confiança de 95% de 0,XX a 0,YY, indica redução da chance de recaída em relação ao comparador. Todavia, é necessária cautela na interpretação, pois o OR pode superestimar o efeito quando o evento é comum. Por esse motivo, embora amplamente utilizado, nem sempre é a medida mais intuitiva para a prática clínica.

Risk Ratio (RR)

O *Risk Ratio* (RR) é uma medida relativa, ele compara a razão entre dois riscos absolutos e costuma ser mais fácil de interpretar, sendo mais intuitivo para a prática clínica. A razão entre o risco de um evento no grupo de intervenção e o risco no grupo controle.

RR = 1 → risco igual

RR = 0,80 → redução de 20% no risco

RR = 1,25 → aumento de 25% no risco

Exemplo clínico:

Se o risco de sangramento com um anticoagulante padrão é 10% e com o novo fármaco é 8%, o RR = 0,8. Dessa forma, o clínico entende que há uma redução relativa de 20% no risco.

O risco relativo RR é uma medida de efeito apropriada para estudos que permitam a estimativa direta de risco ou incidência, como ensaios clínicos e estudos observacionais do tipo coorte. Dessa forma, o RR pode ser utilizado em meta-análises que incluam estudos observacionais, desde que esses estudos tenham desenho adequado para estimar risco. Por outro lado, o RR não deve ser utilizado em estudos de caso-controle, pois nesse tipo de delineamento a incidência real do desfecho na população não é conhecida, sendo o OR a medida de efeito mais apropriada nesses casos.

Hazard Ratio (HR)

O Hazard Ratio (HR) é uma medida de efeito utilizada quando o desfecho de interesse não é apenas se o evento ocorre, mas quando ele ocorre. Por isso, o HR é característico de estudos de tempo até o evento (time-to-event outcomes), também conhecidos como análises de sobrevivência.

Exemplos clássicos: tempo até: morte, recaída da depressão, progressão

do câncer, evento cardiovascular, falha do tratamento. “Hazard” não é exatamente risco, porém a taxa instantânea de ocorrência do evento em um determinado momento, entre pessoas que ainda não tiveram o evento.

Nessas análises, a probabilidade de um indivíduo permanecer livre do evento ao longo do tempo é geralmente representada por meio das curvas de Kaplan–Meier. Essas curvas descrevem graficamente a função de sobrevivência, mostrando a proporção de indivíduos que ainda não apresentaram o evento em diferentes momentos do seguimento.

O HR quantifica a razão entre as taxas instantâneas de ocorrência do evento (hazard) entre dois grupos ao longo de todo o período de acompanhamento. Assim, enquanto as curvas de Kaplan–Meier permitem uma visualização temporal da diferença entre os grupos, o HR fornece uma estimativa numérica resumida dessa diferença, geralmente obtida por modelos de regressão, como o modelo de Cox.

Em estudos de sobrevivência, as curvas de Kaplan–Meier fornecem a representação gráfica do tempo até o evento, enquanto o HR expressa quantitativamente a diferença no risco instantâneo entre os grupos ao longo do seguimento.

HR = 1 → Mesma velocidade de ocorrência do evento

HR < 1 → O evento acontece mais lentamente no grupo tratado

HR > 1 → O evento acontece mais rapidamente no grupo tratado

Exemplo clínico:

Estudo de antidepressivo para prevenir recaída, com HR=0,60, significa que, em qualquer momento do seguimento, os pacientes tratados têm 40% menos “velocidade” de recaída do que o grupo controle. Não quer dizer que 40% não recaíram, porém que o tempo até recaída é prolongado. Parte superior do formulário

Diferença de Risco (RD)

A Diferença de Risco (RD), também chamada de Redução Absoluta do Risco, expressa a diferença absoluta nas proporções de eventos entre os grupos comparados. Trata-se de uma medida diretamente clínica, pois indica quantos pacientes a mais ou a menos apresentarão o evento em decorrência do tratamento.

Por exemplo, em um estudo avaliando complicações pós-operatórias, a RD compara a proporção de pacientes que desenvolveram uma complicação em relação ao total de pacientes submetidos ao procedimento em cada grupo. Enquanto medidas relativas como o Risco Relativo (RR) e o Odds Ratio (OR) expressam a magnitude do efeito em termos proporcionais, a RD mostra o impacto absoluto do tratamento, o que facilita a tomada de decisão clínica.

A RD é fortemente influenciada pelo risco basal. Assim, mesmo quando o RR sugere um efeito expressivo, a RD pode ser pequena se a incidência do evento no grupo controle for baixa.

Interpretação:

$RD = 0 \rightarrow$ Nenhuma diferença

$RD < 0 \rightarrow$ Tratamento reduz o evento

$RD > 0 \rightarrow$ Tratamento aumenta o evento

Exemplo clínico

Em um estudo comparando uma nova técnica cirúrgica com a técnica padrão, 10% dos pacientes no grupo intervenção apresentaram complicações pós-operatórias, enquanto no grupo controle a taxa foi de 20%.

$$RD = 10\% - 20\% = -10\%$$

Isso significa que a nova técnica previne 10 complicações a cada 100 pacientes tratados, em comparação com a técnica convencional.

(Equivalente a um NNT = 10, o que reforça a relevância clínica do achado.)

Medidas contínuas

As medidas contínuas resultam de mensurações e podem assumir qualquer valor dentro de um determinado intervalo, incluindo números fracionários ou decimais. Os dados são geralmente expressos como médias e medidas de dispersão (como desvio padrão) para cada grupo de comparação. Em vez de contar eventos, avaliamos o quanto algo mudou. Exemplos de desfechos contínuos: pressão arterial (mmHg), escore de depressão (HAM-D, MADRS), nível de colesterol (mg/dL), escore de dor (VAS 0–10), peso corporal (kg). Nesses casos, a comparação entre grupos é feita com base em médias e variabilidade. Métricas de Efeito Comuns:

Mean Difference (MD)

A Diferença de Médias (MD) é usada quando os estudos medem o mesmo desfecho na mesma escala ou unidade. Exemplos: dor medida pela escala visual analógica (0–10); pressão arterial em mmHg; glicemia em mg/dL; colesterol em mg/dL etc. A interpretação depende se reduzir ou aumentar o desfecho é desejável.

$MD = 0 \rightarrow$ Nenhuma diferença entre grupos

$MD < 0 \rightarrow$ Tratamento reduz o valor do desfecho

$MD > 0 \rightarrow$ Tratamento aumenta o valor do desfecho

Exemplo clínico:

Uma $MD = -8$ mmHg na pressão sistólica significa que, em média, o tratamento reduz a pressão em 8 mmHg a mais que o comparador. Aqui, a interpretação é direta e clinicamente poderosa.

Standardized Mean Difference (SMD)

Quando diferentes estudos avaliam o mesmo construto, mas utilizam escalas contínuas distintas (por exemplo, Escala de Hamilton vs. Escala de Beck para depressão), utiliza-se a Standardized Mean Difference (SMD). A SMD expressa a diferença entre os grupos em unidades de desvio-padrão, permitindo a combinação e a comparação de resultados obtidos com instrumentos diferentes. Exemplos apropriados de desfechos que frequentemente requerem o uso da SMD incluem:

- Sintomas depressivos medidos por diferentes escalas (HAM-D, BDI, PHQ-9);
- Dor avaliada por escalas distintas (VAS, NRS, WOMAC);
- Ansiedade mensurada por instrumentos diversos (HADS, STAI, GAD-7);
- Qualidade de vida avaliada por questionários diferentes (SF-36, EQ-5D, WHOQOL);
- Função cognitiva medida por testes distintos (MMSE, MoCA).

Nesses contextos, a SMD padroniza o efeito, tornando os resultados comparáveis entre estudos, mesmo quando as escalas originais diferem em unidades e amplitude. Em regra prática (aproximação clínica):

SMD $\approx$ 0,2 $\rightarrow$ efeito pequeno

SMD $\approx$ 0,5 $\rightarrow$ efeito moderado

SMD $\geq$ 0,8 $\rightarrow$ efeito grande

A SMD é estatisticamente útil, mas menos intuitiva para o clínico, exigindo cuidado na comunicação dos resultados.

Surface Under the Cumulative Ranking Curve (SUCRA)

Na NMA, além de comparar tratamentos, queremos ordená-los e nesse momento lançamos mão do *Surface Under the Cumulative Ranking Curve* (SUCRA), que representa uma probabilidade de um tratamento estar entre os melhores.

SUCRA próximo de 1 $\rightarrow$ alta probabilidade de ser o melhor

SUCRA próximo de 0 $\rightarrow$ baixa probabilidade

Exemplo:

Em uma rede com cinco tratamentos:

Tratamento A $\rightarrow$ SUCRA = 0,92

Tratamento B $\rightarrow$ SUCRA = 0,65

Tratamento C $\rightarrow$ SUCRA = 0,30

O Tratamento A tem maior chance de ser o mais eficaz. Porém, vale ressaltar que o SUCRA não substitui a análise de segurança, efeitos adversos e aplicabilidade clínica.

Ranking de Tratamentos

Uma das grandes contribuições da meta-análise em rede é a possibilidade de ordenar os tratamentos segundo sua eficácia ou segurança. Todavia pode ser um risco para interpretação clínica quando mal utilizado, pois o ranking não é verdade absoluta, porém uma probabilidade. Ele é útil, mas não absoluto, pois o primeiro lugar no ranking não significa automaticamente “melhor escolha” para todos os pacientes em todos os cenários, mas aquele que tem maior chance de apresentar o melhor desempenho, considerando a incerteza dos dados. O clínico deve sempre considerar a magnitude do efeito, o intervalo de credibilidade/confiança, o perfil de segurança, o custo-benefício e o contexto do paciente.

Convertendo Medidas de Efeito entre Escalas

Na prática da síntese de evidências, especialmente em meta-análises e meta-análises em rede, nem sempre os estudos utilizam a mesma medida de efeito ou a mesma escala de mensuração. Por isso, compreender como converter, tornando os resultados comparáveis e interpretar essas medidas é essencial para não perder o significado clínico dos resultados.

Conversão entre OR e RR

Embora OR e RR expressem ideias semelhantes, eles não são numericamente equivalentes, especialmente quando o evento é comum.

Quando o evento é raro ($\approx <10\%$), $OR \approx RR$

Quando o evento é frequente, o OR tende a superestimar o efeito

Exemplo clínico:

Um $OR = 0,50$ pode parecer uma redução de 50%, mas, ao converter para RR, o efeito real pode ser uma redução de apenas 30%.

Por isso, sempre que possível prefira RR para comunicação clínica; utilize OR com cautela, explicando seu significado.

Conversão de SMD para Escalas Clínicas Familiares

A SMD é útil para combinar estudos que utilizam escalas diferentes para medir o mesmo desfecho, porém é menos intuitiva para a interpretação clínica direta. Uma estratégia frequentemente empregada é traduzir a SMD para unidades clínicas familiares, utilizando um desvio-padrão representativo de uma escala amplamente conhecida.

Exemplo:

Uma $SMD = -0,5$ indica um efeito moderado. Se, em um estudo de referência, o desvio-padrão da escala de dor numérica (NRS 0–10) for aproximadamente 2 pontos, essa SMD corresponde, em média, a uma redução de cerca de 1 ponto na intensidade da dor. Da mesma forma, se o desvio-padrão de um instrumento de qualidade de vida (0–100) for 15 pontos, a mesma SMD representaria uma me-

lhora média de aproximadamente 7–8 pontos.

Essa tradução auxilia o clínico a responder à pergunta: “Esse efeito é clinicamente perceptível para o paciente?”

Conversão para Número Necessário para Tratar (NNT)

Sempre que viável, converter medidas relativas (RR ou OR) para NNT é extremamente útil.

$NNT = 1 / \text{redução absoluta do risco}$

Exemplo clínico:

Se um tratamento reduz o risco de evento de 20% para 15%:

Redução absoluta = 5%

$NNT = 20$

Ou seja: É preciso tratar 20 pacientes para evitar um evento.

Essa forma de comunicação é altamente clínica e ética, pois aproxima a estatística da decisão real.

Da Significância Estatística à Relevância Clínica

Uma armadilha comum é confundir significância estatística com relevância clínica. Um efeito pode ser estatisticamente significativo, mas clinicamente irrelevante, especialmente em grandes amostras. Um $RR = 0,95$ pode ser estatisticamente significativo em grandes amostras, mas clinicamente irrelevante. Já um $RR = 0,80$ pode não atingir significância em amostras pequenas, mas indicar um efeito potencialmente importante.

Um dos erros mais comuns na leitura de meta-análises é focar apenas em p -valores e intervalos de confiança e esquecer a pergunta central: *Esse efeito muda a conduta clínica?* Por isso, interpretar medidas de efeito exige sempre contexto clínico, conhecimento da doença e compreensão do paciente real.

Integração Clínica

Medidas de efeito são ferramentas, não respostas prontas, e na tomada de decisão o clínico precisa pensar além dos números. A verdadeira prática baseada em evidências acontece quando os números são interpretados com sensibilidade clínica, os resultados são comunicados de forma honesta e decisões são individualizadas. Por isso, a interpretação clínica deve sempre considerar a magnitude do efeito; intervalo de confiança/credibilidade; desfecho avaliado; valores e preferências do paciente.

OR, RR, MD, SMD, SUCRA e rankings são diferentes formas de saber como os tratamentos se comparam e o que isso significa para o paciente. Dominar essas medidas não é apenas um exercício estatístico, mas um ato de responsabilidade clínica. A boa prática baseada em evidências acontece quando números são traduzidos em significado, rankings são interpretados com cautela e decisões são

tomadas considerando pessoas reais, não apenas médias estatísticas.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, C. Understanding the basics of meta-analysis and how to read a forest plot: as simple as it gets. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 81, n. 5, p. 20f13698, 2020. DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.20f13698>.

FLOREZ, I. D.; DE LA CRUZ-MENA, J. E.; VERONIKI, A-A. Network meta-analysis: a powerful tool for clinicians, decision-makers, and methodologists. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 176, p. 111537, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2024.111537>.

GEORGE, A.; STEAD, T. S.; GANTI, L. What's the risk: differentiating risk ratios, odds ratios, and hazard ratios? **Cureus**, v. 12, n. 8, e10047, 2020. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.10047>.

ROUSE, B.; CHAIMANI, A.; LI, T. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. **Internal and Emergency Medicine**, v. 12, n. 1, p. 103–111, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1583-7>.

YANG, S.; BERDINE, G. The surface under the cumulative ranking curve. **Southwest Journal of Pulmonary and Critical Care**, v. 13, n. 55, 2023. DOI: <https://doi.org/10.12746/swjmv13i55.1445>.



Capítulo 13

META-ANÁLISE EM REDE NO R

LEONARDO GOUVÊA DE OLIVEIRA

MARIANA CHAVES SIMONETI

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

Para muitos profissionais da saúde, o R ainda parece um território distante, técnico e matemático demais, “não feito para clínicos”. No entanto, quando bem guiado, o R se transforma em uma ferramenta poderosa de tradução da evidência científica, permitindo que perguntas clínicas complexas sejam respondidas com clareza, transparência e rigor. O R faz os cálculos. O pesquisador faz as escolhas.

Neste capítulo, o objetivo não é transformar o leitor em programador, mas mostrar que é possível realizar uma meta-análise em rede passo a passo, entendendo o que está sendo feito em cada etapa. Vamos caminhar juntos desde a organização dos dados até a interpretação dos resultados, utilizando três pacotes amplamente reconhecidos:

- netmeta - com uma abordagem frequentista;
- gemtc – com uma abordagem bayesiana;
- BUGSnet – com interface bayesiana amigável.

O que é necessário Saber sobre o R?

- Uma meta-análise em rede no R exige apenas três coisas fundamentais:
- Dados organizados corretamente;
- Clareza da pergunta clínica;
- Disposição para interpretar, não apenas rodar códigos.

Preparando o Ambiente no R

Instalação do R no computador

O primeiro passo para uma meta-análise em rede usando o R será a instalação. O R é um software estatístico livre, multiplataforma, disponível para os sistemas operacionais Windows, macOS e Linux.

A instalação deve ser realizada diretamente a partir do site oficial do R Project for Statistical Computing (<https://www.r-project.org>). Recomenda-se sempre a instalação da versão mais recente disponível, garantindo compatibilidade com pacotes atualizados e correções de segurança.

Após o download, o processo de instalação é simples e guiado, não exigindo conhecimentos técnicos avançados. Finalizada a instalação, o usuário poderá executar o R por meio da interface padrão ou, preferencialmente, utilizando ambientes integrados como o RStudio, que facilitam a organização de scripts, visualização de gráficos e gerenciamento de objetos.

O correto funcionamento do R pode ser verificado digitando um comando simples, como $1 + 1$, no console. Caso o resultado seja exibido corretamente, o ambiente está pronto para uso.

O próximo passo é o carregamento dos pacotes no seu computador:

```
√ install.packages("netmeta")
√ library(netmeta)
√ install.packages("gemtc")
√ library(gemtc)
√ install.packages("BUGSnet")
√ library(BUGSnet)
```

Os pacotes são instalados apenas uma vez, no entanto, toda vez que você reiniciar o programa você deve carregar os pacotes novamente, para poder rodar a estatística.

Criação da Tabela de Dados no Excel e Importação para o R

Em estudos reais, os dados utilizados em meta-análises em rede geralmente são organizados previamente em planilhas eletrônicas, como o Microsoft Excel ou softwares equivalentes. Essa etapa é fundamental para garantir padronização, rastreabilidade e reprodutibilidade da análise. A planilha deve conter, preferencialmente:

- Identificador do estudo
- Tratamentos comparados
- Medidas de efeito (média, desvio-padrão)
- Tamanho amostral de cada grupo

Cada linha deve representar uma comparação direta entre dois tratamentos dentro de um estudo.

Após a organização da planilha, recomenda-se salvá-la no formato .csv (comma-separated values), que é amplamente compatível com o R. A importação pode ser realizada por meio da função `read.csv()`:

```
dados <- read.csv("dados_meta_analise.csv", header = TRUE, sep = ",")
```

Uma vez importados, os dados devem ser conferidos quanto à estrutura, nomes das variáveis e possíveis valores ausentes. Essa etapa é crítica para evitar erros silenciosos durante a modelagem estatística e garantir que os pacotes de meta-análise em rede reconheçam corretamente os tratamentos e comparações. A seguir exemplos de planilhas em Excel para medidas de efeito contínuas e discretas:

A. Exemplo de Dados com Desfecho Contínuo

Exemplo com medidas contínuas (ex.: pressão arterial, escore de dor, peso, escala clínica).

Estrutura das colunas

Coluna	Descrição
estudo	Identificador do ensaio
tratamento1	Tratamento do grupo 1
tratamento2	Tratamento do grupo 2
media1	Média do desfecho (grupo 1)
dp1	Desvio-padrão (grupo 1)
n1	Tamanho amostral (grupo 1)
media2	Média do desfecho (grupo 2)
dp2	Desvio-padrão (grupo 2)
n2	Tamanho amostral (grupo 2)

Este tipo de estrutura é utilizado para desfechos contínuos, como pressão arterial, escores clínicos, escalas de dor ou medidas laboratoriais. A tabela 1 mostra a disposição dos dados na planilha Excel. Compatível com *Mean Difference* (MD), *Standardized Mean Difference* (SMD), que são abordados no capítulo 12.

Tabela 1: Disposição dos dados na planilha Excel para serem importados para o R

Estudo	Tratamento 1	Tratamento 2	Média 1	DP 1	N 1	Média 2	DP 2	N 2
E1	A	B	120	15	60	115	14	58
E2	A	C	122	16	55	118	15	57
E3	B	C	117	14	62	113	13	60
E4	A	B	119	15	50	116	14	52

B. Exemplo de Dados com Desfecho Discreto

Este formato é utilizado para desfechos binários, como ocorrência de eventos adversos, mortalidade ou resposta clínica. A tabela 2 mostra a disposição dos dados na planilha Excel. Compatível com *Odds Ratio* (OR), *Risk Ratio* (RR), *Risk*

Difference (RD) e *Hazard Ratio* (HR), que são abordados no capítulo 12.

