

Metanálise de Rede para Sintetizar Evidências para a Tomada de Decisão na Pesquisa Cardiovascular

Network Meta-analysis to Synthesize Evidence for Decision Making in Cardiovascular Research

Leonardo Roever¹ e Giuseppe Biondi-Zoccai^{2,3}

Universidade Federal de Uberlândia – Departamento de Pesquisa Clínica¹, Uberlândia, MG - Brasil; Department of Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome², Latina – Italy; Department of AngioCardioNeurology, IRCCS Neuromed³, Pozzilli – Italy

Resumo

A tomada de decisão clínica requer síntese de evidências de revisões da literatura focadas em um tema específico. Para sintetizar evidências, são realizadas avaliações qualitativas e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, tipicamente cobrindo análises estatísticas agregadas com metanálise pareada. Estes métodos incluem metanálise de comparação indireta ajustada, metanálise de rede e comparação de múltiplos tratamentos. Estas ferramentas permitem a síntese de evidências e eficácia comparativa na pesquisa cardiovascular.

Introdução

A tomada de decisão clínica exige um julgamento equilibrado entre funções, competências, recursos e valores. Isto está amplamente fora do alcance da maioria dos pesquisadores e depende, muitas vezes, de fatores externos que não podem ser facilmente modulados (tais como recursos econômicos ou crenças religiosas).¹⁻⁵

As revisões sistemáticas parecem ser particularmente úteis quando combinadas com ensaios clínicos randomizados homogêneos e metanálise pareada. Métodos computacionais utilizados para metanálise pareada apresentaram melhorias importantes ao longo do tempo e agora incluem abordagem caso a caso, metarregressão e ajuste de efeito de estudos pequenos. O simples termo metanálise de rede inclui todos os métodos de síntese que englobam evidências extensas, comparações indiretas, comparação de múltiplos tratamentos e metanálise de múltiplos tratamentos.^{5,6}

Este artigo tem a finalidade de resumir as principais características da metanálise de rede e seu potencial impacto sobre a tomada de decisão na prática cardiovascular.

Palavras-chave

Metanálise; Medicina Baseada em Evidências; Revisão; Pesquisa; Doenças Cardiovasculares; Estudo Comparativo.

Correspondência: Leonardo S. Roever-Borges •
Universidade Federal de Uberlândia. Av. Pará, 1720, Umuarama.
CEP 38400-902, Uberlândia, MG – Brasil
E-mail: leonardoroever@hotmail.com
Artigo recebido em 08/09/15; revisado em 29/09/15; aceito em 19/10/15.

DOI: 10.5935/abc.20160052

Base de evidências

Hierarquia de evidências

A medicina baseada em evidências enfatiza a importância da pesquisa sistemática de evidências atuais seguindo uma hierarquia específica de evidências clínicas, básicas (pesquisa de laboratório, *in vitro*, ou em animais), experimentos científicos distintos, estudos com voluntários saudáveis, relatos de casos e séries de pacientes, além de estudos transversais, caso-controle e de coorte, e ensaios clínicos randomizados. Essa hierarquia é espelhada por uma hierarquia de pesquisa secundária (ou seja, síntese de evidências) que inclui avaliações qualitativas, revisões sistemáticas, metanálise pareada estudo a estudo, análise de metarregressão estudo a estudo, e por fim, metanálise caso a caso (Figura 1).^{7,8} O nível terciário de evidência e pesquisa consiste em revisões de cobertura, visão geral de revisões e estudos metaepidemiológicos.

Da metanálise pareada à metanálise de rede

A tomada de decisão é mais complexa do que uma metanálise pareada, e parte de um quadro analítico bidimensional para outro multidimensional. Vários métodos vêm sendo desenvolvidos, como por exemplo, comparação indireta ajustada, metanálise de múltiplos tratamentos, metanálise de múltiplos braços, metanálise multivariada, metanálise de rede e comparação de múltiplos tratamentos.