Tabela 2: Disposição dos dados na planilha Excel para serem importados para o R

Estudo	Tratamen- to 1	Tratamen- to 2	Eventos 1	N 1	Eventos 2	N 2
E1	A	B	18	60	25	58
E2	A	C	20	55	28	57
E3	B	C	22	62	30	60
E4	A	B	17	50	24	52

Após salvar a planilha no formato .xlsx ou .csv, os dados podem ser importados para o R utilizando o pacote readxl, conforme o exemplo abaixo:

```
library(readxl)

dados_contínuos <- read_excel("exemplos_dados_meta_analise_rede.xlsx", sheet = "Desfecho_Continuo")
dados_discretos <- read_excel("exemplos_dados_meta_analise_rede.xlsx", sheet = "Desfecho_Discreto")
```

Criando um Conjunto de Dados Simulado

Vamos imaginar uma pergunta clínica simples: *Qual tratamento é mais eficaz para reduzir a pressão arterial: A, B ou C?*

Cada pacote utiliza estruturas de dados específicas. Para fins didáticos, utilizamos um conjunto de dados simplificado, mas na prática pode ser necessário adaptar o formato conforme o pacote escolhido.

Dados simulados (ensaios randomizados)

No R você preencherá com os seguintes comandos:

```
dados <- data.frame(
  estudo = c("E1", "E2", "E3"),
  tratamento1 = c("A", "A", "B"),
  tratamento2 = c("B", "C", "C"),
  media1 = c(10, 12, 8),
  media2 = c(8, 9, 7),
  sd1 = c(2, 2, 1.5),
  sd2 = c(2, 2, 1.5),
  n1 = c(50, 50, 50),
  n2 = c(50, 50, 50)
)
```

Onde cada linha representa uma comparação direta entre dois tratamentos.

Meta-Análise em Rede com o pacote netmeta (Frequentista)

O *netmeta* é ideal para quem vem da meta-análise tradicional. Antes de executar qualquer modelo de meta-análise em rede, é fundamental verificar se a rede é conectada, se há plausibilidade de transitividade entre os estudos e se as comparações são clinicamente comparáveis.

3.1 Criando o objeto de rede

No R você preencherá com os seguintes comandos:

```
mna <- netmeta(
  TE = medial - media2,
  seTE = sqrt((sdl^2/n1) + (sd2^2/n2)),
  treat1 = tratamento1,
  treat2 = tratamento2,
  studlab = estudo,
  data = dados,
  sm = "MD"
)
```

Visualizando a rede no netgraph(mna)

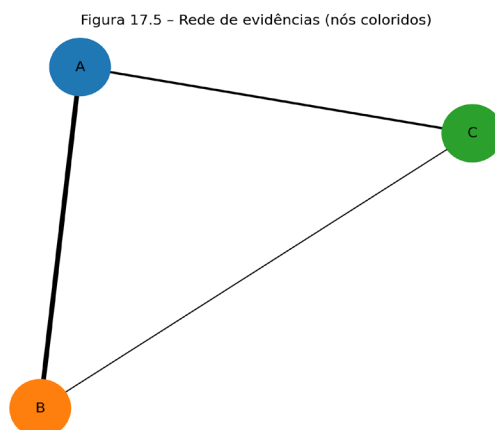


Figura 13.1: Exemplo ilustrativo de rede de evidências em meta-análise em rede.

Nessa rede, cada nó representa um tratamento (A, B e C) e cada aresta (linha) indica uma comparação direta. A visualização auxilia na identificação da conectividade e da consistência da rede.

Resultados principais - summary(mna)

O *output* traz estimativas de efeito, intervalos de confiança, heterogeneidade, comparações diretas e indiretas.

Ranking de Tratamentos no `netmeta`

Aqui o leitor começa a responder: *Qual tratamento tende a funcionar melhor?*

Meta-Análise em Rede Bayesiana com `gemtc`

O `gemtc` permite incorporar a lógica bayesiana de forma elegante.

Preparando os dados

No R você preencherá com os seguintes comandos:

```
network <- mtc.network(data.ab = dados,
  treatments = c("A", "B", "C"))
```

Ajustando o modelo

No R você preencherá com os seguintes comandos:

```
modelo <- mtc.model(
  network,
  linearModel = "random",
  likelihood = "normal",
  link = "identity"
)
```

Rodando a simulação

No R você preencherá com os seguintes comandos:

```
resultado <- mtc.run(modelo)
summary(resultado)
```

Aqui o R está usando cadeias de Markov para estimar probabilidades.

Visualizando Rankings no `gemtc`

No R você preencherá com os seguintes comandos:

```
ranks <- rank.probability(resultado)
plot(ranks)
```

Agora você pode visualizar as probabilidades reais de cada tratamento ser o melhor.

BUGSnet: Uma Ponte Amigável para o Mundo Bayesiano

O BUGSnet foi criado para reduzir a barreira técnica.

Preparando os dados

No R você preencherá com os seguintes comandos:

```
bugs.data <- data.prep(
  arm.data = dados,
  varname.t = "tratamento",
  varname.s = "estudo"
)
```

Ajustando o modelo

No R você preencherá com os seguintes comandos:

```
bugs.model <- nma.run(
  data = bugs.data,
  outcome = "continuous",
  model = "random"
)
```

Resultados e ranking - *nma.rank(bugs.model)*

O pacote gerará gráficos prontos para publicação.



Figura 13.2: Ranking ilustrativo de tratamentos segundo o SUCRA.

O *Surface Under the Cumulative Ranking curve* (SUCRA) resume a hierarquia dos tratamentos em uma escala de 0 a 1. O eixo vertical representa o valor de SUCRA, que varia de 0 a 1. Valores mais próximos de 1 indicam maior probabilidade de o tratamento ocupar as primeiras posições no ranking. Valores mais próximos de 0 indicam menor desempenho relativo dentro da rede.

No exemplo, o Tratamento A apresenta maior probabilidade de ser o mais eficaz. O Tratamento B ocupa posição intermediária. O Tratamento C apresenta menor probabilidade de superioridade. É fundamental lembrar que o ranking e o SUCRA não substituem a interpretação clínica, devendo sempre serem analisados em conjunto com a magnitude do efeito, os intervalos de incerteza e o perfil de segurança. O ranking não deve ser interpretado isoladamente. A decisão clínica exige avaliar magnitude do efeito, incerteza, segurança e aplicabilidade ao paciente.

Interpretando os Resultados com Olhar Clínico

Independentemente do pacote, o raciocínio final é o mesmo:

- O efeito é clinicamente relevante?
- O intervalo é estreito o suficiente?
- O ranking faz sentido biológico?
- Há consistência entre comparações diretas e indiretas?

A rede de evidências mostra como os tratamentos se conectam. O ranking e o SUCRA mostram como eles se posicionam probabilisticamente. A decisão clínica exige integrar ambos com julgamento e contexto.

Realizar uma meta-análise em rede no R não é um ato técnico isolado, porém é um processo de tradução da evidência. Pacotes como netmeta, gemtc e BUGSnet democratizam o acesso à análise avançada, permitindo que clínicos participem ativamente da produção do conhecimento científico. Com prática, curiosidade e senso crítico, o R deixa de ser um obstáculo e passa a ser um aliado da decisão clínica baseada em evidências. O R entrega números. O pesquisador entrega sentido.

Endereços Eletrônicos

Software estatístico

R Project

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

REFERÊNCIAS

BÉLIVEAU, A.; BOYNE, D. J. et al. BUGSnet: an R package to facilitate the conduct and reporting of Bayesian network meta-analyses. **BMC Medical Research Methodology**, v. 19, n. 1, p. 196, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0829-2>.

R CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2024. Disponível em: <https://www.r-project.org/>.

RStudio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R. Boston: Posit Software, 2024. Disponível em: <https://posit.co/>.

RÜCKER, G.; SCHWARZER, G. Reduce dimension or reduce weights? Comparing two approaches to multi-arm studies in network meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v. 33, n. 25, p. 4353–4369,

2014. DOI: <https://doi.org/10.1002/sim.6234>.

RÜCKER, G.; SCHWARZER, G. et al. Network meta-analysis using frequentist methods. **Journal of Statistical Software**, v. 93, n. 1, p. 1–46, 2020. DOI: <https://doi.org/10.18637/jss.v093.i0>.

VAN VALKENHOEF, G.; LU, G. et al. Automated generation of node-splitting models for assessment of inconsistency in network meta-analysis. **Research Synthesis Methods**, v. 7, n. 1, p. 80–93, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1167>.

WICKHAM, H.; GROLEMUND, G. **R for Data Science: Import, Tidy, Transform, Visualize, and Model Data**. 2. ed. Sebastopol: O'Reilly Media, 2023.



Capítulo 14

META-ANÁLISE EM REDE NO STATA E COMPARAÇÃO COM R

LEONARDO GOUVÊA DE OLIVEIRA

LUIGI CHERMONT BERNI

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

O Stata é amplamente utilizado em pesquisa clínica, epidemiologia e saúde pública. Para muitos pesquisadores, ele oferece vantagens como uma interface mais amigável para iniciantes, um ambiente integrado (dados, análise e gráficos em um só lugar), comandos padronizados, ampla aceitação em revistas científicas, relatórios técnicos e avaliações regulatórias. Na MNA, o Stata se destaca por oferecer comandos dedicados, que permitem executar análises complexas com menor carga de programação do que no R.

Organização dos Dados no Stata

Depois de baixar o programa, você perceberá que, assim como no R, a MNA no Stata começa com dados bem estruturados. O formato mais comum é o *long format*, em que cada linha representa um braço de estudo. Então, diante de uma pergunta clínica: *Qual tratamento (A, B ou C) é mais eficaz?* Temos:

Estrutura típica dos dados:

Estudo	Tratamento 1	Tratamento 2	Efeito	erro
E1	A	B	-2.0	0.5
E2	A	C	-3.0	0.6
E3	B	C	-1.0	0.4

No Stata você digitará os comandos:

```
clear
input str5 study str1 treat1 str1 treat2 effect se
"E1" "A" "B" -2 0.5
"E2" "A" "C" -3 0.6
"E3" "B" "C" -1 0.4
end
```

Essa organização facilita a aplicação dos comandos de rede e cada linha representa uma comparação direta.

Construindo a Rede com o comando ‘network’

O comando ‘network’ é o ponto de partida para a MNA no Stata.

Exemplo simples:

Digite no Stata: `network setup effect se treat1 treat2, study(study)`

Este comando informa ao Stata: qual é a medida de efeito, o erro padrão, os tratamentos comparados e a variável de estudo.

Visualizando a rede em *network plot*

A figura 15.1 mostra o exemplo de uma rede de evidências no Stata, com nós representando tratamentos, as linhas representando comparações diretas e espessura das linhas número de estudos. Essa visualização permite identificar rapidamente: tratamentos bem conectados, comparações raras, possíveis fragilidades da rede.

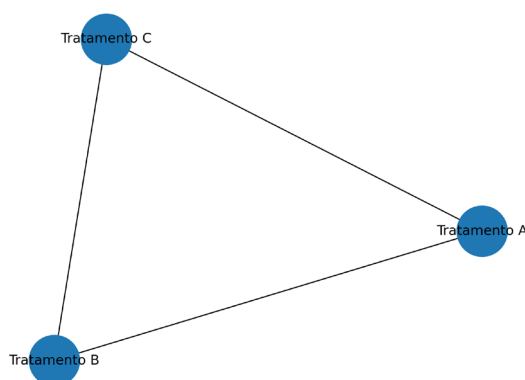


Figura 15.1: Exemplo de rede de evidências no Stata.

Executando meta-Análise em Rede com *network meta*

Após configurar a rede, o comando central é ‘network meta’.

Digite no Stata: `network meta random`

Esse modelo assume que: os efeitos variam entre estudos, a heterogeneidade é parte natural da evidência clínica. O *output* fornece: estimativas relativas entre todos os tratamentos, intervalos de confiança, estatísticas de heterogeneidade (τ^2), comparações indiretas.

Uso do *mvmeta*: Uma Abordagem Alternativa

Antes da consolidação do *network meta*, muitos pesquisadores utilizavam o comando '*mvmeta*'.

Digite no Stata: `mvmeta efeito1 efeito2 erro1 erro2, random`

O *mvmeta* oferece maior controle estatístico, mas exige maior preparo metodológico, estruturação manual das comparações. O *mvmeta* é mais usado em análises avançadas ou customizadas, já o *network meta* atende bem à maioria dos cenários clínicos.

Ranking de Tratamentos no Stata

O Stata também permite ordenar tratamentos segundo sua performance relativa.

Digite no Stata: `network rank`

Como Resultado teremos a probabilidade de cada tratamento ser o melhor, um ranking ordenado, gráficos automáticos e, assim como no R, o ranking é probabilístico, não substituindo a análise clínica e deve ser interpretado com cautela.

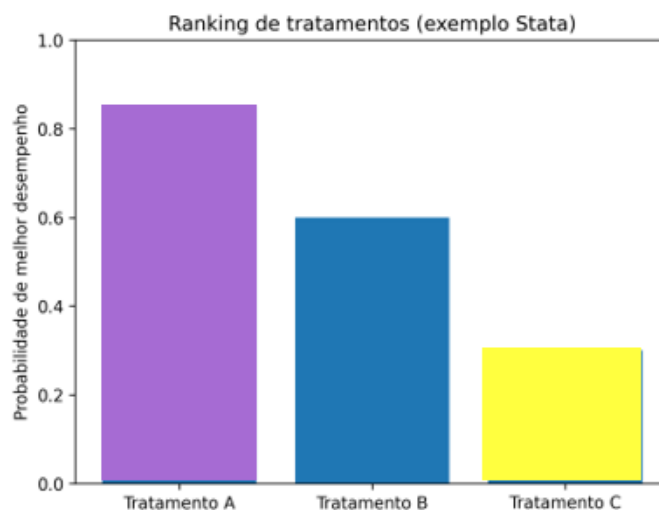


Figura 15.2: Ranking ilustrativo de tratamentos obtido no Stata. Valores representam a probabilidade de cada tratamento ocupar posições superiores no ranking.

A interpretação da figura 15.2 é: O Tratamento A apresenta maior probabilidade de melhor desempenho, seguido do Tratamento B. O Tratamento C apresenta menor probabilidade relativa. Este gráfico exemplifica a saída do comando '*network rank*' no Stata.

Comparando Resultados: Stata versus R

À medida que a meta-análise em rede (MNA) se consolida como ferramenta central na síntese de evidências, surge uma dúvida prática inevitável: *Qual software devo utilizar? R ou Stata?* Essa não é apenas uma escolha técnica, mas também contextual, institucional e pessoal. A seguir uma tabela com as principais diferenças entre Stata e R.

Aspecto	Stata	R
Custo	Pago	Gratuito
Reprodutibilidade	Excelente	Excelente
Interface gráfica	Mais intuitiva	Manual
Paradigma	Predominante Frequentista	Frequentista e Bayesiano
Curva de aprendizado	Menor	Maior
Flexibilidade	Moderada	Alta
Abordagem bayesiana	Limitada	gemtc, BUGSnet
Transparência do código	Alta	Muito alta
Ranking/SUCRA	Sim	Sim
Diferença de Modelagem	Modelos mais padronizados, menos risco de erro técnico, excelente para análises rápidas e robustas	Liberdade total para escolher modelos, fácil personalização, maior controle estatístico
Perfil do pesquisador	Clínico	Estatístico

Dessa forma, independente do software escolhido, a qualidade da meta-análise em rede depende menos da ferramenta e mais da clareza metodológica, da transparência e da interpretação clínica responsável.

Diferenças de resultados

Em redes bem comportadas as estimativas de efeito são muito semelhantes entre Stata e R e pequenas diferenças decorrem de métodos de estimação da heterogeneidade, ajustes numéricos e escolha de modelo. Essas diferenças raramente alteram a conclusão clínica central, mas devem ser reconhecidas e reportadas. Em um exemplo comparativo entre R e Stata teríamos:

Resultado	R	Stata
Efeito A vs B	-2.1	-2.0
IC 95%	(-3.0; -1.2)	(-2.9; -1.1)
Ranking	A > B > C	A > B > C

Podemos notar no exemplo acima que os resultados são muito próximos. Então Qual Software Escolher? A escolha depende menos do “melhor software” e mais do contexto do pesquisador. O Stata é ideal quando o pesquisador já domina o ambiente, o foco é aplicação clínica ou relatório técnico, busca-se rapidez e padronização. Já o R é preferível quando há interesse em modelagem bayesiana, necessidade de maior customização, integração com reprodutibilidade e código aberto. O mais importante não é a ferramenta, mas a clareza metodológica e a honestidade na interpretação dos números. Independentemente do *software*, os números não decidem sozinhos, uma vez que o contexto do paciente importa e

segurança é tão importante quanto eficácia.

Stata e R não competem, eles se complementam, pois ambos são capazes de produzir meta-análises em rede robustas, transparentes e clinicamente úteis. Conhecer as duas abordagens amplia a autonomia do pesquisador e fortalece a tomada de decisão baseada em evidências. A intenção não é eleger um “melhor” *software*, mas permitir que o leitor faça uma escolha consciente e adequada ao seu contexto. Um pesquisador sábio não se prende à ferramenta, porém se compromete com a qualidade da ciência.

Endereços Eletrônicos

R Project

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

Stata

<https://www.stata.com/>

REFERÊNCIAS

BALDUZZI, S.; RÜCKER, G. et al. Netmeta: an R package for network meta-analysis using frequentist methods. **Journal of Statistical Software**, v. 106, n. 2, p. 1–40, 2023. DOI: <https://doi.org/10.18637/jss.v106.i02>.

BÉLIVEAU, A.; BOYNE, D. J. et al. BUGSnet: an R package to facilitate Bayesian network meta-analyses. **BMC Medical Research Methodology**, v. 19, n. 1, p. 196, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0829-2>.

CHAIMani, A.; SALANTI, G. Using network meta-analysis to evaluate the existence of small-study effects in a network of interventions. **Research Synthesis Methods**, v. 3, n. 2, p. 161–176, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1051>.

FLOREZ, I. D.; DE LA CRUZ-MENA, J. E.; VERONIKI, A-A. Network meta-analysis: a powerful tool for clinicians, decision-makers, and methodologists. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 176, p. 111537, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2024.111537>.

JACKSON, D.; RILEY, R.; WHITE, I. R. Multivariate meta-analysis: potential and promise. **Statistics in Medicine**, v. 30, n. 20, p. 2481–2498, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1002/sim.4172>.



Capítulo 15

META-ANÁLISE EM REDE COM INTERFACES GRÁFICAS CIneMA & RevMan Web

LEONARDO GOUVÊA DE OLIVEIRA

MARIANA CHAVES SIMONETI

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

Nos capítulos anteriores, trabalhamos com ferramentas baseadas em programação, como R e Stata. Embora extremamente poderosas, essas plataformas podem intimidar leitores sem familiaridade com códigos. Este capítulo apresenta uma alternativa igualmente robusta, porém mais amigável, as interfaces gráficas:

- **CIneMA** – para avaliar a qualidade da evidência e a consistência da rede
- **RevMan Web** – para organizar dados, construir comparações e gerar gráficos

O objetivo é mostrar que é possível realizar análises sofisticadas sem escrever uma única linha de código. Ferramentas gráficas permitem maior acessibilidade, aprendizado mais rápido, menor risco de erros técnicos, maior autonomia para clínicos e estudantes. Elas não substituem *softwares* avançados, mas democratizam o acesso à meta-análise em rede (NMA).

Confidence in Network Meta-Analysis (CIneMA)

O CIneMA é uma ferramenta online desenvolvida pelo grupo da Universidade de Berna e da rede Cochrane e seu objetivo é avaliar a confiança na evidência gerada por uma NMA. Baseado no sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), o CIneMA analisa seis domínios:

- ✓ Viés dentro dos estudos
- ✓ Viés de publicação

- ✓ Inconsistência
- ✓ Imprecisão
- ✓ Indirecionalidade
- ✓ Heterogeneidade

Após entrar em <https://cinema.ispm.unibe.ch>, o usuário poderá importar os dados: resultados do R (netmeta, gemtc), resultados do Stata, planilhas (.csv). Após carregar os dados, o CINeMA identificará comparações diretas e indiretas, calculará consistência, gerará tabelas de julgamento da evidência. O CINeMA classifica a evidência como: Alta,

Moderada, Baixa, Muito baixa. A figura 15.1 mostra a Tela ilustrativa do painel do CINeMA.

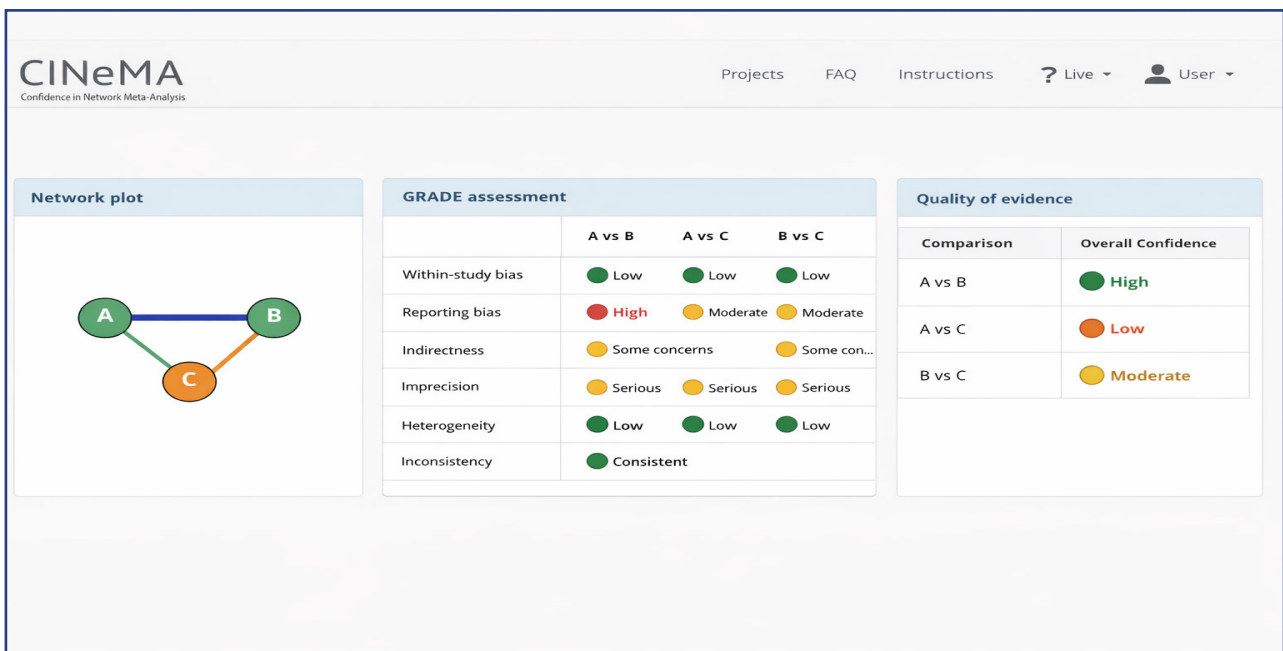


Figura 15.1: Tela ilustrativa do painel do CINeMA, mostrando a rede de evidências (à esquerda), a avaliação dos domínios GRADE (ao centro) e a classificação global da confiança para cada comparação (à direita).

RevMan Web

O RevMan Web é a versão online do *software* da Cochrane. Após entrar em <https://revman.cochrane.org>, o usuário criará um projeto seguindo os seguintes passos: clicar em *New Review*, escolher *Network Meta-analysis*, inserir título e autores. Nessa ferramenta, o usuário pode adicionar estudos manualmente, importar arquivos do EndNote, inserir braços de tratamento. O RevMan Web permite gerar *forest plots*, diagramas de rede, gráficos de risco de viés, tabelas resumo.

A visualização integrada permite ao pesquisador avaliar rapidamente a conectividade da rede, identificar possíveis fontes de viés e compreender o nível de confiança atribuído a cada comparação. Essa interface facilita a tomada de decisão clínica baseada em evidências. A figura 15.2 mostra a tela do RevMan de inserção dos estudos.

RevMan Web - Inserção de Estudos

Tratamento 1: _____

Tratamento 2: _____

Número de participantes (T1): _____

Número de participantes (T2): _____

Eventos (T1): _____

Eventos (T2): _____

[Salvar estudo] [Adicionar novo braço]

Figura 15.2: Tela de inserção de estudos no RevMan Web

Uma das grandes vantagens do RevMan Web é a criação de gráficos interativos, exportação para PDF, compartilhamento em nuvem. No RevMan Web, gráficos interativos permitem ampliar, ocultar comparações, exportar resultados e explorar diferentes desfechos com facilidade, facilitando apresentações, discussão em grupo, apresentações e discussão com orientadores.

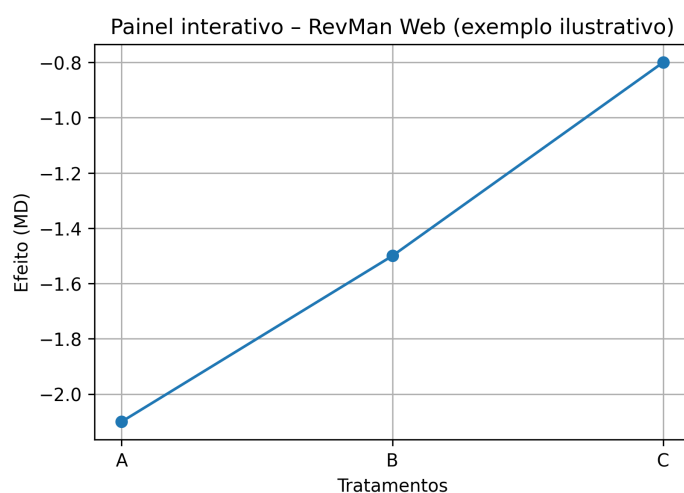


Figura 15.3: Exemplo ilustrativo de painel gráfico interativo do RevMan Web. O gráfico permite ao usuário explorar comparações entre tratamentos, visualizando a magnitude do efeito para cada intervenção.

Exemplos didáticos

Diante de uma pergunta clínica: *Qual anti-hipertensivo é mais eficaz?* No RevMan Web:

- ✓ Inserimos estudos A vs B
- ✓ Inserimos estudos B vs C
- ✓ O sistema gera rede
- ✓ Exportamos *forest plot*
- ✓ Enviamos resultados ao CInEMA

A figura 15.4 mostra um exemplo ilustrativo no RevMan sobre três estudos.

A visualização auxilia na identificação das áreas da rede com maior concentração de evidências.

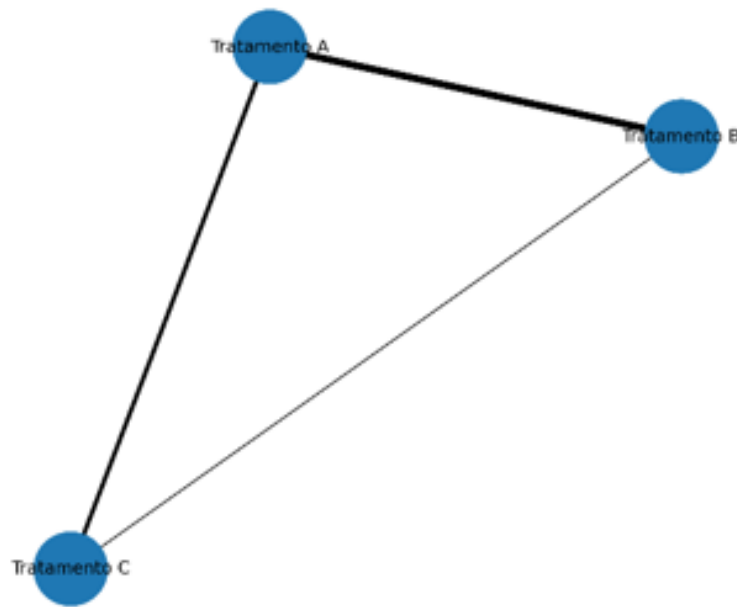


Figura 15.4: Rede de evidências no RevMan Web (exemplo ilustrativo).

Os nós representam os tratamentos avaliados. As linhas indicam comparações diretas entre intervenções, sendo que a espessura de cada linha é proporcional ao número de estudos incluídos naquela comparação.

Comparação: Interface gráfica vs programação

Critério	R / Stata	CINeMA / RevMan
Curva de aprendizado	Alta	Baixa
Flexibilidade	Muito alta	Moderada
Visualização	Manual	Automática
Avaliação GRADE	Manual	Automática
Indicado para	Estatísticos	Clínicos

Ferramentas gráficas aproximam o clínico da evidência, reduzem dependência técnica, aumentam a transparência. Todavia o mais importante é a qualidade da decisão clínica não é o *software*. CINeMA e RevMan Web representam um avanço na democratização da MNA. Eles mostram que não é preciso programar para produzir ciência de qualidade. O pesquisador moderno deve conhecer diferentes ferramentas, escolher a mais adequada e manter espírito crítico.

Endereços Eletrônicos

Softwares estatísticos

R Project

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

Stata

<https://www.stata.com/>

Ferramentas de meta-análise

RevMan Web (Cochrane)

<https://revman.cochrane.org/>

REFERÊNCIAS

COCHRANE TRAINING. **RevMan Web user guide**. Londres: Cochrane, 2023. Disponível em: <https://training.cochrane.org/online-learning/revman-web>. Acesso em: 9 jan. 2026.

FLOREZ, I. D.; DE LA CRUZ-MENA, J. E. et al. Network meta-analysis: a powerful tool for clinicians, decision-makers, and methodologists. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 176, p. 111537, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2024.111537>.

PAPAKONSTANTINO, T.; SALANTI, G. et al. CINeMA: software for confidence in network meta-analysis. **BMC Medical Research Methodology**, v. 20, n. 1, p. 1–12, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12874-020-01033-4>.

ROUSE, B.; CHAIMANI, A. et al. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. **Internal and Emergency Medicine**, v. 12, n. 1, p. 103–111, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1583-7>.

SALANTI, G.; ADES, A. E. et al. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 2, p. 163–171, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.03.016>.



Capítulo 16

AVALIAÇÃO DE CONSISTÊNCIA, HETEROGENEIDADE E SENSIBILIDADE

LEONARDO GOUVÊA DE OLIVEIRA

LETICIA RIBEIRO NUNES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

Quando realizamos uma meta-análise em rede (NMA), não basta obter estimativas de efeito ou rankings de tratamentos. O verdadeiro valor científico e clínico da análise está em responder a uma pergunta mais profunda: *Podemos confiar nesses resultados?*

A confiança em uma meta-análise em rede depende de três pilares fundamentais:

1. Consistência,
2. Heterogeneidade,
3. Análises de sensibilidade.

Este capítulo traz brevemente esses conceitos, não como testes estatísticos abstratos, mas, como ferramentas de cuidado com a evidência, sendo salvaguardas metodológicas que protegem o pesquisador e o clínico contra conclusões precipitadas.

Consistência

Na consistência, a rede conta a mesma história. Refere-se ao grau de concordância entre evidências diretas (estudos que comparam dois tratamentos no mesmo ensaio), e evidências indiretas (inferências feitas por meio de um comparador comum).

Em um exemplo clínico simples, imagine três tratamentos: A (novo medi-

camento), B (tratamento padrão) e C (placebo). Se os estudos mostram que A é melhor que B, B é melhor que C, então esperamos, de forma lógica, que A seja melhor que C. Quando essa lógica se confirma nos dados, dizemos que a rede é consistente.

A consistência avalia se as evidências diretas e indiretas presentes na rede conduzem às mesmas conclusões. Ela é a base lógica da meta-análise em rede e garante que diferentes caminhos analíticos levem a estimativas compatíveis.

Avaliação local da consistência: node-splitting

Uma das estratégias mais utilizadas para avaliar consistência é o *node-splitting*, que separa a estimativa direta, da estimativa indireta, para a mesma comparação, identificando discrepâncias localizadas. Se ambas são semelhantes, há consistência. Se diferem substancialmente, há inconsistência local. Detectar inconsistência não invalida automaticamente a análise, ela sinaliza a necessidade maior de investigação.

Avaliação global da consistência

Além da avaliação local, é possível testar a consistência global da rede, verificando se, como um todo, as estimativas diretas e indiretas estão em harmonia. A avaliação global testa toda a rede simultaneamente, permitindo identificar inconsistências estruturais que podem comprometer a interpretação dos resultados. Modelos estatísticos específicos comparam um modelo consistente, com um modelo inconsistente. Diferenças importantes entre eles sugerem problemas estruturais na rede.

Heterogeneidade

A heterogeneidade descreve o quanto os resultados dos estudos variam entre si além do que seria esperado pelo acaso. Em termos simples, podemos dizer que nem todos os estudos contam exatamente a mesma história e tudo bem. O problema surge quando as histórias são muito diferentes. A heterogeneidade é comum em pesquisas clínicas e deve ser compreendida, não ignorada.

Podem ser fontes comuns de heterogeneidade: Diferenças nas populações (idade, gravidade da doença); Variações de dose ou duração do tratamento; Diferenças metodológicas (desenho do estudo, risco de viés).

Medidas de heterogeneidade

Na prática, medidas como I^2 , sendo a proporção da variabilidade atribuída à heterogeneidade, e tau-quadrado (τ^2), sendo variância entre estudos, quantificam a variabilidade entre estudos e auxiliam na escolha do modelo estatístico. Um I^2 elevado não é, por si só, um erro e exige interpretação contextual.

Heterogeneidade em meta-análise em rede (NMA)

Na NMA, a heterogeneidade afeta as estimativas de efeito, o ranking de tratamentos e a confiança nos resultados. Por isso, modelos de efeitos aleatórios são geralmente preferidos, pois reconhecem a variabilidade natural entre estudos.

Análises de Sensibilidade

As análises de sensibilidade avaliam a robustez dos resultados frente a diferentes decisões metodológicas, como exclusão de estudos com alto risco de viés ou alteração de modelos estatísticos. Respondem à pergunta: *Se mudarmos uma decisão metodológica, os resultados mudam?* Elas são uma forma de honestidade científica.

São exemplos de análises de sensibilidade: Exclusão de estudos com alto risco de viés; Comparação de modelos de efeitos fixos vs. aleatórios; modificação de *priors* em modelos bayesianos; Exclusão de estudos pequenos ou outliers. Se as conclusões permanecem semelhantes, dizemos que os resultados são robustos.

Resultados robustos aumentam a confiança do clínico, do gestor, e do paciente. Resultados sensíveis a pequenas mudanças exigem cautela na recomendação.

Integração dos Três Pilares

A interpretação adequada da NMA exige a integração entre consistência, heterogeneidade e sensibilidade, fornecendo uma base sólida para decisões clínicas. Esses três pilares não devem ser analisados isoladamente. Eles formam um sistema de verificação cruzada.

Pilar	Pergunta central
Consistência	Evidências diretas e indiretas concordam?
Heterogeneidade	Os estudos são comparáveis entre si?
Sensibilidade	As conclusões são estáveis?

Somente quando os três pilares são razoavelmente atendidos é que a NMA cumpre seu papel de síntese confiável da evidência.

Avaliar consistência, heterogeneidade e sensibilidade é um exercício de humildade científica. Esses processos reconhecem que dados são imperfeitos, estudos são diversos e decisões clínicas exigem cautela. A avaliação criteriosa desses três pilares fortalece a confiança nos resultados e promove uma prática clínica baseada em evidências. Uma NMA bem conduzida não é aquela que oferece respostas simples, mas aquela que explicita suas incertezas com transparência.

REFERÊNCIAS

- AHN, E.; KANG, H. Concepts and emerging issues of network meta-analysis. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 74, n. 5, p. 371–382, 2021. DOI: <https://doi.org/10.4097/kja.21358>.
- DIAS, S.; WELTON, N. J. et al. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis.

Statistics in Medicine, v. 29, n. 7–8, p. 932–944, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1002/sim.3767>.

FLOREZ, I. D.; DE LA CRUZ-MENA, J. E.; VERONIKI, A-A. Network meta-analysis: a powerful tool for clinicians, decision-makers, and methodologists. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 176, p. 111537, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2024.111537>.

RÜCKER, G.; SCHWARZER, G. Reduce dimension or reduce weights? Comparing two approaches to multi-arm studies in network meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v. 33, n. 25, p. 4353–4369, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1002/sim.6234>.

VAN VALKENHOEF, G.; DIAS, S. et al. Automated generation of node-splitting models for assessment of inconsistency in network meta-analysis. **Research Synthesis Methods**, v. 7, n. 1, p. 80–93, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1167>.



Capítulo 17

APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS: TABELAS, GRÁFICOS E REDES VISUAIS

LEONARDO GOUVÊA DE OLIVEIRA

LETICIA RIBEIRO NUNES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

Realizar uma meta-análise em rede é um trabalho técnico complexo, mas o verdadeiro impacto científico só acontece quando os resultados são bem comunicados, assim como só ganham valor quando são compreendidos. Aqui aprenderemos a transformar números em mensagens clínicas claras, organizando tabelas, gráficos e redes visuais que falam diretamente ao leitor, seja ele pesquisador, clínico ou gestor em saúde.

Comunicação científica: A ponte entre dados e decisão

A ciência não termina quando os cálculos acabam. Ela começa, de fato, quando precisamos explicar o que encontramos. Muitos artigos tecnicamente corretos fracassam porque apresentam tabelas confusas, usam gráficos sem legenda adequada ou não contextualizam os resultados clinicamente. Visualizar é traduzir e transformar estatística em entendimento humano. Na meta-análise em rede, isso é ainda mais importante, pois lidamos com: comparações diretas e indiretas, múltiplos tratamentos e rankings probabilísticos. Tudo isso pode facilmente confundir o leitor se não for apresentado com cuidado.

Construindo boas tabelas de resultados

Tabelas devem permitir que o leitor encontre rapidamente qual tratamento foi comparado, qual foi o efeito e qual foi a incerteza associada. Uma boa tabela de NMA deve conter: comparação (A vs B), medida de efeito (OR, RR, MD etc.), in-

intervalo de confiança/credibilidade, fonte da evidência (direta, indireta ou mista).

Exemplo prático:

Comparação	Medida de efeito (MD)	IC 95%	Tipo de evidência
A vs B	-2,1	-3,0 a -1,2	Direta + indireta
A vs C	-3,0	-4,1 a -1,9	Direta
B vs C	-1,0	-2,2 a 0,2	Indireta

Interpretação clínica: O tratamento **A** reduz mais o desfecho que **B** e **C**, com intervalos relativamente estreitos, sugerindo efeito consistente.

Intervalos de confiança: aprendendo a ler incertezas

Muitos leitores olham apenas para o valor central (ex.: OR = 0,70) e esquecem do intervalo e isso é um erro comum. O intervalo nos conta o quão preciso é o resultado, se o efeito pode ser pequeno ou grande, se o efeito pode ser clinicamente irrelevante. A incerteza faz parte da ciência e nosso dever é torná-la visível.

Exemplo:

OR = 0,70 (IC95%: 0,68 – 0,72) → efeito preciso, alta confiança.

OR = 0,70 (IC95%: 0,30 – 1,60) → grande incerteza, decisão clínica cautelosa.

Forest plots: A narrativa visual da evidência

O *forest plot* é mais que um gráfico, pois ele conta a história dos estudos. Ele mostra cada estudo individual, o peso de cada estudo, o efeito combinado, a direção do benefício (Figura 17.1).

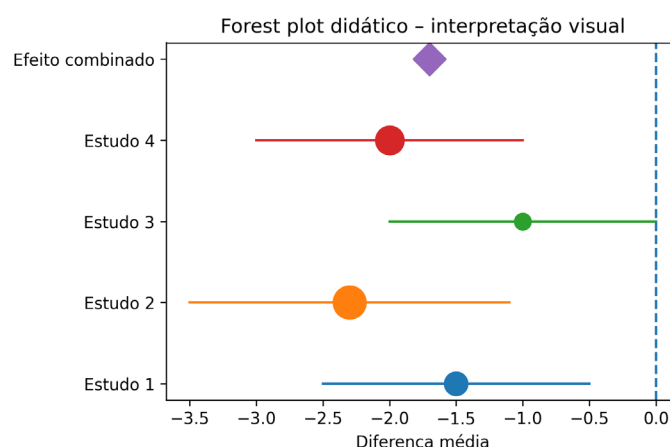


Figura 17.1: *Forest plot* ilustrativo. A linha vertical representa a ausência de efeito. Os quadrados correspondem aos estudos individuais, sendo que o tamanho reflete o peso de cada estudo. O losango representa o efeito combinado da meta-análise.

Estudos com quadrados maiores contribuem mais para o efeito final. Quando o losango não cruza a linha do zero, o resultado global é estatisticamente significativo.

Como interpretar:

Linha vertical = “nenhum efeito”

Quadrados = estudos individuais

Tamanho do quadrado = peso

Losango = efeito final

Quando o losango não cruza a linha do zero, há significância estatística.

Redes visuais: Entendendo a arquitetura da evidência

A rede é o mapa da meta-análise, pois responde rapidamente quais tratamentos foram estudados, quais nunca foram comparados diretamente, onde estão os “vazios” da evidência. Componentes da rede: nós → tratamentos; linhas → comparações; espessura → número de estudos (Figura 17.2).