A metanálise pareada pode ser definida como estimativas agregadas e ponderadas de ensaios comparando lado a lado dois tratamentos (por exemplo, A e B), com pesos tipicamente proporcionais, a fim de estudar com precisão o tamanho ou o número de eventos (Figura 2). E o que devemos fazer quando temos dois conjuntos separados de ensaios, o primeiro comparando A e B e o segundo comparando A e C? Nós realizamos uma comparação indireta ajustada sob o pressuposto de que os pacientes, intervenções e resultados obtidos em ambos os conjuntos de testes são semelhantes. E se reconhecemos que dentre os estudos que comparam A versus B e B versus C, apenas poucos compararam A versus C? Devemos, então, descartar todas as informações resultantes da comparação indireta, ou podemos explorar as informações e fornecer estimativas de efeitos, portanto, mais precisas e acuradas de A versus C, com base nas duas evidências, direta e indireta? Isto é precisamente o que uma metanálise de rede faz; ela combina evidências diretas e indiretas (quando disponíveis) a fim de fornecer estimativas de efeitos mais acuradas

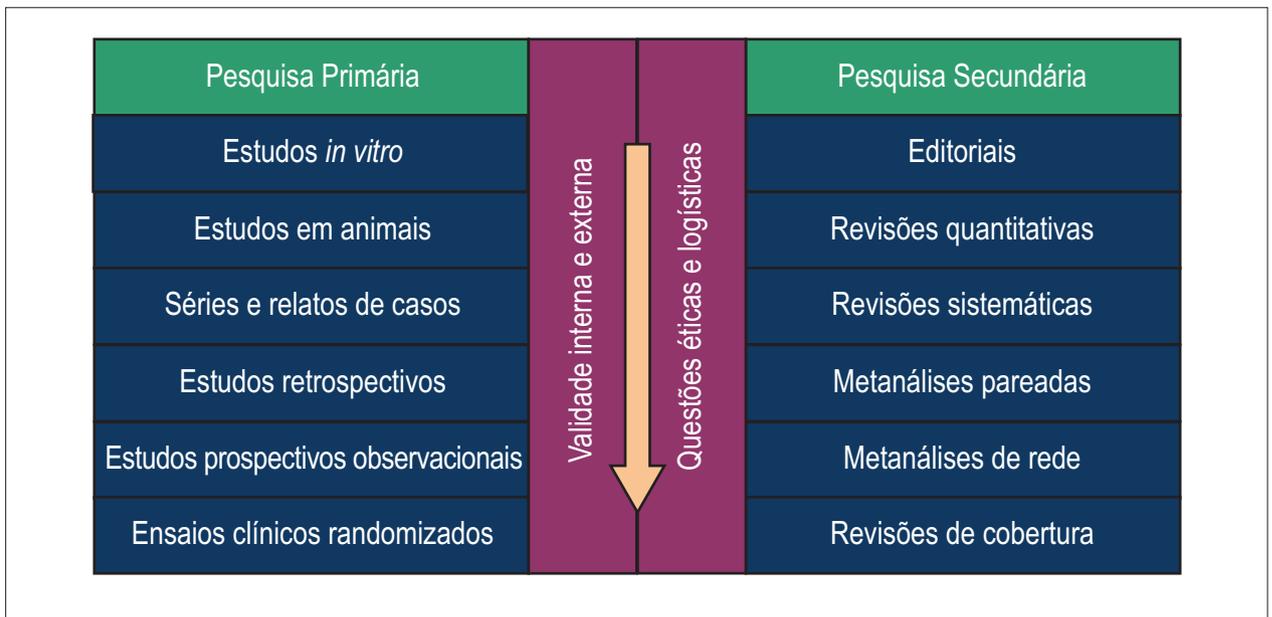


Figura 1 – Hierarquia de evidências de pesquisa primária e secundária em medicina cardiovascular.