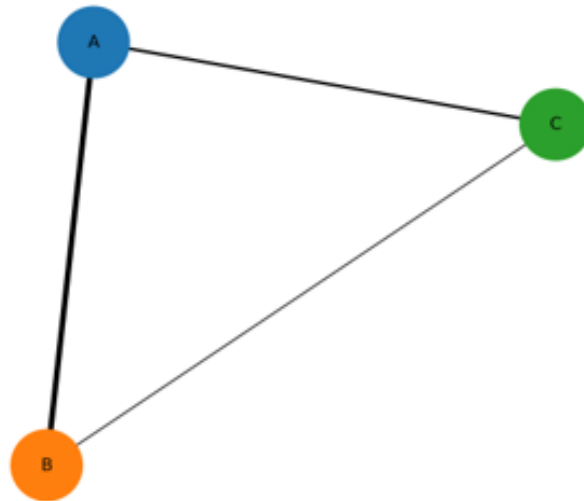


Figura 17.2: Rede ilustrativa: os nós representam tratamentos; as linhas, comparações diretas; e a espessura indica número de estudos. Linha grossa indica: muitos estudos (mais confiança). Linhas finas indicam: poucos estudos (maior incerteza).

SUCRA e ranking: Quando a estatística vira competição

O ranking é sedutor, pois ele transforma tratamentos em “campeões” e “lanternas” (Figura 17.3).

Exemplo:

Tratamento	SUCRA
A	0,91
B	0,62
C	0,27

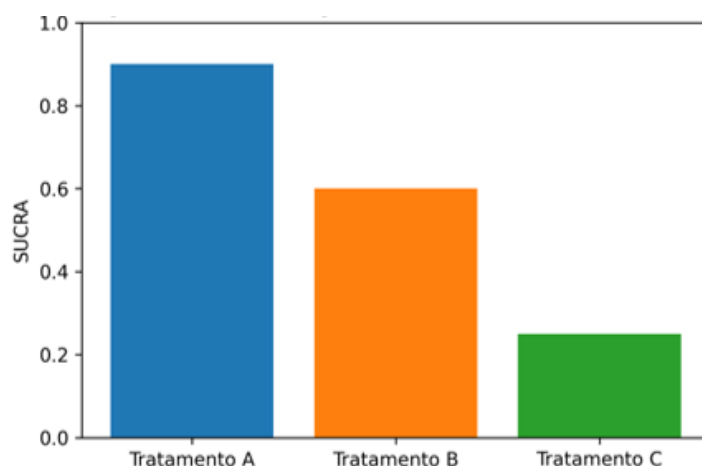


Figura 17.3: Ranking de tratamentos segundo valores simulados de SUCRA.

Na imagem acima, o gráfico significa que **A** tem maior chance de ser o melhor, porém isso não garante superioridade clínica absoluta, pois efeitos adversos e custo importam. Precisamos lembrar que Ranking não é prescrição.

Preparando figuras para publicação científica

Para artigos a resolução mínima das figuras é de 300 dpi, as cores devem ser neutras, a legenda completa e a fonte legível. O *forest plot* deve ser preferencialmente vertical, rede em formato circular e o ranking em barras simples.

Preparando figuras para congressos

Para exposição de trabalhos em congressos, a lógica muda, pois o ideal é menos texto, mais contraste, mensagens diretas, fonte grande. Um bom slide responde a pergunta: Qual é a principal mensagem clínica?

Exemplo integrado

Diante de uma questão clínica como por exemplo: *Qual antibiótico é mais eficaz para pneumonia comunitária?* A sequência lógica de apresentação seria: Tabela de efeitos, *Forest plot*, Rede de evidências, Ranking SUCRA e Slide final: “Tratamento **A** mostrou maior eficácia, mas com maior taxa de eventos adversos.” Isso ensina o público a pensar clinicamente, não apenas estatisticamente.

Alguns erros devem ser evitados como: gráficos sem unidades, cores excessivas, ausência de legenda, rankings sem contexto, ignorar segurança. Comunicar resultados não é só estética, mas responsabilidade, pois decisões clínicas serão tomadas, políticas públicas serão discutidas, pacientes serão impactados. Dessa forma, quanto mais transparente e clara for a apresentação dos resultados da NMA maior impacto acadêmico-científico-clínico ela terá. A apresentação dos resultados é o momento em que a ciência encontra as pessoas. Um bom gráfico educa, orienta, permanece na memória. A ciência só transforma quando é compreendida.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, C. Understanding the basics of meta-analysis and how to read a forest plot: as simple as it gets. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 81, n. 5, p. 20f13698, 2020. DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.20f13698>.

FLOREZ, I. D.; DE LA CRUZ-MENA, J. E.; VERONIKI, A-A. Network meta-analysis: a powerful tool for clinicians, decision-makers, and methodologists. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 176, p. 111537, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2024.111537>.

ROUSE, B.; CHAIMANI, A.; LI, T. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. **Internal and Emergency Medicine**, v. 12, n. 1, p. 103–111, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1583-7>.

SALANTI, G.; ADES, A. E.; IOANNIDIS, J. P. A. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 2, p. 163–171, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.03.016>.

YANG, S.; BERDINE, G. The surface under the cumulative ranking curve. **Southwest Journal of Pulmonary and Critical Care**, v. 13, n. 55, 2023. DOI: <https://doi.org/10.12746/swjrm.v13i55.1445>.



Capítulo 18

LEITURA CRÍTICA DE RESULTADOS DE META-ANÁLISE EM REDE

LUIGI CHERMONT BERNI

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

Chegar aos resultados de uma meta-análise em rede (NMA) é apenas parte do caminho. O verdadeiro desafio começa na interpretação dos resultados de forma crítica, responsável e clínica. Neste capítulo, o leitor será levado a pensar como um avaliador científico. A NMA é poderosa, mas não é infalível e é exatamente por isso que precisamos desenvolver o olhar crítico.

Por que a leitura crítica é essencial?

Em tempos de excesso de publicações, confiar cegamente em números é perigoso. Um artigo pode apresentar metodologia sofisticada, gráficos impressionantes, rankings bem organizados e ainda assim chegar a conclusões frágeis. A estatística impressiona, mas o senso crítico protege.

Primeira pergunta: A rede faz sentido?

Antes de olhar resultados, o leitor precisa avaliar se os tratamentos são realmente comparáveis, se as populações são semelhantes e se o desfecho é clinicamente relevante. Muitas redes misturam doses diferentes, durações distintas, populações heterogêneas. Isso pode gerar falsas comparações indiretas.

Consistência: Os caminhos levam ao mesmo lugar?

Uma rede consistente deve contar a mesma história por diferentes caminhos. Um exemplo clássico seria: $A > B$ (direto) e $B > C$ (direto). Então espera-se: $A > C$ (indireto).

Porém, se a análise mostra $A < C$, claramente existe um sinal de inconsistência. Algumas redes apresentam fortes discordâncias entre evidências diretas e indiretas, exigindo análise por *node-splitting*. Dessa forma, o leitor crítico deve procurar testes de consistência, gráficos de comparação direta vs indireta.

Heterogeneidade: Estudos contam histórias diferentes?

A heterogeneidade elevada indica diferenças populacionais, protocolos distintos, qualidade metodológica variável. Algumas redes mostram τ^2 elevado, produzindo rankings instáveis.

Entretanto, a heterogeneidade elevada não invalida automaticamente a análise, mas exige cautela adicional na interpretação clínica e na estabilidade dos rankings. Em uma NMA os autores devem explicar as fontes da heterogeneidade, se não explicam, algo pode estar errado na análise dessa rede.

Ranking: O maior erro de interpretação

O ranking é a parte mais sedutora da NMA, porém devemos ter o cuidado pois não significa que o primeiro no ranking será o melhor e absoluto tratamento. Um SUCRA alto não necessariamente reflete a melhor escolha clínica, pois a segurança e custo podem inverter a decisão. Ao analisar um ranking o leitor deve observar se a diferença dos tratamentos é clinicamente relevante, se os intervalos de confiança (ICs) são sobrepostos e se há desfechos de segurança.

Avaliação do risco de viés

Um erro comum que muitos intérpretes da NMA podem fazer é concluir que por haver muitos estudos, a evidência é forte. Essa conclusão pode ser muito limitada pois, se os estudos não são cegos, têm perdas elevadas e financiamento industrial, provavelmente a evidência pode ser frágil, mesmo com muitos dados. Redes com estudos de baixa qualidade produzem resultados enganosos.

Ferramentas para leitura crítica

O leitor deve procurar se os autores utilizaram ferramentas como CINeMA, GRADE, análise de sensibilidade e avaliação de viés de publicação. Se não utilizaram essas ferramentas ou utilizaram apenas algumas, a confiança nesses estudos reduz significativamente.

Erros muito comuns de interpretação são confundir significância estatística com relevância clínica, uso do ranking como prescrição, ignorar eventos adversos, não verificação da consistência e aceitação de conclusões sem questionar

metodologia do estudo. O que o leitor deve fazer é perguntar sempre se:

- A rede é bem conectada?
- Há testes de consistência?
- SUCRA foi interpretado com cautela?
- ICs são estreitos?
- Usaram CIneMA?

E um leitor crítico deve sempre pensar se o resultado da NMA mudaria sua prática clínica, se seu paciente é semelhante aos estudos analisados e se os riscos foram verdadeiramente avaliados. A evidência serve ao paciente, não o contrário. Ler NMA exige humildade científica, espírito crítico e compromisso ético. A melhor decisão clínica nasce quando a ciência de qualidade encontra uma interpretação responsável.

REFERÊNCIAS

AHN, E.; KANG, H. Concepts and emerging issues of network meta-analysis. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 74, n. 5, p. 371–382, 2021. DOI: <https://doi.org/10.4097/kja.21358>.

DIAS, S.; WELTON, N. J. et al. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v. 29, n. 7–8, p. 932–944, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1002/sim.3767>.

FLOREZ, I. D.; DE LA CRUZ-MENA, J. E.; VERONIKI, A-A. Network meta-analysis: a powerful tool for clinicians, decision-makers, and methodologists. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 176, p. 111537, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2024.111537>.

ROUSE, B.; CHAIMANI, A.; LI, T. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. **Internal and Emergency Medicine**, v. 12, n. 1, p. 103–111, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1583-7>.

SALANTI, G.; ADES, A. E.; IOANNIDIS, J. P. A. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 2, p. 163–171, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.03.016>.



Capítulo 19

COMO REDIGIR UM ARTIGO CIENTÍFICO COM BASE NO PRISMA-NMA

LUANA KAORI SAKAGUCHI SAKAMOTO

VITÓRIA CAMPOS CORDEIRO

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

Escrever um artigo científico não é apenas relatar resultados. É contar uma história metodológica transparente, permitindo que qualquer leitor entenda o que foi feito, como foi feito, por que foi feito, e se pode confiar nos resultados.

No contexto da meta-análise em rede, essa responsabilidade é ainda maior, pois lidamos com múltiplas intervenções, comparações diretas, indiretas e modelos estatísticos complexos. É aqui que entra o PRISMA-NMA.

O que é o PRISMA-NMA?

O *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Network Meta-Analyses* (PRISMA-NMA) é uma extensão do PRISMA tradicional, criada especificamente para revisões sistemáticas e meta-análises em rede. Ele garante transparência, reprodutibilidade e completude do relato.

PRISMA-NMA é um checklist de 32 itens que garante que você não esqueceu de relatar nada crucial. Revistas de alto impacto (Lancet, JAMA, BMJ) exigem o preenchimento desse checklist na submissão. Sem ele, o artigo é frequentemente rejeitado na triagem (desk rejection).

Estrutura geral do artigo

Um artigo baseado em PRISMA-NMA deve seguir a estrutura clássica:

1. Título
2. Resumo
3. Introdução
4. Métodos
5. Resultados
6. Discussão
7. Conclusão
8. Referências

O diferencial está no nível de detalhamento metodológico, pois a seção de Métodos e Resultados é muito mais densa do que em revisões comuns. Você precisará de mais espaço (palavras) e mais figuras suplementares para provar que sua estatística é sólida.

Título

Deve conter o tipo de estudo, o tema clínico e o termo *network meta-analysis*.

- ✓ Estrutura Recomendada:
- ✓ Intervenção: (Ex: Antidepressivos)
- ✓ Condição: (Ex: para Transtorno Depressivo Maior)
- ✓ Desenho: Uma Revisão Sistemática e Meta-análise em Rede.

Exemplo:

Efficacy of antidepressants in major depression: a systematic review and network meta-analysis

A Regra de Ouro:

O título precisa ser “achável”. Se um pesquisador buscar “Network Meta-Analysis” no PubMed e isso não estiver no seu título, seu artigo perde.

Resumo (Abstract)

Utilize formato estruturado: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusão. Você pode incluir: número de estudos, número de participantes, principais comparações e tratamento melhor ranqueado. Ele deve convencer o leitor a ler o artigo completo.

- I. Objetivo: Frase direta sobre o objetivo do artigo, qual a função dele na comunidade científica? O que ele visa?
- II. Métodos: Mencione as bases buscadas e a data limite. Diga “fizemos uma NMA Bayesiana/Frequentista”.
- III. Resultados: Cite quantos estudos e quantos pacientes entraram. Diga

qual tratamento venceu (foi o melhor ranqueado).

IV. Conclusão: Implicação clínica direta.

Introdução

A introdução deve responder o porquê de a NMA sobre aquela intervenção ser necessária. Além disso, a estrutura sugerida deve envolver contextualização clínica, limitações da evidência atual, justificativa da NMA, objetivo claro.

O Roteiro da Introdução:

- I. O Problema: A doença é grave e comum.
- II. O Dilema: Existem muitos tratamentos (A, B, C, D).
- III. A Lacuna (The Gap): “Embora existam muitos ensaios clínicos, a maioria compara o remédio novo contra placebo. Poucos estudos comparam o remédio A contra o remédio B diretamente (Head-to-head).”
- IV. A Solução: “Portanto, realizamos uma NMA para comparar simultaneamente todas as opções e criar uma hierarquia de eficácia.”

Exemplo:

“Apesar da existência de múltiplos tratamentos disponíveis, ainda não está claro qual apresenta melhor perfil de eficácia e segurança. Revisões tradicionais não permitem comparações indiretas. Assim, realizamos uma meta-análise em rede para avaliar...”

Métodos

Esta é a seção mais importante. O PRISMA-NMA exige descrição detalhada, justificativas e reprodutibilidade. Aqui é onde se ganha ou se perde a confiança do revisor. Seja obsessivamente detalhista.

Protocolo e registro

Você deve registrar sua intenção de fazer a revisão antes de começar. Isso prova que você não mudou os desfechos só porque os resultados não foram os esperados.

- Plataforma: International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO).
- O que escrever: “O protocolo foi registrado no PROSPERO sob o número CRD42023XXXXX.”

Estratégia de busca

Descreva as bases de dados pesquisadas (PubMed, Embase Cochrane Library, Scopus etc.), o período da pesquisa nessas bases, os descritores e operadores booleanos, filtros de busca usados. A figura 19.1 mostra um fluxograma PRIS-

MA das buscas e triagem nas bases de dados.

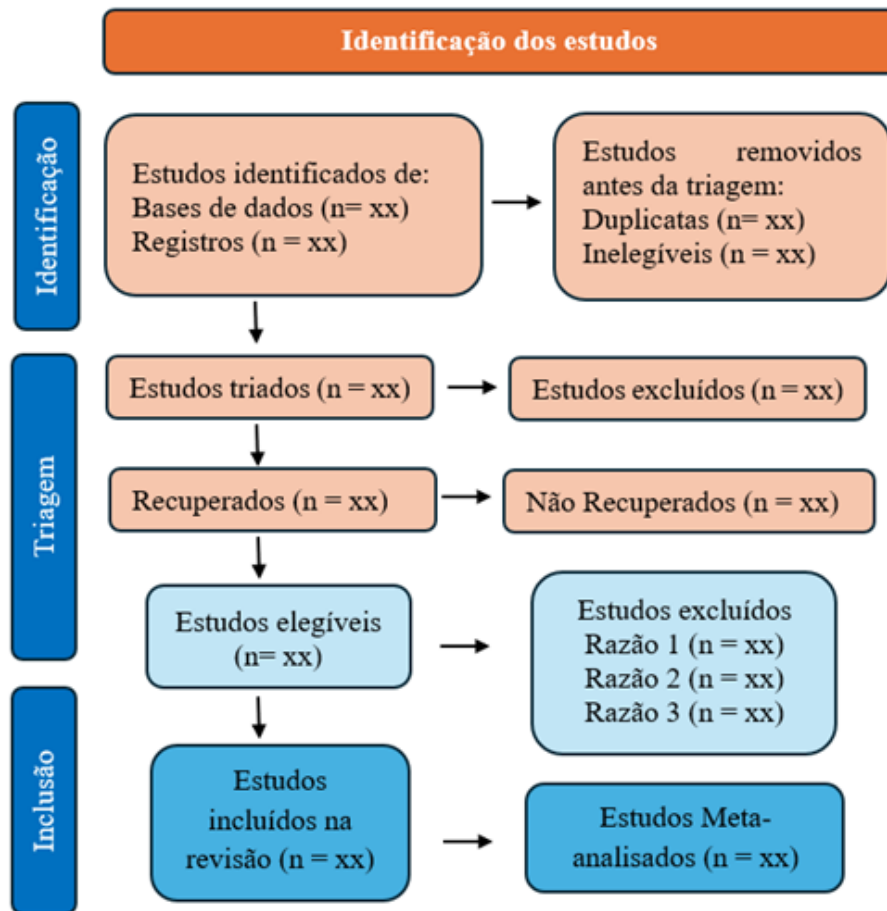


Figura 19.1: Fluxograma PRISMA mostrando registros identificados, duplicatas removidas, estudos excluídos, estudos incluídos, estudos meta-analisados

Crítérios de inclusão

Detalhe a população envolvida na NMA, intervenções, comparadores, desfechos e desenho do estudo.

Extração de dados

Informe o número de revisores, resolução de conflitos e a planilha utilizada.

Avaliação do risco de viés

Você precisa julgar a qualidade da “matéria-prima” (os artigos que você achou) e pra isso, usa-se a ferramenta Padrão Ouro para ensaios clínicos randomizados (ECR): Cochrane Risk of Bias tool, version 2 (RoB 2) e para ensaios clínicos não randomizados (ECNR): Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions. (ROBINS-I), os critérios utilizados e como foi aplicada a ferramenta.

Na figura 19.2, a predominância de barras verdes sugere maior confiabilidade metodológica, enquanto a presença de barras vermelhas indica domínios que

podem comprometer a qualidade da evidência.

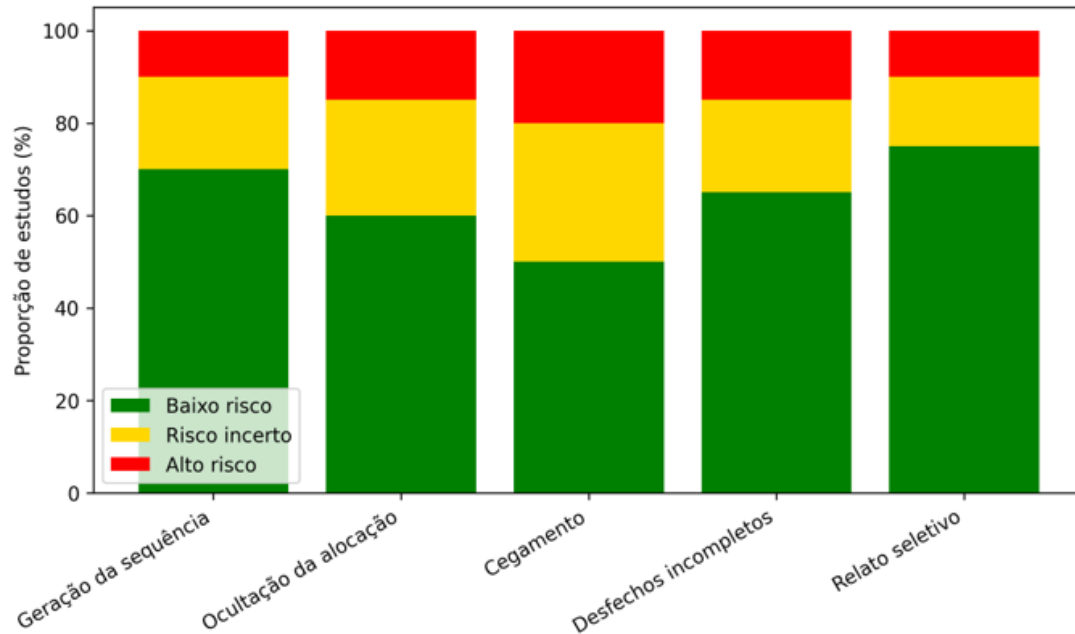


Figura 19.2: Gráfico ilustrativo de avaliação do risco de viés dos estudos incluídos. As barras verdes representam baixo risco de viés, as barras amarelas indicam risco incerto e as barras vermelhas indicam alto risco de viés, distribuídos por domínio metodológico.

Modelo estatístico

Especifique qual modelo estatístico foi utilizado, se frequentista ou bayesiano, efeitos fixos ou aleatórios, o *software* (R, Stata) e os pacotes usados.

Para abordagem Frequentista pode ser usado o pacote *netmeta* do R. Para a abordagem bayesiana podem ser usados *gemtc* do R ou *WinBUGS*. A Bayesiana é mais comum em NMA.

Suposição de Transitividade: É a base lógica. Se $A=B$ e $B=C$, então $A=C$. Mas isso só é verdade se os pacientes do estudo A vs B forem parecidos com os do estudo B vs C. Você deve escrever que “avaliou a transitividade comparando as características clínicas e demográficas dos estudos (idade, gravidade, ano do estudo)”.

Avaliação de consistência

Relate o método de avaliação da consistência (*node-splitting*), os testes globais e a interpretação. A inconsistência acontece quando a evidência direta (o estudo que comparou A vs C) diz uma coisa, mas o cálculo indireto (via B) diz outra. Como testar: Métodos de *Node-splitting* (separação de nós) ou *Loop-specific approach*.

Interpretação: Se houver inconsistência significativa ($p < 0.05$), sua rede tem um problema e os resultados não são confiáveis.

Ranking e SUCRA

Descreva o método de cálculo e a interpretação clínica realizada. Na Figura 19.3, o tratamento A apresenta maior SUCRA, sugerindo melhor desempenho global, seguido do Tratamento B. Valores mais baixos indicam menor probabilidade de ser a melhor opção.

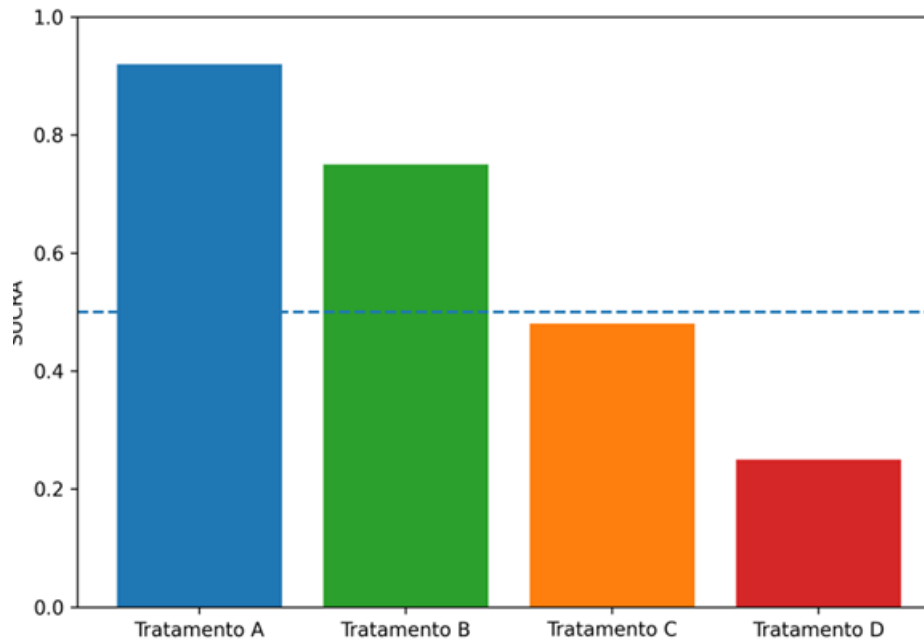


Figura 19.3: Gráfico ilustrativo de ranking de tratamentos segundo os valores de SUCRA. Cada barra representa uma intervenção, e quanto mais próximo de 1, maior a probabilidade de superioridade do tratamento.

Avaliação da confiança (CINeMA)

Informe os domínios avaliados e classificação final. Assim como o GRADE é usado para revisões normais, o CINeMA (Confidence in Network Meta-Analysis) é usado para NMA. Ele avalia se podemos confiar no resultado da rede considerando a precisão, heterogeneidade e incoerência.

Resultados

Esta seção deve ser objetiva e organizada e deve incluir o número final de estudos, as características dos estudos e a rede de evidências.

Na figura 19.4, os tratamentos mais conectados indicam maior volume de evidência direta. Linhas mais espessas representam comparações mais robustas.

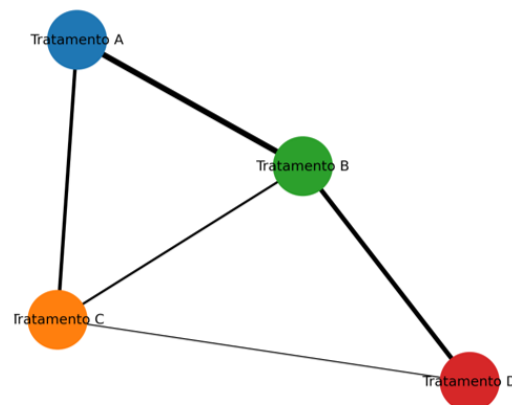


Figura 19.4: Rede ilustrativa de evidências. Cada nó representa um tratamento e cada linha indica uma comparação direta. A espessura das linhas reflete o número de estudos disponíveis para cada comparação.

Efeitos principais

Apresente os principais efeitos no formato de tabelas ou figuras. A tabela 1 e Figura 19.5 são modelos de tabela e *forest plot*.

Tabela 1: Tabela ilustrativa de resultados da meta-análise em rede, apresentando estimativas de efeito e respectivos intervalos de confiança.

Tratamento	Efeito	IC95%
A	-1,8	-2,5 a -1,1
B	-1,2	-2,0 a -0,4
C	-0,5	-1,2 a 0,2

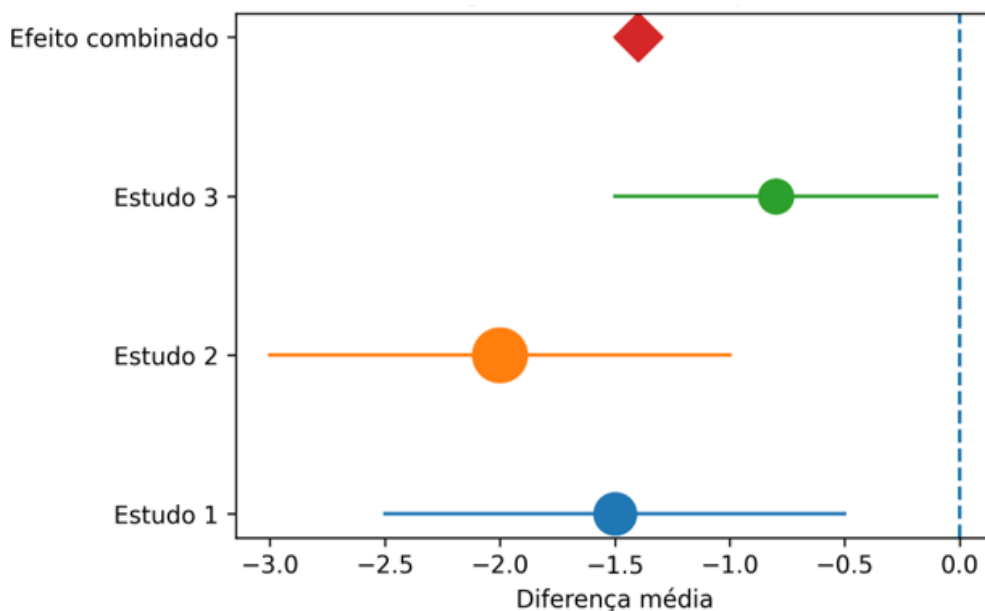


Figura 19.5: Forest plot ilustrativo. Os quadrados representam estudos individuais, o tamanho indica o peso e o losango representa o efeito combinado.

Ranking

A melhor maneira de apresentar os resultados dos estudos é por tabela e gráfico. A tabela 2 e Figura 19. 6 mostra a tabela SUCRA e o gráfico ranking.

Tratamento	SUCRA
Tratamento A	0.92
Tratamento B	0.75
Tratamento C	0.48
Tratamento D	0.25

Tabela 2: Valores de SUCRA para cada tratamento. Quanto mais próximo de 1, maior a probabilidade de o tratamento ser o mais eficaz.

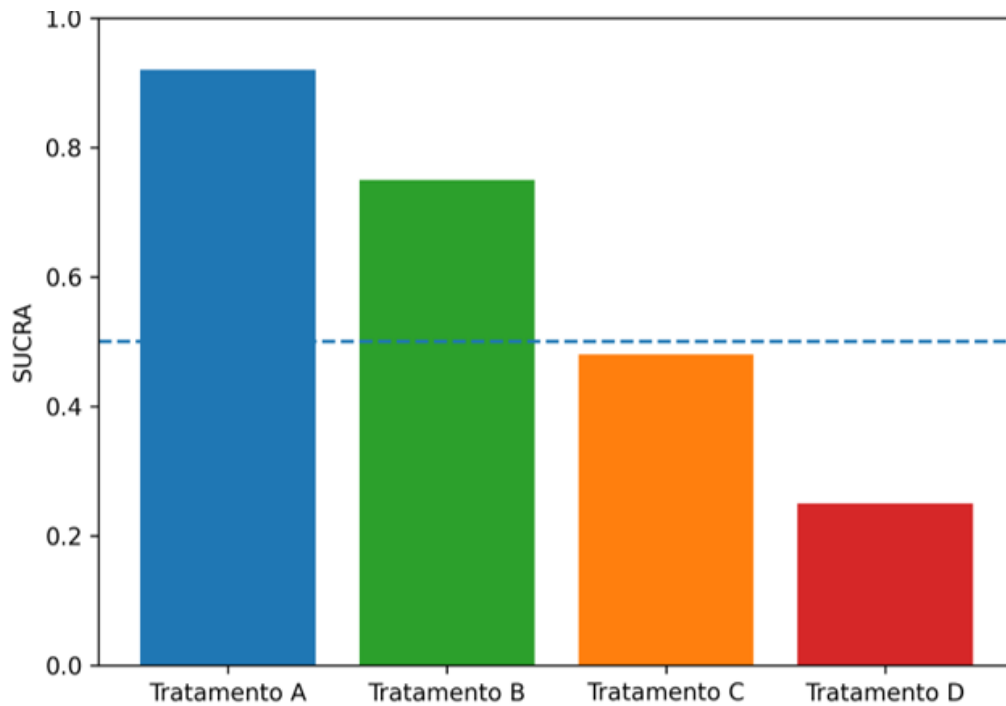


Figura 19.6: Gráfico de ranking de tratamentos segundo SUCRA. Barras mais altas indicam maior probabilidade de superioridade.

Análises de sensibilidade

As análises de sensibilidade são uma etapa essencial em qualquer meta-análise em rede, pois permitem verificar o quanto os resultados são robustos diante de diferentes decisões metodológicas. Descreva o que mudou e o que permaneceu quanto a sensibilidade. Os tipos mais comuns de análise de sensibilidade são: exclusão temporária de estudos com alto risco de viés, comparação entre modelos estatísticos, exclusão de estudos pequenos, separação por subgrupos.

Discussão

Aqui você interpreta, não repete resultados e essa seção pode conter os principais achados, comparação com literatura, implicações clínicas, limitações e pesquisas futuras.

- Comparação: O que seu estudo trouxe de novo em relação às revisões anteriores?
- Limitações: Seja honesto. “Nossa rede tem poucos estudos diretos”, “Houve alta heterogeneidade”.

Exemplo de abordagem crítica:

“Embora o tratamento A tenha apresentado maior SUCRA, os intervalos de confiança se sobrepõem aos do tratamento B, sugerindo cautela na interpretação...”

Conclusão

Deve ser objetiva, clínica, responsável, direta à pergunta da introdução. Evite termos como: “Nosso estudo prova...” ou “provamos que...”.

Use linguagem cautelosa: “Os achados suportam o uso de X...” ou “A evidência sugere que Y é superior...” ou “Nosso achados sugerem...”.

Erros comuns ao escrever NMA

- I. Quebrar a Transitividade: Incluir estudos com populações muito diferentes (ex: comparar um estudo de 1980 com pacientes graves vs um estudo de 2024 com pacientes leves). Isso invalida a matemática.
- II. Ignorar a Inconsistência: Fingir que não viu que o resultado direto contradiz o indireto.
- III. Confundir “Ausência de Evidência” com “Evidência de Ausência”: Se a linha do intervalo de confiança cruza o nulo, não diga que “os tratamentos são iguais”. Diga que “não houve diferença estatisticamente significativa detectada”.

Ainda, omitir software, exagerar conclusões, ou não seguir PRISMA.

Transparência é o maior valor científico. Um bom artigo permite reprodução, crítica e avanço da ciência.

REFERÊNCIAS

FLOREZ, I. D.; DE LA CRUZ-MENA, J. E.; VERONIKI, A-A. Network meta-analysis: a powerful tool for clinicians, decision-makers, and methodologists. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 176, p. 111537, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2024.111537>.

HUTTON, B.; SALANTI, G. 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**, v. 162, n. 11, p. 777–784, 2015. DOI: <https://doi.org/10.7326/M14-2385>.

PAGE, M. J.; MCKENZIE J. E. et al. PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, e71, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

SALANTI, G.; DEL GIOVANE, C. et al. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. **PLoS One**, v. 9, n. 7, e99682, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099682>.



Capítulo 20

APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS EM CONGRESSOS, RELATÓRIOS TÉCNICOS E ARTIGOS CIENTÍFICOS

ANDRÉ SOUZA DE CARVALHO

VANESSA DE CÁSSIA SOUZA FERREIRA

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

Produzir ciência é apenas metade do caminho, a outra metade, igualmente importante, é comunicar bem. Congressos científicos, relatórios técnicos e artigos são espaços estratégicos para divulgar resultados, construir redes de colaboração, influenciar decisões em saúde, fortalecer a carreira acadêmica. Este capítulo ensina como transformar sua meta-análise em rede (NMA) em uma mensagem clara, visualmente atrativa e impactante. Apresentar resultados é arte, ciência e estratégia e um bom apresentador respeita o tempo, valoriza figuras, domina a mensagem, conecta ciência à prática. A transparência gera credibilidade

Diferença entre materiais para congresso, relatório técnico e artigo científico

Cada produto científico tem finalidade, público e linguagem diferentes. Saber isso é essencial para comunicar bem seus resultados. Antes de preparar sua apresentação, é importante entender a diferença entre materiais para congresso, relatório técnico e artigo científico:

Em congressos você pode usar nos posters menos textos e mais figuras, imagens, tabelas, para produzir mais impacto. Em relatórios técnicos, você deve detalhar os procedimentos da sua pesquisa, bem como os resultados alcançados a fim de proporcionar clareza para gestores, apontando possíveis decisões. Já artigos científicos você deve detalhar a metodologia da sua pesquisa, a fim de que possa ser reproduzível e expor com clareza os resultados alcançados, utilizando imagens, figuras e tabelas de maneira mais didática possível.

Além disso, cada formato exige adaptação da narrativa científica, pois a mesma informação pode ser organizada de maneiras distintas conforme o tempo disponível, o nível técnico do público e o objetivo da comunicação. A tabela 1 faz uma síntese dos três.

Tabela 1: Principais diferenças entre artigo científico, Resumo para congresso e Relatório técnico

Produto	Objetivo	Linguagem	Foco
Congresso	Síntese visual	Direta	Impacto visual
Relatório técnico	Apoiar decisões	Prática	Aplicação prática
Artigo científico	Detalhamento metodológico	Técnica	Rigor metodológico

Congressos Científicos

Resumo estruturado para congressos

A maioria dos congressos exige abstract estruturado com:

1. Introdução
2. Objetivos
3. Métodos
4. Resultados
5. Conclusão

Na introdução (Background), faça uma contextualização breve, destacando a originalidade da pesquisa e sua relevância para o contexto científico. Relate claramente o objetivo geral da pesquisa. Nos métodos, resalte o tipo de estudo, bases de busca e modelo. Na sessão de resultados resalte o número de estudos e principais achados. Na conclusão, resalte a mensagem principal da pesquisa. Use Grammarly/ChatGPT para revisão, peça revisão do orientador, observe o limite de palavras, contudo evite abreviações excessivas.

Ademais, sempre que possível, recomenda-se que o resumo siga recomendações internacionais de relato, como o PRISMA para revisões sistemáticas e sua extensão para meta-análise em rede (PRISMA-NMA), garantindo transparência e completude das informações apresentadas.

Exemplo:

Background: Network meta-analyses allow indirect comparisons between multiple treatments. *Methods:* We conducted a systematic review and frequentist network meta-analysis...

Results: Twenty-three trials were included. Treatment A ranked first...

Conclusion: Treatment A showed superior efficacy but higher adverse events.

Apresentação oral: construindo slides eficazes

A estrutura ideal de apresentação deve conter 10–12 slides. Cada slide deve reforçar uma única mensagem central, permitindo que o público compreenda rapidamente o achado principal sem necessidade de leitura extensa. Escreva uma ideia por slide, use fonte grande, máximo 6 linhas, cores contrastantes, evite tabelas longas. A apresentação deve conter no geral:

1. Título e autores
2. Contexto clínico
3. Pergunta de pesquisa
4. Métodos (fluxograma PRISMA)
5. Rede de evidências
6. *Forest plot*
7. Ranking SUCRA
8. Principais achados
9. Implicações clínicas
10. Limitações
11. Conclusão
12. Contato

A figura 20.1 mostra um exemplo de apresentação de gráfico em uma apresentação de slide.

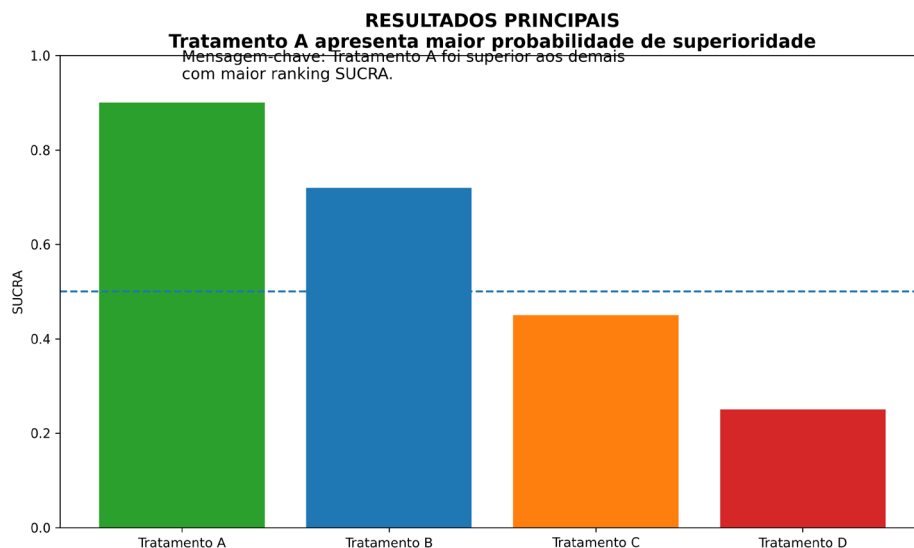


Figura 20.1: Exemplo de slide para apresentação em congresso. O fundo claro favorece a visualização do gráfico SUCRA colorido, enquanto a mensagem-chave em destaque orienta a interpretação do público.

Mensagem-chave destacada: O Tratamento A apresentou maior ranking, sugerindo melhor desempenho clínico.

Pôster científico

O pôster deve ser autoexplicativo, bastante visual e organizado em colunas. Recomenda-se a utilização de títulos curtos em cada seção que expressem a mensagem principal do resultado, facilitando a leitura rápida por participantes que observam o pôster por poucos minutos. Evite pôster cheio de texto, letras pequenas, gráficos sem legenda, excesso de cores muito fortes. A estrutura recomendada é:

1. Título
2. Introdução
3. Métodos
4. Resultados (figuras quando necessário)
5. Conclusão
6. QR code do artigo (com as referências utilizadas)

A figura 20.2 mostra um exemplo de apresentação de gráfico ranking SUCRA em uma apresentação de pôster.