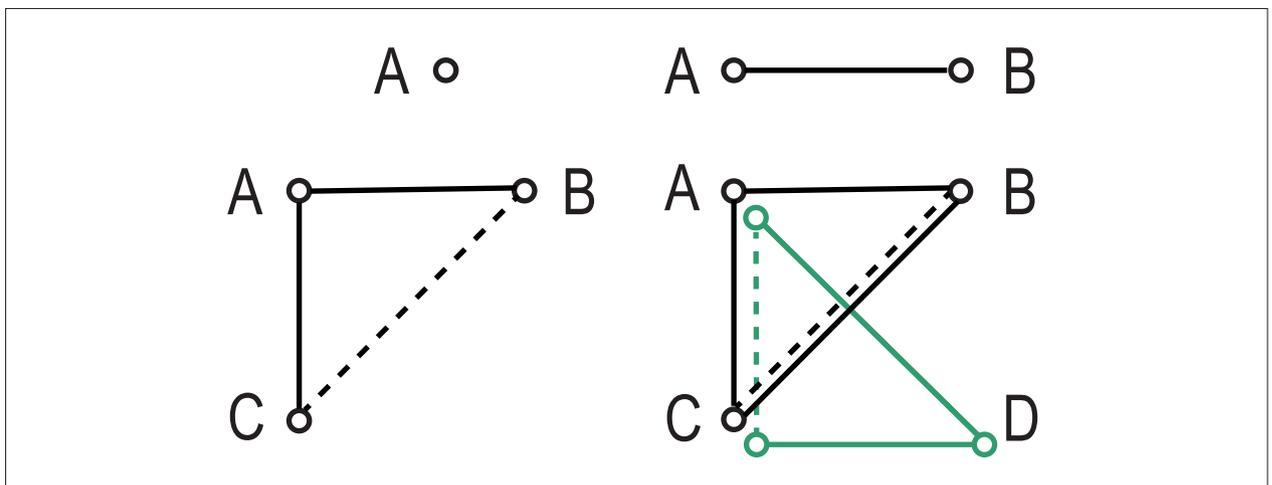


Figura 2 – Quadro conceitual passando da metanálise univariada (canto superior esquerdo) para metanálise pareada (canto superior direito), metanálise de rede (canto inferior esquerdo) e metanálise multivariada (canto inferior direito). A, B, C e D representam tratamentos concorrentes para uma mesma condição; as linhas contínuas representam comparações diretas decorrentes de ensaios clínicos randomizados comparados lado a lado; as linhas tracejadas representam comparações indiretas; cores diferentes representam diferentes desfechos de interesse.

e precisas (portanto, válidas tanto internamente como externamente) para orientar tomadas de decisões em cenários complexos.

Processo de revisão

Desenhando e registrando a revisão

Revisões devem ser desenhadas antes que os dados sejam efetivamente coletados e o protocolo de avaliação deve ser publicado logo que finalizado em um repositório em um sítio

dedicado. Várias diretrizes estão disponíveis para desenho, condução e relato de uma revisão sistemática por pares e metanálise de rede.^{9,10}

Buscando, selecionando, resumindo e avaliando as evidências

A busca para coletar evidências deve ser realizada em várias bases de dados (MEDLINE / PubMed, Cochrane Library, Europe PubMed Central, SciELO, LILACS, Embase e outros). A seleção dos estudos é um passo importante em

qualquer revisão sistemática. Os estudos devem ter qualidade metodológica moderada a alta e, ao mesmo tempo que tratem de ensaios diferentes com base em amostras de conveniência, devem representar visões semelhantes sobre um *continuum* de uma condição clínica e uma estratégia ou conjunto de estratégias específicas de manejo. Por último, a validade interna de todos os estudos incluídos na revisão deve ser analisada.¹¹⁻¹⁴

Escolhendo a estrutura, pacote, modelo e estatística

Escolhendo a estrutura estatística

As inferências bioestatísticas são, na grande maioria, baseadas em uma abordagem frequentista com seus recursos definidores: hipótese nula, hipótese alternativa, teste de hipóteses, valor de *p* e intervalo de confiança. Portanto, podem ser limitadas por problemas computacionais no caso de uma rede de dados complexa. A estrutura Bayesiana tem sido a estrutura dominante na metanálise de rede por permitir modelagem e ajuste mais flexíveis para redes de evidência menos do que simples.¹⁵⁻²² Apesar dos argumentos acima, acontecimentos recentes em trabalhos teóricos e melhorias da eficiência computacional preencheram amplamente a lacuna entre análise frequentista e Bayesiana em termos de precisão, acurácia e flexibilidade. Assim, resultados semelhantes são obtidos com métodos de ponta, independentemente do uso de quadros ou abordagem frequentista-Bayesiana.

Escolhendo o pacote estatístico

Até o momento, o WinBUGS tem sido o pacote mais amplamente utilizado. Ele é relativamente fácil de comandar, e foi especificamente desenhado para uma modelagem e análise Bayesiana flexível. O R também tem sido cada vez mais utilizado, já que pode ativar rotinas do WinBUGS e oferecer ferramentas importantes para computações específicas ou análises de sensibilidade. O R também pode ser empregado para metanálise de rede frequentista. O Stata (StataCorp, College Station, TX, EUA) e o SAS (SAS, Cary, NC, EUA) também têm sido adotados.²⁰

Escolhendo o modelo estatístico e entre efeitos fixos e aleatórios

Eventos relativamente comuns podem ser mais bem analisados com um modelo binomial, enquanto eventos incomuns ou aqueles que ocorrem em períodos variáveis de tempo podem ser tratados com mais eficácia com o modelo de Poisson.