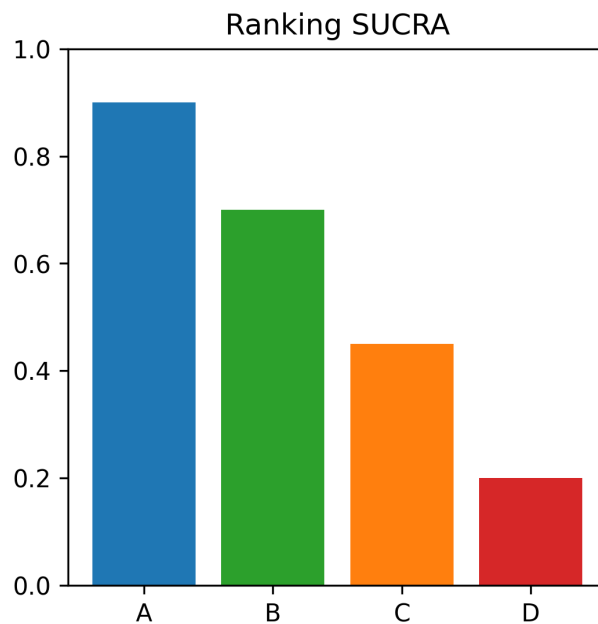


Figura 20.2: Exemplo de pôster científico contendo rede de evidências colorida, gráfico SUCRA e ícones para facilitar a leitura. O layout prioriza clareza visual e comunicação rápida dos achados.

Mensagem-chave: O Tratamento A apresentou maior probabilidade de superioridade segundo ranking SUCRA.

Relatórios técnicos

Relatórios são usados por ministérios, secretarias de saúde, hospitais, indústrias farmacêuticas. Deve conter uma visão geral dos principais resultados da meta-análise em rede. A linguagem deve ser direta com foco na decisão. Adicione o fluxograma PRISMA, o GRADE, risco de viés, o gráfico *forest plot* e o gráfico ranking SUCRA para facilitar a visualização dos resultados da pesquisa. Nesse contexto, os resultados devem ser apresentados de forma interpretativa, tradu-

zindo os achados estatísticos em possíveis impactos práticos para facilitar a tomada de decisão por gestores e profissionais não especialistas em metodologia. Evite exagerar resultados, esconder limitações, selecionar apenas os dados, fatos ou itens mais favoráveis (cherry-picking). A estrutura sugerida é:

1. Sumário executivo
2. Contexto
3. Métodos
4. Resultados
5. Recomendações
6. Limitações

A figura 20.3 mostra um exemplo de apresentação de imagens em relatório técnico.

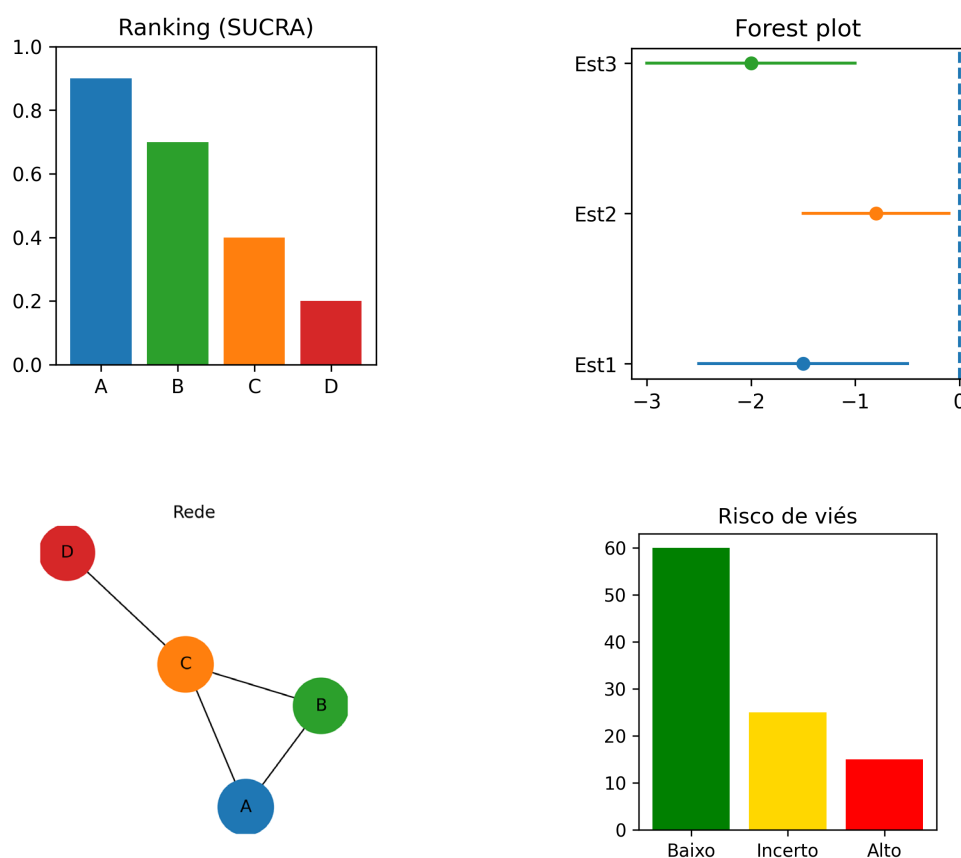


Figura 20.3: Painel visual contendo quatro gráficos principais: ranking SUCRA, *forest plot*, rede de evidências e risco de viés. O layout limpo facilita a leitura rápida em apresentações.

Artigos científicos

O artigo científico deve comunicar de maneira técnica e com rigor metodológico os achados da pesquisa, com metodologia clara a fim de que possa ser reproduzida. A estrutura deve ter:

1. Título
2. Autores e afiliações
3. Resumo
4. Introdução
5. Métodos
6. Resultados
7. Discussão
8. Conclusão
9. Agradecimentos
10. Conflito de interesse
11. Referências Bibliográficas
12. Material suplementar (quando exigido ou necessário)

Título

O título deve ser claro, informativo e conter o desenho do estudo.

Exemplo:

Comparação da eficácia de intervenções farmacológicas para X: uma revisão sistemática com meta-análise em rede.

Autores e Filiações

Em autoria e afiliações devem conter os nomes completos por ordem de autoria, sendo o último nome do orientador da pesquisa, ORCID, instituição, cidade, país.

Resumo

O resumo deve ser estruturado com introdução, contextualizando o problema clínico, como exemplo:

Existem múltiplas opções terapêuticas para X, porém ainda não está claro qual apresenta melhor perfil de eficácia e segurança.

Os métodos devem conter o desenho da pesquisa, as bases de dados pesquisadas, modelo estatístico, como exemplo:

Revisão sistemática e meta-análise em rede seguindo PRISMA-NMA. As Buscas realizadas em PubMed, Scopus e Web of Science.

Os resultados devem conter o número de estudos e principais achados, como exemplo:

Foram incluídos 24 ensaios clínicos. O tratamento A apresentou maior ranking (SUCRA = 0,92).

A conclusão deve conter uma mensagem clínica clara, exemplo:

O tratamento A demonstrou maior eficácia comparativa, embora os intervalos de confiança se sobreponham.

As palavras-chave devem declarar exatamente o que a pesquisa se propôs, exemplo:

Meta-análise em rede; Revisão sistemática; Tomada de decisão clínica.

Introdução

A introdução deve responder qual o problema de pesquisa, o que já se sabe, o que ainda falta, por que a NMA é necessária.

Exemplo:

Apesar da disponibilidade de diversos tratamentos para X, comparações diretas entre todas as opções são escassas. Revisões tradicionais não permitem avaliação simultânea. Assim, realizamos uma meta-análise em rede para estimar a eficácia relativa entre múltiplas intervenções.

Métodos

Deve conter o protocolo e registro da pesquisa em plataformas como PROSPERO e OSF, deve destacar os critérios de elegibilidade, população, intervenções, comparadores, desfechos, desenho, busca bibliográfica, descrevendo as bases de dados pesquisadas, datas e estratégia de busca, seleção dos estudos, extração de dados por revisores independentes, ferramentas usadas para análise do risco de viés, análise estatística, destacando qual modelo bayesiano ou frequentista, os softwares usados (R, Stata), pacotes, consistência node-splitting, testes globais, ranking SUCRA. Adicionalmente, recomenda-se apresentar o checklist PRISMA ou PRISMA-NMA como material suplementar, demonstrando aderência às diretrizes internacionais de relato científico.

Resultados

Deve abordar a seleção dos estudos com o fluxograma PRISMA, uma tabela descritiva com as características dos estudos, o GRADE, rede de evidências, efeitos principais, *forest plots*, ranking (Tabela SUCRA + gráfico), análises de sensibilidade e descrição das variações entre os estudos.

As principais tabelas e figuras em uma NMA são o fluxograma PRISMA, rede de evidências, GRADE, *Forest plot*, Ranking SUCRA e risco de viés. A apresentação de medidas de inconsistência e heterogeneidade da rede contribui para avaliar a confiabilidade das comparações indiretas realizadas.

Discussão

Deve conter os principais achados, comparação com a literatura, confrontando estudos prévios, implicações clínicas, limitações, destacando a heterogeneidade dos estudos, dados indiretos, escassez de estudos e apontando a necessidade de novos ensaios em pesquisas futuras. Além disso, a discussão deve retomar explicitamente a pergunta de pesquisa inicial, demonstrando como os resultados encontrados contribuem para preencher a lacuna de conhecimento previamente identificada.

Conclusão

A conclusão deve ser bem clara e objetiva, exemplo:

A meta-análise em rede sugere que o tratamento A apresenta melhor desempenho, porém as evidências devem ser interpretadas com cautela, uma vez que mais estudos devem ser realizados para confirmação dos resultados dessa pesquisa.

Agradecimentos

São opcionais, mas nessa seção você reconhece quem ajudou, mas não é autor. Podem ser incluídos: apoio institucional, financiamento (bolsas, projetos), ajuda técnica, revisão linguística, coleta de dados, apoio administrativo. Não entram autores e pessoas que contribuíram intelectualmente (essas viram coautores). Exemplo:

Este estudo foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Código de financiamento 001. Agradecemos à equipe do Laboratório X pelo suporte técnico.

Conflito de interesse

Aqui você declara se existe qualquer vínculo que possa influenciar o estudo,

como: financiamento da indústria, consultorias, palestras pagas, participação em empresas, patentes. Mesmo que NÃO exista, é obrigatório declarar, pois o silêncio pode ser interpretado como omissão.

Exemplos:

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse relacionados a este estudo.

A autora X recebeu honorários como consultora da empresa Y. O autor Z recebeu financiamento para pesquisa da empresa W. As demais autoras declaram não haver conflitos de interesse.

Referências Bibliográficas

Devem ser escritas de acordo com o formato exigido pela revista.

ABNT (Brasil): Muito usada em teses, dissertações e periódicos nacionais. Formato:

SOBRENOME, Nome. Título. *Revista*, volume, número, páginas, ano. DOI.

Exemplo:

MENSH, B.; KÖRDING, K. Ten simple rules for structuring papers. *PLoS Computational Biology*, v. 13, n. 9, e1005619, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005619>.

Vancouver (Medicina e Saúde): Padrão mais comum em revistas médicas (PubMed). Formato: Autor. Título. Revista. Ano;volume(número):páginas. Exemplo:

Mensh B, Kording K. Ten simple rules for structuring papers. *PLoS Comput Biol*. 2017;13(9):e1005619.

APA (Psicologia, Educação) Formato: Autor, A. A. (Ano). Título. *Revista*, volume(número), páginas. DOI. Exemplo:

Mensh, B., & Kording, K. (2017). Ten simple rules for structuring papers. *PLoS Computational Biology*, 13(9), e1005619. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005619>

Harvard Formato: Autor (Ano) Título. *Revista*, volume(número), páginas. Exemplo:

Mensh, B. & Kording, K. (2017) Ten simple rules for structuring papers. *PLoS Computational Biology*, 13(9), e1005619.

Material suplementar (quando exigido ou necessário)

Quando a revista possui um número limitado de laudas, ela exige que algumas tabelas e figuras sejam anexadas como material suplementar, sendo acessadas a parte.

Conclusão

O mesmo estudo pode gerar três produtos diferentes, mas com narrativas distintas. Os dados são os mesmos, o que muda é a forma de apresentá-los. Portanto, a qualidade da comunicação científica não depende apenas da robustez metodológica do estudo, mas também da capacidade do pesquisador em adaptar a mensagem ao público e ao contexto de divulgação.

REFERÊNCIAS

- BOURNE, P. E. Ten simple rules for making good oral presentations. **PLoS Computational Biology**, v. 3, n. 4, e77, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0030077>.
- BUSSE, C.; AUGUST, E. How to write and publish a research paper for a peer-reviewed journal. **Journal of Cancer Education**, v. 36, n. 5, p. 909–913, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13187-020-01751-z>.
- HUTTON, B.; SALANTI, G. et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses. **Annals of Internal Medicine**, v. 162, n. 11, p. 777–784, 2015. DOI: <https://doi.org/10.7326/M14-2385>
- MENSH, B.; KÖRDING, K. Ten simple rules for structuring papers. **PLoS Computational Biology**, v. 13, n. 9, e1005619, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005619>.



Capítulo 21

META-ANÁLISE EM REDE EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

ANDRÉ SOUZA DE CARVALHO

MARIANA CHAVES SIMONETI

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

A farmacologia clínica lida diariamente com um desafio central: escolher o melhor medicamento entre várias alternativas disponíveis, considerando não apenas eficácia, mas também segurança, tolerabilidade, custo e aplicabilidade clínica. Em um cenário em que novos fármacos e classes terapêuticas surgem continuamente, a meta-análise em rede (NMA) assume papel estratégico ao permitir comparações simultâneas entre múltiplos tratamentos, mesmo quando eles não foram comparados diretamente em ensaios clínicos. Na farmacologia clínica, decidir bem é tão importante quanto prescrever. Este capítulo explora como a NMA se tornou uma ferramenta essencial para apoiar a escolha racional de medicamentos e a otimização de protocolos clínicos.

Por que a meta-análise em rede é especialmente relevante na farmacologia?

Na prática farmacológica, é comum encontrar situações em que vários fármacos atuam no mesmo alvo terapêutico; ensaios clínicos comparam cada medicamento apenas com placebo; não existem estudos comparando diretamente dois tratamentos, medicamentos ou procedimentos ativos entre si (head-to-head trials) entre todas as opções disponíveis. A NMA permite superar essas limitações ao integrar evidências diretas e indiretas, oferecendo uma visão comparativa abrangente da eficácia e da segurança dos medicamentos.

Comparação de eficácia entre fármacos e classes terapêuticas

A NMA possibilita comparar diferentes moléculas dentro da mesma classe, diferentes classes farmacológicas e doses distintas de um mesmo fármaco.

Exemplo clínico: em antidepressivos, é possível comparar simultaneamente Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS), tricíclicos, Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN), placebo. Mesmo que nem todos tenham sido comparados diretamente entre si.

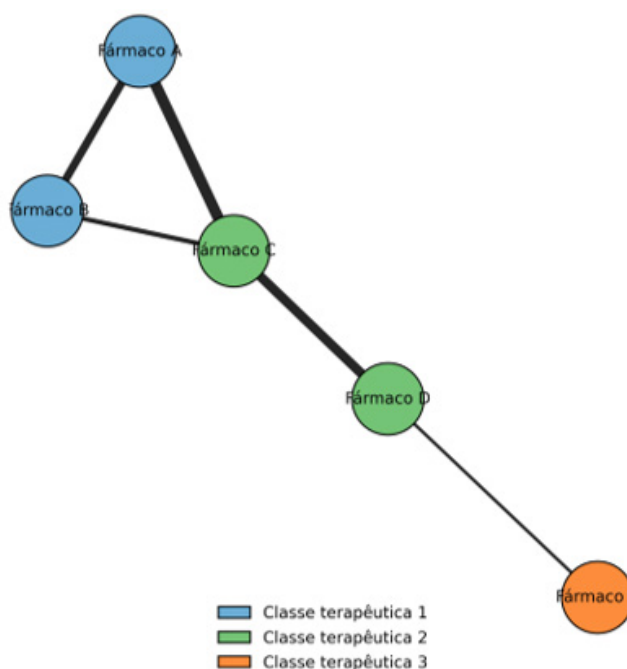


Figura 21.1: Representação ilustrativa de uma rede de evidências em farmacologia clínica. Os nós representam fármacos, as cores indicam diferentes classes terapêuticas e a espessura das linhas significa a quantidade de estudos realizados disponíveis para comparação.

Avaliação de segurança e eventos adversos

Na farmacologia clínica, segurança é tão relevante quanto eficácia. A NMA permite avaliar eventos adversos comuns, eventos raros, descontinuação por efeitos colaterais. Isso é especialmente importante quando novos fármacos apresentam ganhos modestos de eficácia, mas perfis de segurança distintos.

Exemplo: Dois medicamentos com eficácia semelhante podem apresentar diferenças importantes em: risco cardiovascular, efeitos gastrointestinais, sedação e adesão ao tratamento.

Ranking de tratamentos e SUCRA na farmacologia

A partir das estimativas de efeito, a NMA gera rankings que indicam a probabilidade de cada medicamento ser o mais eficaz ou o mais seguro. O *Surface Under the Cumulative Ranking Curve* (SUCRA) resume essa hierarquia em um único valor, facilitando a interpretação.

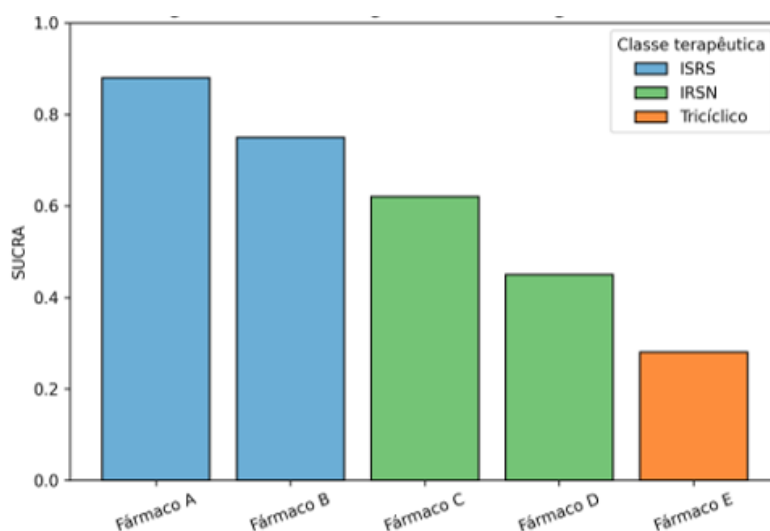


Figura 21.2: Gráfico SUCRA ilustrativo comparando a eficácia relativa de diferentes fármacos. As barras coloridas representam medicamentos individuais, enquanto as cores indicam suas respectivas classes terapêuticas. Valores mais elevados de SUCRA indicam maior probabilidade de o fármaco ocupar posições superiores no ranking de eficácia.

Como dito em outros capítulos, um ranking alto não significa automaticamente “melhor escolha clínica”. Ele deve ser interpretado junto com segurança, custo e contexto do paciente.

Escolha racional de medicamentos

A meta-análise em rede fortalece o princípio da prescrição racional, ao fornecer evidência comparativa robusta para seleção do fármaco mais eficaz, redução de eventos adversos, escolha custo-efetiva, padronização de protocolos. Isso é particularmente útil em contextos como sistemas públicos de saúde, comissões de farmácia e terapêutica, elaboração de diretrizes clínicas.

Otimização de protocolos clínicos

A NMA contribui diretamente para atualização de protocolos terapêuticos, definição de primeira, segunda e terceira linha, substituição de medicamentos menos eficazes e desprescrição de fármacos com baixo benefício. Protocolos baseados em NMA tendem a ser mais transparentes, atualizáveis e defensáveis cientificamente.

Aplicações reais em farmacologia clínica

A NMA já é amplamente utilizada para anti-hipertensivos, antidepressivos, antipsicóticos, hipoglicemiantes, anti-inflamatórios, terapias biológicas, entre outras. Em várias dessas áreas, as recomendações atuais se baseiam explicitamente em meta-análises em rede.

Limitações e cuidados na interpretação

Apesar de seu potencial, a NMA em farmacologia exige cautela quanto heterogeneidade entre estudos, diferenças de dose e duração, viés de patrocínio, ausência de dados de longo prazo. O julgamento clínico continua sendo indispensável.

Diferenças estatisticamente significativas entre fármacos nem sempre se traduzem em benefícios clinicamente relevantes, reforçando a necessidade de interpretação cuidadosa dos resultados. Nesse sentido, a interpretação dos resultados deve considerar não apenas a magnitude do efeito, mas também sua relevância clínica, o perfil dos pacientes e o contexto assistencial.

ANMA não substitui o farmacologista clínico. Ela oferece o mapa; o profissional escolhe o melhor caminho. Ao integrar eficácia, segurança e comparação entre múltiplos fármacos, a NMA se consolida como uma das ferramentas mais poderosas para apoiar decisões terapêuticas racionais, éticas e baseadas em evidência.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, C. Understanding the basics of meta-analysis and how to read a forest plot. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 81, n. 5, 2020. DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.20f13698>.
- ROEVER, L. Meta-análise de rede: um guia para o clínico. Network meta-analysis: a guide for the clinician. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 23, n. 1, p. 81–89, 2025.
- ROUSE, B.; CHAIMANI, A. et al. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. **Internal and Emergency Medicine**, v. 12, n. 1, p. 103–111, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1583-7>.
- SALANTI, G.; DEL GIOVANE, C. et al. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. **PLoS One**, v. 9, n. 7, e99682, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099682>.
- SBIDIAN, E.; CHAIMANI, A. et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 5, CD011535, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011535.pub5>.
- WATT, J. A.; DEL GIOVANE, C. et al. Incorporating dose effects in network meta-analysis. **BMJ**, v. 376, e067003, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067003>.



Capítulo 22

APLICAÇÕES EM DOENÇAS INFECCIOSAS, PSIQUIÁTRICAS E METABÓLICAS

LETICIA RIBEIRO NUNES

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

As doenças infecciosas, psiquiátricas e metabólicas compartilham como desafio a existência de múltiplas opções terapêuticas, frequentemente com evidências fragmentadas e comparações diretas limitadas. Nesse contexto, a meta-análise em rede (NMA) emerge como uma ferramenta essencial para integrar resultados dispersos e apoiar decisões clínicas mais consistentes e fundamentadas. Quando há muitas opções terapêuticas e poucas comparações diretas, a rede de evidências se torna indispensável. Este capítulo apresenta exemplos concretos de aplicação da NMA nessas três grandes áreas, destacando como essa metodologia tem contribuído para redefinir protocolos, orientar diretrizes e melhorar a prática clínica.

Doenças infecciosas: comparando eficácia e resistência

Na infectologia, a escolha do tratamento ideal envolve considerar eficácia microbiológica, perfil de resistência, segurança e adesão ao tratamento. Ensaios clínicos frequentemente comparam novos fármacos apenas com um tratamento padrão ou placebo, deixando lacunas importantes entre alternativas disponíveis.

Antirretrovirais no HIV

A terapia antirretroviral é um dos campos mais férteis para a aplicação da NMA. Diversos esquemas combinam diferentes classes, como inibidores da transcriptase reversa, inibidores de integrase e inibidores de protease. A NMA per-

mite comparar múltiplos regimes simultaneamente, avaliando supressão viral, eventos adversos e descontinuação do tratamento. Essas análises têm impactado diretamente diretrizes internacionais, favorecendo esquemas mais eficazes e melhor tolerados.

Psiquiatria: navegando entre eficácia e tolerabilidade

Na psiquiatria, a decisão terapêutica raramente se baseia apenas na eficácia. Aspectos como efeitos colaterais, adesão e perfil do paciente são igualmente relevantes.

Antidepressivos

Estudos comparando antidepressivos frequentemente avaliam apenas fármaco vs placebo, ou comparações limitadas entre duas drogas. A NMA possibilita a comparação simultânea de dezenas de antidepressivos, integrando dados sobre resposta clínica, remissão, descontinuação por efeitos adversos. Essas análises mostram, por exemplo, que alguns antidepressivos apresentam eficácia semelhante, mas diferem significativamente quanto à tolerabilidade, o que é crucial para a escolha clínica.

Antipsicóticos

No tratamento da esquizofrenia e outros transtornos psicóticos, a NMA tem sido amplamente utilizada para comparar antipsicóticos típicos e atípicos, eficácia na redução de sintomas, risco metabólico, efeitos extrapiramidais. A rede de evidências permite equilibrar eficácia e segurança, indo além da simples redução de sintomas. Esses resultados têm orientado recomendações clínicas mais individualizadas, especialmente em pacientes com comorbidades metabólicas.

Doenças metabólicas: eficácia clínica e desfechos de longo prazo

As doenças metabólicas, como o diabetes mellitus tipo 2, representam um desafio crescente para os sistemas de saúde. O arsenal terapêutico inclui diversas classes farmacológicas, tais como metformina, sulfonilureias, inibidores de SGLT2, agonistas de GLP-1, insulina.

Antidiabéticos

A NMA permite comparar essas classes considerando múltiplos desfechos: controle glicêmico, peso corporal, eventos cardiovasculares e hipoglicemia. Essas análises têm contribuído para uma mudança de paradigma, deslocando o foco exclusivo da redução da glicemia para desfechos clínicos mais relevantes, como mortalidade e proteção cardiovascular.

Redefinição de condutas terapêuticas

Um dos maiores impactos da NMA nessas áreas é a redefinição de condutas clínicas, permitindo revisão de protocolos estabelecidos, identificação de tratamentos superestimados, incorporação de novas terapias com melhor perfil benefício-risco. A rede de evidências oferece uma base científica sólida para decisões mais transparentes e defensáveis.

Limitações e desafios específicos

Apesar de seu potencial, a aplicação da NMA nessas áreas enfrenta desafios importantes quanto a heterogeneidade clínica entre estudos, diferentes critérios diagnósticos, variações de dose e duração, viés de financiamento. Esses fatores reforçam a necessidade de interpretação cuidadosa e integração com o julgamento clínico.

Nas doenças infecciosas, psiquiátricas e metabólicas, a NMA transforma complexidade em clareza. Ao integrar múltiplas evidências e comparar tratamentos de forma sistemática, a NMA contribui para práticas clínicas mais racionais, seguras e centradas no paciente, consolidando-se como uma ferramenta indispensável na medicina baseada em evidências contemporânea.

REFERÊNCIAS

- BERNI, L. C.; NUNES, L. R.; OLIVEIRA, R. C. S. Comparison of premenstrual dysphoric disorder treatment with antidepressants and combined oral contraceptives: a systematic review with network meta-analysis. **Journal of Psychiatric Research**, v. 194, p. 99–115, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2025.12.046>.
- DANEL, C.; MOH, R. et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 9, p. 808–822, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507198>.
- GRENET, G.; RIBAUT, S. et al. GLUcose COntrol Safety & Efficacy in type 2 Diabetes: a systematic review and NETwork meta-analysis. **PLoS One**, v. 14, n. 6, e0217701, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217701>.
- LEUCHT, S.; CIPRIANI A. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. **The Lancet**, v. 382, n. 9896, p. 951–962, 2013. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3).
- MCGUIRE, D. K.; SHIH, W. J. et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. **JAMA Cardiology**, v. 6, n. 2, p. 148–158, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>.
- RIBEIRO, R. M.; BONHOEFFER, S.; NOWAK, M. A. The frequency of resistant mutant virus before antiviral therapy. **AIDS**, v. 12, n. 5, p. 461–465, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1097/00002030-199805000-00006>.
- WANG, D.; SCHNEIDER-THOMA, J. et al. Efficacy, acceptability and side-effects of oral versus long-acting injectable antipsychotics: systematic review and network meta-analysis. **European Neuropsychopharmacology**, v. 83, p. 11–18, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.03.003>.
- ZHANG, K.; ZHANG, Y. et al. Three-drug regimens containing integrase inhibitor show good efficacy and safety in treatment-naïve patients with HIV-1: a Bayesian analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 603068, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.603068>.
- ZHANG, Y.; JIANG, L. et al. Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhib-

itors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. **Cardiovascular Diabetology**, v. 21, n. 1, p. 232, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01676-5>.

ZHOU, X.; CIPRIANI, A. et al. Comparative efficacy and tolerability of new-generation antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: protocol of an individual patient data meta-analysis. **BMJ Open**, v. 8, n. 1, e018357, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018357>.



Capítulo 23

USO DA META-ANÁLISE EM REDE PARA DECISÕES DE POLÍTICAS PÚBLICAS E PROTOCOLOS CLÍNICOS

ANDRÉ SOUZA DE CARVALHO

VANESSA DE CÁSSIA SOUZA FERREIRA

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

As decisões em políticas públicas de saúde envolvem responsabilidades que vão muito além da escolha de um tratamento individual. Elas impactam milhões de pessoas, orientam o uso de recursos públicos e moldam a organização dos sistemas de saúde. Nesse contexto, a meta-análise em rede (NMA) tem se consolidado como uma ferramenta estratégica para apoiar decisões transparentes, racionais e baseadas em evidências. Quando a decisão é coletiva, a evidência precisa ser ainda mais sólida. Este capítulo discute como agências de saúde, gestores e formuladores de políticas utilizam os resultados de NMAs para definir listas de medicamentos essenciais, protocolos clínicos e diretrizes nacionais e internacionais.

Por que a meta-análise em rede é útil para políticas públicas?

Diferentemente da prática clínica individual, as políticas públicas precisam considerar simultaneamente eficácia comparativa, segurança populacional, custo-efetividade, impacto orçamentário e equidade no acesso. A NMA permite comparar múltiplas alternativas terapêuticas dentro de uma mesma condição clínica, fornecendo uma visão abrangente do cenário terapêutico disponível.

Além das estimativas de efeito, a utilização da meta-análise em rede em políticas públicas requer a avaliação da qualidade e da confiança na evidência produzida, uma vez que decisões populacionais dependem não apenas da magnitude dos efeitos, mas também da robustez metodológica das estimativas disponíveis.

Definição de listas de medicamentos essenciais

Organizações como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e ministérios da saúde utilizam evidências comparativas para atualizar listas de medicamentos essenciais.

A NMA contribui ao identificar medicamentos com melhor relação benefício-risco, evitar duplicidade terapêutica, excluir opções com eficácia inferior, priorizar tratamentos mais eficientes. Essas análises ajudam a garantir que os recursos públicos sejam direcionados a intervenções com maior impacto em saúde.

Nesse processo, a evidência comparativa fornecida pela meta-análise em rede contribui para a priorização racional de intervenções, alinhando decisões clínicas à necessidade de maximizar o impacto em saúde dentro de cenários de recursos limitados.

Elaboração e atualização de protocolos clínicos

Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas dependem de evidências comparativas robustas. A NMA permite definir primeira, segunda e terceira linha de tratamento; comparar estratégias terapêuticas concorrentes; justificar mudanças em protocolos estabelecidos. Protocolos baseados em NMA são mais defensáveis cientificamente e juridicamente.

Além disso, as Diretrizes baseadas em meta-análise em rede também consideram o grau de incerteza das estimativas e a aplicabilidade dos resultados ao contexto assistencial, assegurando que recomendações clínicas reflitam não apenas evidência estatística, mas viabilidade prática de implementação.

Transparência e legitimidade das decisões

Um dos grandes avanços trazidos pela NMA é a transparência do processo decisório. Ao explicitar quais tratamentos foram comparados; quais critérios foram utilizados; quais incertezas permanecem; as decisões tornam-se mais compreensíveis para profissionais de saúde, gestores e sociedade. Isso fortalece a legitimidade das políticas públicas e reduz conflitos institucionais.

De forma complementar, a explicitação dos métodos utilizados, das fontes de evidência e das incertezas associadas às estimativas é considerada elemento central para a legitimidade das decisões em avaliação de tecnologias em saúde, permitindo maior reprodutibilidade e responsabilidade no processo decisório.

Meta-análise em rede e custo-efetividade

A NMA frequentemente serve como base para análises econômicas em saúde, como avaliações de custo-efetividade; análises de impacto orçamentário; modelagens econômicas. Ao fornecer estimativas comparativas de eficácia e segurança, a NMA permite integrar dados clínicos a modelos econômicos, apoiando decisões mais sustentáveis.

Nesse contexto, as estimativas provenientes da meta-análise em rede fre-

quentemente constituem parâmetros fundamentais para modelos econômicos em saúde, permitindo a comparação simultânea de múltiplas alternativas terapêuticas em termos de custos e desfechos em saúde.

Aplicabilidade em saúde pública

Na saúde pública, a aplicabilidade dos resultados é tão importante quanto sua significância estatística. A NMA ajuda a avaliar intervenções em larga escala, considerar diversidade populacional, apoiar decisões em contextos de recursos limitados

No entanto, é essencial interpretar os resultados considerando fatores locais, como infraestrutura, capacidade de implementação e perfil epidemiológico.

Nesse sentido, resultados estatisticamente significativos nem sempre se traduzem em benefícios relevantes em nível populacional, sendo necessário interpretar os achados à luz do impacto absoluto, da equidade no acesso e da capacidade de implementação nos sistemas de saúde.

Limitações e desafios

Apesar de seu potencial, o uso da NMA em políticas públicas enfrenta desafios importantes como a heterogeneidade entre estudos, ausência de dados locais, dependência de estudos patrocinados e complexidade metodológica. Esses fatores reforçam a necessidade de equipes multidisciplinares e processos decisórios bem documentados. Adicionalmente, violações dos pressupostos de transitividade e consistência podem comprometer a validade das estimativas obtidas, reforçando a necessidade de avaliação crítica da estrutura da rede e da comparabilidade entre os estudos incluídos.

Experiências internacionais

Agências como NICE (Reino Unido), CADTH (Canadá) e OMS já incorporam sistematicamente meta-análises em rede em seus processos de avaliação de tecnologias em saúde, demonstrando a viabilidade e o impacto dessa abordagem.

A meta-análise em rede transforma evidência científica em política pública responsável. Quando bem conduzida e interpretada, ela contribui para sistemas de saúde mais eficientes, equitativos e sustentáveis, aproximando a ciência das reais necessidades da população. Ao explicitar incertezas, comparar alternativas de forma transparente e apoiar escolhas baseadas em benefício coletivo, a NMA contribui para políticas públicas mais coerentes, sustentáveis e alinhadas aos princípios da equidade e da eficiência do sistema de saúde. Seu uso criterioso reforça o papel da ciência como instrumento central na formulação de decisões públicas éticas e orientadas para o bem comum.

REFERÊNCIAS

BERTRAM M.Y.; LAUER J.A. et al. Methods for the economic evaluation of health care interventions for priority setting in the health system: an update from WHO-CHOICE. **International Journal of Health Policy and Management**, v. 10, n. 11, p. 673–677, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34172/ijhpm.2020.244>.

DRUMMOND, M. F.; SCULPHER, M. J. et al. **Methods for the economic evaluation of health care programmes**. 3. ed. Oxford: Oxford University Press, 2005. ISBN 978-0-19-852945-3.

FLOREZ, I. D.; DE LA CRUZ-MENA, J. E.; VERONIKI, A-A. Network meta-analysis: a powerful tool for clinicians, decision-makers, and methodologists. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 176, p. 111537, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2024.111537>.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Developing NICE guidelines: the manual**. London: NICE, 2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>.

SALANTI G.; DEL GIOVANE C. et al. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. **PLoS One**, v. 9, n. 7, e99682, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099682>.

TEMPRANO ANRS 12136 STUDY GROUP; DANIEL, C.; MOH, R. et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 9, p. 808–822, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507198>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO model list of essential medicines: 23rd list**. Geneva: World Health Organization, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications>.



Capítulo 24

MACHINE LEARNING E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

MARIANA CHAVES SIMONETI

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

A produção científica cresce em ritmo exponencial, pois todos os dias, milhares de novos artigos são publicados, tornando impossível que revisores humanos acompanhem tudo manualmente. Nesse cenário, surgem o *machine learning* (aprendizado de máquina) e a inteligência artificial (IA) como aliados estratégicos da síntese de evidências. A IA não substitui o pesquisador, ela potencializa sua capacidade. Este capítulo mostra como essas tecnologias já estão transformando a forma como são realizadas as buscas bibliográficas, triagens, extração de dados e avaliação de risco de viés.

O que é *Machine Learning*?

Machine learning é um ramo da IA em que os algoritmos aprendem padrões a partir de dados, melhoram com a experiência, fazem previsões e classificações. Na síntese de evidências, esses algoritmos aprendem a identificar artigos relevantes, classificar estudos, reconhecer desenhos metodológicos e extrair informações automaticamente.

Onde a IA atua na revisão sistemática?

Automação da busca bibliográfica

Ferramentas modernas utilizam IA para sugerir descritores, expandir termos DeCS/MeSH, identificar artigos similares. Exemplo: O sistema reconhece que

quem leu “network meta-analysis” também citou “mixed treatment comparison”.

Triagem automática de títulos e resumos

Algoritmos são treinados com estudos relevantes e estudos irrelevantes, depois passam a priorizar artigos com maior probabilidade de inclusão, reduzindo o trabalho manual. Ferramentas reais, como Rayyan, ASReview, Abstrackr, ao serem utilizadas reduzem em até 50% o tempo de triagem.

Extração automatizada de dados e Avaliação do risco de viés

A IA consegue identificar o tamanho da amostra, medidas de efeito, desfechos e duração do estudo e isso é feito por processamento de linguagem natural (NLP) e reconhecimento de padrões textuais. Os algoritmos analisam termos como “randomized”, presença de cegamento e perdas de seguimento. O pesquisador continua validando, a IA apenas sugere.

Aplicações práticas em meta-análise em rede (NMA)

Na NMA, a IA ajuda a mapear comparações automaticamente, identificar inconsistências, detectar outliers, sugerir subgrupos. Em uma revisão tradicional com 2 revisores e 3.000 resumos, o tempo para finalização seria de, pelo menos, 4 semanas. Com IA, o algoritmo aprende com 200 decisões, prioriza os mais relevantes e o tempo seria reduzido para 1 semana. A IA permite rapidez, redução de cansaço mental e fadiga, padronização, escalabilidade e economia de recursos. A seguir exemplos reais de ferramentas com IA:

Ferramenta	Função
Rayyan	Triagem automática
ASReview	Aprendizado ativo
RobotReviewer	Avaliação de viés
Covidence	Organização
EPPI-Reviewer	Automação
DistillerSR	Extração

Porém é importantíssimo ressaltar que a IA deve ser bem controlada pois pode reproduzir vieses e, ainda, depende da qualidade dos dados. A exemplo, algoritmos treinados em decisões humanas também podem herdar vieses de seleção, reforçando a importância da supervisão contínua.

Dessa forma, as ferramentas baseadas em inteligência artificial atuam como sistemas de apoio à decisão, e não como substitutas do julgamento humano. Embora a IA auxilie na triagem, extração e avaliação inicial dos estudos, cabe sempre ao pesquisador a validação final das decisões metodológicas, garantindo a adequação clínica, conceitual e científica do processo.

O uso de IA sempre deve ser relatado e os parâmetros descritos com dupla checagem, garantindo, dessa forma, a transparência. Exemplo:

A triagem foi auxiliada pelo software ASReview, utilizando aprendizado ativo supervisionado. As decisões finais foram realizadas por dois revisores independentes.

Futuramente serão observadas revisões vivas (*living reviews*), integração com big data, IA explicável (*explainable AI*) e síntese automatizada. A IA não acelera apenas processos, ela amplia horizontes científicos. Quem domina essas ferramentas pode publicar mais rápido, com maior rigor e maior impacto.

REFERÊNCIAS

MARSHALL, I. J.; KUIPER, J. et al. Automating risk of bias assessment. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 1–12, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1109/jbhi.2015.2431314>.

MARSHALL, I. J.; WALLACE, B. C. Toward systematic review automation: a practical guide to using machine learning tools in research synthesis. **Systematic Reviews**, v. 8, n. 1, p. 163, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1074-9>.

POPOFF, E.; BESADA, M. et al. Aligning text mining and machine learning algorithms with best practices for study selection in systematic literature reviews. **Systematic Reviews**, v. 9, n. 1, p. 293, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01520-5>.

THOMAS, J.; NOEL-STORR, A. et al. Living systematic reviews: 2. Combining human and machine effort. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 91, p. 31–37, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.08.011>.

VAN DIJK, S. H. B.; BRUSSE-KEIZER, M. G. J. et al. Artificial intelligence in systematic reviews: promising when appropriately used. **BMJ Open**, v. 13, n. 7, e072254, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-072254>.



Capítulo 25

TRANSPARÊNCIA, REPRODUTIBILIDADE E CIÊNCIA ABERTA

RAISSA FERREIRA VALLE

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

A ciência moderna vive um momento de transformação profunda. Hoje, não basta apenas publicar resultados, é preciso mostrar como eles foram obtidos. Nesse contexto, surgem três pilares fundamentais: Transparência, reprodutibilidade e ciência aberta. Esses princípios fortalecem a credibilidade da pesquisa, reduzem erros e permitem que outros cientistas verifiquem, reproduzam e ampliem os achados. Na meta-análise em rede (NMA), isso é ainda mais importante, pois lidamos com múltiplas fontes de dados, decisões metodológicas complexas e modelos estatísticos avançados.

O que é transparência científica?

Transparência significa descrever claramente os métodos, justificar decisões, disponibilizar dados e explicar análises. O leitor precisa entender exatamente como os estudos foram escolhidos, como os dados foram extraídos, como os modelos foram ajustados.

O que é reprodutibilidade?

Um estudo é considerado reprodutível quando outro pesquisador é capaz de repetir exatamente o mesmo processo analítico e obter resultados semelhantes. Para isso, é indispensável o acesso aos dados utilizados, aos códigos empregados nas análises e a uma descrição detalhada e transparente dos métodos. No contexto da meta-análise em rede, a reprodutibilidade requer a disponibilização

dos scripts utilizados (por exemplo, em R ou Stata), de um banco de dados devidamente estruturado e de documentação clara que permita a replicação de todas as etapas da análise.

O que é Ciência Aberta (Open Science)?

Ciência aberta é um movimento global que defende o acesso livre às publicações, compartilhamento de dados, abertura de códigos e colaboração. Ciência não deve ser um produto fechado, mas um bem coletivo.

Registro prévio de protocolos e compartilhamento de dados

As plataformas PROSPERO, *Open Science Framework* (OSF) e INPLASY evitam viés de publicação e previne mudanças seletivas. Repositórios como Zenodo, Figshare e GitHub podem ser úteis para compartilhamento de dados. Nessas plataformas recomenda-se disponibilizar a estratégia de busca completa, lista de estudos incluídos e excluídos, base de dados final, código R/Stata, parâmetros do modelo e análises de sensibilidade.

Benefícios da ciência aberta

Para o pesquisador e a ciência aberta gera maior credibilidade, mais citações, maior impacto, colaborações internacionais. Já para a ciência menos desperdício, mais eficiência e decisões mais confiáveis. Porém, nem tudo pode ou deve ser aberto. Pois o respeito à confidencialidade, anonimização de dados, termos de uso de dados e direitos autorais devem ser preservados.

Como relatar no artigo

Exemplo de redação:

O protocolo foi registrado no PROSPERO (CRD420XXXX). Os dados e códigos utilizados estão disponíveis no *Open Science Framework* (<https://osf.io/>).

Esse simples parágrafo aumenta significativamente a qualidade percebida do artigo.

Ciência aberta aplicada à meta-análise em rede

Na NMA, a ciência aberta permite verificar consistência e incoerência, facilita atualizações (*living NMA*), reduz erros metodológicos, fortalece recomendações clínicas. Futuramente serão tendências claras revisões vivas, maior integração com IA, auditorias metodológicas abertas e avaliação contínua da evidência. Transparência não enfraquece a ciência, mas a protege. A ciência aberta trans-

forma a NMA em um processo confiável, colaborativo e sustentável.

Endereços Eletrônicos

Registro de protocolos

PROSPERO

<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>

OSF

<https://osf.io/>

INPLASY

<https://inplasy.com/>

Repertórios Ciência aberta

Zenodo

<https://zenodo.org/>

Figshare

<https://figshare.com/>

GitHub

<https://github.com/>

REFERÊNCIAS

HUTTON, B.; SALANTI, G. et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses. **Annals of Internal Medicine**, v. 162, n. 11, p. 777–784, 2015. DOI: <https://doi.org/10.7326/M14-2385>.

MUNAFÒ, M.R.; NOSEK, B. A. et al. A manifesto for reproducible science. **Nature Human Behaviour**, v. 1, p. 0021, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41562-016-0021>.

NOSEK, B. A.; ALTER, G. et al. Promoting an open research culture. **Science**, v. 348, n. 6242, p. 1422–1425, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aab2374>.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, e71, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

WILKINSON, M. D.; DUMONTIER, M. et al. The FAIR guiding principles for scientific data management and stewardship. **Scientific Data**, v. 3, p. 160018, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/sdata.2016.18>.



Capítulo 26

DESAFIOS E TENDÊNCIAS FUTURAS EM META-ANÁLISE EM REDE

MARIANA CHAVES SIMONETI

VANESSA DE CÁSSIA SOUZA FERREIRA

RITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

Ao longo deste livro, vimos como a meta-análise em rede (NMA) se tornou uma das ferramentas mais poderosas para comparar múltiplas intervenções simultaneamente. No entanto, como toda metodologia científica, ela não é perfeita. Este capítulo final convida o leitor a refletir sobre os limites atuais da NMA e a olhar para o futuro com espírito crítico, inovador e colaborativo. A ciência avança quando reconhece suas próprias limitações.

Principais desafios atuais

Escassez de dados

Apesar do crescimento da produção científica, muitas áreas ainda enfrentam poucos ensaios clínicos randomizados, amostras pequenas, ausência de comparações diretas, dados incompletos e isso compromete a precisão das estimativas, a estabilidade do ranking e a confiança na evidência. Em redes “pobres”, a NMA depende fortemente de comparações indiretas o que pode gerar aumento da incerteza.

Além da redução da precisão das estimativas, redes com número limitado de estudos podem comprometer a avaliação da qualidade da evidência, dificultando a interpretação do grau de confiança nos resultados e sua aplicação segura na prática clínica e em políticas de saúde.

Heterogeneidade clínica

Este talvez seja o maior desafio da NMA, pois diferenças entre estudos incluem perfil dos pacientes (idade, comorbidades, etc.), doses e esquemas terapêuticos, duração do tratamento, critérios diagnósticos, contextos geográficos. Quando os estudos são muito diferentes, a comparação pode se tornar injusta. Essas diferenças podem comprometer o resultado da NMA, pois geram aumento da variabilidade, perda de consistência, resultados pouco aplicáveis clinicamente.

Nesse contexto, a validade das comparações indiretas depende do pressuposto de transitividade, isto é, da comparabilidade clínica e metodológica entre os estudos incluídos, condição essencial para que as estimativas obtidas pela rede sejam interpretadas de forma confiável.

Incoerência na rede

A incoerência na rede ocorre quando os resultados obtidos a partir das comparações diretas entre tratamentos diferem significativamente daqueles derivados das comparações indiretas, sugerindo inconsistência na evidência disponível. Esse fenômeno pode indicar a presença de vieses nos estudos incluídos, a influência de fatores modificadores de efeito que não foram devidamente identificados ou controlados, bem como possíveis falhas metodológicas no processo de síntese dos dados. Quando a incoerência é detectada, torna-se fundamental investigar suas causas, realizar análises de sensibilidade e interpretar os resultados com cautela, a fim de garantir conclusões mais confiáveis e clinicamente relevantes.

Nesse sentido, a identificação e a investigação da incoerência constituem etapas fundamentais na avaliação da qualidade da evidência em meta-análises em rede, uma vez que inconsistências não exploradas podem levar a conclusões potencialmente equivocadas.

Complexidade estatística

A NMA exige um nível elevado de conhecimento estatístico, domínio de modelos avançados e familiaridade com softwares especializados, como R, Stata e plataformas bayesianas. Diferentemente das meta-análises tradicionais, a NMA envolve estruturas matemáticas mais complexas, como modelos hierárquicos, estimativas indiretas, avaliação de consistência e construção de rankings, o que demanda do pesquisador capacidade analítica aprofundada e tomada de decisões metodológicas criteriosas.

Além disso, muitas dessas decisões, como a escolha entre modelos fixos ou aleatórios, a definição de *priors* em abordagens bayesianas, a inclusão ou exclusão de determinados estudos e a forma de lidar com heterogeneidade, possuem um componente subjetivo. Essas escolhas, quando não são claramente justificadas e relatadas, podem influenciar significativamente os resultados finais, comprometendo a transparência do estudo.

Outro desafio importante é que a complexidade dos modelos pode dificultar a replicação das análises por outros pesquisadores, especialmente quando os códigos estatísticos não são disponibilizados ou quando os métodos são descri-

tos de forma insuficiente. Isso pode gerar interpretações equivocadas, uso inadequado dos resultados e até conclusões conflitantes na literatura.

Nesse cenário, a disponibilização de códigos analíticos, bancos de dados e protocolos completos torna-se elemento essencial para garantir a reprodutibilidade científica e fortalecer a confiança nos resultados produzidos.

Limitações éticas e metodológicas

Alguns problemas na execução de NMA são muito recorrentes e podem limitar a pesquisa, como a publicação seletiva, viés de financiamento, ausência de dados abertos e análises não reprodutíveis. A falta de transparência gera perda de confiança na NMA. Adicionalmente, efeitos associados a estudos pequenos podem distorcer estimativas de efeito e rankings de tratamentos, exigindo avaliação específica desse tipo de viés durante a condução e interpretação das meta-análises em rede.

Tendências futuras

Revisões vivas (Living NMA)

Atualização contínua com novos estudos incorporados automaticamente, rankings atualizados em tempo real e suporte à decisão clínica, são denominadas de revisões NMA vivas (*Living NMA*). Essas revisões não ficam “congeladas” no tempo. Elas são atualizadas continuamente sempre que novos estudos relevantes são publicados.

Nas *living NMA* o protocolo é definido e a busca bibliográfica roda periodicamente, algoritmos (IA) ajudam a identificar novos estudos e estudos relevantes são incorporados, a meta-análise em rede é recalculada e os resultados e SUCRA são atualizados constantemente. Como resultado, esse modelo combina esforço humano e ferramentas automatizadas para manter a evidência continuamente atualizada, reduzindo o intervalo entre a produção científica e sua incorporação na tomada de decisão clínica e em saúde pública.

Integração com Big Data biomédico

A integração com Big Data biomédico refere-se ao uso combinado de grandes volumes de dados de saúde, provenientes de múltiplas fontes, para gerar conhecimento científico mais preciso, personalizado e aplicável à prática clínica. As fontes emergentes são prontuários eletrônicos, registros populacionais, bancos genômicos, dispositivos vestíveis. Esses dados permitirão análises mais realistas, subgrupos personalizados e medicina de precisão.

Inteligência artificial

A inteligência artificial deixou de ser uma tecnologia do futuro para se tornar uma ferramenta essencial do presente. Ela já impacta profundamente a for-

ma como produzimos ciência, cuidamos da saúde, tomamos decisões e organizamos informações.

A IA amplia nossa capacidade de pensar, analisar e decidir. Suas aplicações futuras na NMA serão triagem automática avançada, extração mais inteligente, detecção mais facilitada de incoerência e simulações preditivas.

Apesar de seu potencial, a utilização de inteligência artificial não substitui o julgamento clínico e metodológico do pesquisador, sendo necessária supervisão humana contínua para garantir a validade das análises e a interpretação adequada dos resultados.

Modelos mais flexíveis

Modelos mais flexíveis são abordagens estatísticas avançadas que permitem adaptar a análise às características reais dos dados, em vez de forçar os dados a se encaixarem em pressupostos rígidos. São os modelos que se ajustam melhor à complexidade do mundo real. Futuramente as novas abordagens de modelos serão: modelos hierárquicos, meta-regressões complexas e análise por rede dinâmica.

Colaboração internacional

Grandes perguntas exigem grandes colaborações para isso a ciência do futuro será aberta, colaborativa e multidisciplinar. Compartilhar e não esconder informações será o lema na NMA e para isso iniciativas como consórcios internacionais, com grandes parcerias entre instituições, pesquisadores ou países diferentes, bancos de dados compartilhados e protocolos padronizados serão práticas comuns para responder perguntas biomédico-clínicas.

Formação de pesquisadores

A formação de pesquisadores constitui um pilar fundamental para o futuro da NMA. Diante da crescente complexidade metodológica e tecnológica, surgem importantes desafios educacionais que precisam ser enfrentados, como o domínio da estatística aplicada, a familiaridade com linguagens de programação, a compreensão profunda da ética em pesquisa e a incorporação dos princípios da ciência aberta. Essas competências não são mais diferenciais, mas requisitos essenciais para a produção de evidências confiáveis e socialmente responsáveis.

Mesmo em um cenário altamente automatizado, o julgamento clínico e metodológico continuará sendo o elemento central da tomada de decisão baseada em evidências. Nesse contexto, o avanço e a consolidação da NMA dependem diretamente da qualidade da formação oferecida aos novos pesquisadores, que deverão ser capazes de integrar rigor científico, pensamento crítico e inovação tecnológica em suas práticas investigativas.

Caminhos para inovação

Os caminhos para a inovação na NMA passam por ações práticas e estratégicas que fortalecem a qualidade e a relevância das pesquisas. Entre essas ações, destaca-se a necessidade de padronização metodológica, que contribui para maior comparabilidade entre estudos e maior confiabilidade dos resultados. Soma-se a isso o incentivo à ciência aberta, promovendo transparência, compartilhamento de dados e reprodutibilidade das análises. A integração entre conhecimento clínico e estatístico também se mostra essencial, garantindo que os modelos analíticos reflitam a realidade da prática em saúde. Além disso, o envolvimento ativo dos pacientes no processo de pesquisa amplia a perspectiva dos estudos, tornando-os mais centrados nas necessidades reais da população. Por fim, o uso de dados do mundo real fortalece a aplicabilidade dos achados, aproximando a evidência científica da prática clínica cotidiana.

Assim as iniciativas voltadas à ciência aberta fortalecem a transparência, reduzem vieses e favorecem a cumulatividade do conhecimento científico, permitindo que resultados sejam continuamente verificados e aprimorados pela comunidade científica.

Visão para o futuro

A visão para o futuro da NMA convida-nos a imaginar um cenário no qual as redes de evidências sejam atualizadas diariamente, incorporando automaticamente novos estudos à medida que são publicados. Nesse contexto, recomendações clínicas poderão ser geradas de forma automatizada, apoiadas por sistemas inteligentes capazes de integrar essas evidências diretamente aos prontuários eletrônicos dos pacientes. Isso permitirá decisões cada vez mais personalizadas, considerando características individuais, histórico clínico e preferências do paciente. Esse cenário não representa ficção científica, mas sim o próximo passo natural da medicina baseada em evidências, na qual tecnologia e ciência caminhem juntas para oferecer cuidados mais precisos, eficientes e humanizados.

Mensagem final

Ao longo desta obra, percorremos os fundamentos, aplicações e desafios da NMA, compreendendo seu papel estratégico na síntese moderna de evidências científicas. Ficou claro que a NMA não é apenas uma ferramenta estatística avançada, mas um verdadeiro instrumento de transformação do cuidado em saúde, capaz de apoiar decisões clínicas mais informadas, justas e personalizadas.

A formação de pesquisadores mostrou-se um pilar essencial para a consolidação dessa metodologia. Diante da crescente complexidade científica, torna-se imprescindível investir no desenvolvimento de competências em estatística aplicada, programação, ética em pesquisa e ciência aberta. Essas habilidades não representam mais diferenciais, mas requisitos fundamentais para a produção de evidências confiáveis e socialmente responsáveis. Assim, o futuro da NMA depende diretamente da qualidade da formação oferecida às novas gerações de cientistas.

Os caminhos para a inovação apontam para ações práticas e estratégicas,

como a padronização metodológica, o incentivo à ciência aberta, a integração entre conhecimento clínico e estatístico, o envolvimento ativo dos pacientes no processo de pesquisa e o uso crescente de dados do mundo real. Essas iniciativas aproximam a ciência da prática clínica, ampliando o impacto social do conhecimento produzido.

A visão para o futuro nos convida a imaginar redes de evidências atualizadas diariamente, recomendações clínicas automatizadas, integração direta com prontuários eletrônicos e decisões cada vez mais personalizadas. Esse cenário não pertence ao campo da ficção científica, mas representa o próximo passo natural da medicina baseada em evidências, em que tecnologia, ciência e humanização caminham juntas.

Por fim, é importante reforçar que a NMA não representa o fim da jornada científica, mas apenas o seu começo. Cabe a nós aprimorar continuamente os métodos de pesquisa, formar pesquisadores críticos e comprometidos, proteger a integridade científica e, acima de tudo, transformar dados em decisões humanas. Somente assim será possível garantir que o conhecimento produzido gere impacto real na prática clínica, nas políticas públicas e, principalmente, na vida das pessoas.

REFERÊNCIAS

- CHAI MANI, A.; SALANTI, G. et al. Using network meta-analysis to evaluate the existence of small-study effects. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 73, p. 20–28, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/jrsm.57>.
- FLOREZ, I. D.; DE LA CRUZ-MENA, J. E. et al. Network meta-analysis: a powerful tool for clinicians, decision-makers, and methodologists. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 176, p. 111537, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2024.111537>.
- HUTTON, B.; SALANTI, G. et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses. **Annals of Internal Medicine**, v. 162, n. 11, p. 777–784, 2015. DOI: <https://doi.org/10.7326/M14-2385>.
- MUNAFÒ, M. R.; NOSEK, B. A. et al. A manifesto for reproducible science. **Nature Human Behaviour**, v. 1, p. 0021, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41562-016-0021>.
- SALANTI, G.; DEL GIOVANE, C. et al. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. **PLoS One**, v. 9, n. 7, e99682, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099682>.
- THOMAS, J.; NOEL-STORR, A. et al. Living systematic reviews: 2. Combining human and machine effort. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 91, p. 31–37, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.08.011>.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Análise de consistência, 91

Análise de sensibilidade, 91

Análise estatística, 51, 55, 59

Análise frequentista, 55

Avaliação da evidência, 45

Avaliação de tecnologias em saúde, 130

Avaliação metodológica, 45

Avaliação do risco de viés, 45

B

Bases de dados bibliográficas, 34

Busca bibliográfica, 34

Busca sistemática, 34

C

Certeza da evidência, 45

Ciência aberta, 137

Comparação direta, 18

Comparação indireta, 18

Comparações múltiplas, 18, 27

Conectividade da rede, 59

Consistência da rede, 91

Critérios de elegibilidade, 34

D

Decisão clínica, 15, 27, 130

Desfechos clínicos, 31

Diretrizes clínicas, 130

E

Efeitos aleatórios, 51

Efeitos fixos, 51

Ensaio clínico randomizado, 15, 34

Epidemiologia clínica, 15
Evidência científica, 15
Extração de dados, 42

F

Farmacologia clínica, 122
Forest plot, 95

G

GRADE, 45
Gráficos estatísticos, 95

H

Heterogeneidade, 91
Hierarquia das evidências, 15

I

Inferência bayesiana, 55
Inferência frequentista, 55
Inteligência Artificial, 134
Interpretação clínica, 63

M

Machine Learning, 134
Medicina Baseada em Evidências, 15
Medidas de efeito, 63
Meta-análise, 15
Meta-análise em rede, 18
Meta-análise tradicional, 18
Modelagem estatística, 51, 59
Modelos bayesianos, 55

N

Network Meta-analysis (NMA), 18

P

PICO, 31

PICOS, 31

Políticas públicas, 130

PRISMA-NMA, 103

Protocolos clínicos, 130

Publicação científica, 103

Q

Qualidade da evidência, 45

R

R (software estatístico), 72

Ranking de tratamentos, 18, 63

Redação científica, 103

Rede de evidências, 59

Reprodutibilidade científica, 137

Revisão sistemática, 15, 34

RevMan Web, 86

Risco de viés, 45

S

Saúde Baseada em Evidências, 15

Scopus, 34

STATA, 81

SUCRA, 63

T

Tecnologias em saúde, 130

Transitividade, 91

Transparência científica, 137

Triagem de estudos, 34

V

Viés de publicação, 45

AUTORES

ANDRÉ SOUZA DE CARVALHO

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

Currículo lattes: <http://lattes.cnpq.br/9700091057499066>

FELIPE MORAES COSTA

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

Currículo lattes: <http://lattes.cnpq.br/1187813852762317>

LEONARDO GOUVÊA DE OLIVEIRA

Médico formado pela Universidade do Estado do Pará (UEPA).

Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/0056396256377782>

LETICIA RIBEIRO NUNES

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/9150843161217194>

LUANA KAORI SAKAGUCHI SAKAMOTO

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1954976827546870>

LUIDGI DE SOUZA ARAUJO

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/0439007596138023>

LUIGI CHERMONT BERNI

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3241494690234504>

MARIANA CHAVES SIMONETI

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/6017117950309670>

RAISSA FERREIRA VALLE

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4123185690852356>

VANESSA DE CÁSSIA SOUZA FERREIRA

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/6512055976732174>

VITÓRIA CAMPOS CORDEIRO

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0914671474441442>

VICTOR AUGUSTO DE ALENCAR MENEZES

Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

Currículo Lattes: <https://lattes.cnpq.br/9881828820496144>

Meta-análise em Rede: uma abordagem prática apresenta, de forma didática e progressiva, os fundamentos teóricos, metodológicos e estatísticos da meta-análise em rede, desde a formulação da pergunta de pesquisa até a interpretação dos resultados e sua aplicação clínica. A obra reúne exemplos práticos, orientações para utilização de softwares especializados, discussão sobre qualidade das evidências e aplicações em diferentes áreas da saúde. Destina-se a estudantes, pesquisadores e profissionais que desejam desenvolver revisões sistemáticas robustas e produzir evidências confiáveis para a prática baseada em evidências e a tomada de decisão em saúde.

ISBN 978-65-84364-79-0



9 786584 364790 >