Escolhendo a estatística apropriada

Razão de chances, risco relativo, diferença de risco, número necessário para tratar, probabilidade de ser o melhor, rankogramas e superfície sob a curva cumulativa de ranking podem ser gerados a partir de um modelo binomial.^{19,20} Os riscos relativos são mais fáceis de serem compreendidos, mas sofrem de uma redução forçada quando na fração entre os dois riscos, o numerador se aproxima de um. Tanto a

razão de chances quanto a razão de risco não levam em consideração a duração do seguimento, portanto a taxa de risco deve ser preferida e considerada mais confiável quando o seguimento não é uniforme.^{23,24}

A escolha do estimador de risco, probabilidade de ser o melhor, rankograma e superfície sob a curva cumulativa de ranking são considerados hoje ainda mais importante para ajudar o leitor a identificar qual o tratamento ou grupo de tratamentos que deve ser considerado provavelmente melhor do que outros.²⁵

Incorporando moderadores: metarregressão de rede

Uma das características fortes de uma metanálise é a sua habilidade de avaliar efeitos de interação com metarregressão, quantificando assim o impacto de moderadores ou covariáveis na estimativa do efeito. A metanálise de rede é adequada para metarregressão, dadas as suas características de modelagem flexível.²⁴⁻²⁶

Avaliando a heterogeneidade entre estudos

A avaliação da homogeneidade entre estudos semelhantes é um aspecto fundamental de qualquer revisão sistemática. Métodos padronizados para avaliar a heterogeneidade entre estudos nos cálculos da metanálise pareada incluem o teste Q de Cochran e estatística I-quadrado. Se o valor de *p* derivado do teste Q de Cochran é $< 0,05$, o acaso por si só é então pouco provável para explicar a variabilidade nas estimativas de efeito decorrentes de estudos individuais. Na interpretação do I-quadrado, a inconsistência entre estudos é classificada como leve ou ausente se $< 25\%$, moderada se $< 50\%$ e moderada a grave se $> 50\%$.^{4,5}

Avaliando inconsistência entre estimativas diretas e indiretas

A suposição subjacente mais importante da metanálise de rede é de que os estudos são suficientemente semelhantes para serem consideradas em conjunto. A avaliação da inconsistência nas estimativas diretas e indiretas é essencial para apoiar a validade de qualquer metanálise de rede. Várias abordagens estão disponíveis, mas em termos simples, qualquer metanálise de rede na qual as estimativas diretas e indiretas diferem substancialmente deve ser vista com cautela ou ser completamente ignorada.¹⁷

Avaliando efeitos de estudos pequenos e vieses de publicação

Efeitos de estudos pequenos podem distorcer a avaliação global da evidência clínica, fornecendo estimativas de efeito impreciso ou tendencioso. Isto ocorre na maioria das vezes devido a vieses de publicação ou outros fatores. Portanto, a avaliação do efeito de estudos pequenos é crítica para apoiar a validade de qualquer metanálise de rede.²⁷

Uma metanálise de rede dominada por estudos pequenos não pode ser considerada válida e seus resultados devem ser provavelmente ignorados, ou no máximo, utilizados para gerar hipóteses. Várias abordagens têm sido sugeridas para testar

efeitos de estudos pequenos, incluindo inspeção do gráfico de funil após correção para estimativas sumárias de subgrupos, teste de regressão e o método de Copas.^{17,28}

Combinando estimativas de efeito múltiplo: metanálise multivariada de rede

A metanálise multivariada é realizada em conjuntos distintos de análise e resta ao leitor a difícil escolha de considerar qual desfecho é mais significativo. Uma solução é criar uma rede de desfechos combinados (por exemplo, acidente vascular cerebral não fatal, sangramento não fatal, morte, ou infarto do miocárdio). Esta abordagem tem benefícios limitados em termos de maior precisão e nos força a considerar todos os componentes do desfecho conjunto como igualmente importantes. Quando os resultados obtidos com riscos concorrentes são utilizados, há também um risco de efeitos médios heterogêneos ou espúrios (por exemplo, quando sangramento e eventos trombóticos são combinados).

A metanálise multivariada é uma aplicação específica da análise multivariada para definir uma metanálise na qual um conjunto de variáveis dependentes é analisado simultaneamente; assim, quando se comparam diferentes tratamentos, o único tratamento que é o mais provável e consistentemente capaz de proporcionar uma melhora clínica pode ser identificado. Esta abordagem é vantajosa quando falta uma hierarquia específica entre os diferentes resultados e quando cada um dos resultados, se considerado isoladamente, não tem relevância clínica para orientar por si só a tomada de decisões.⁴

Uma questão relevante é saber se, quando agregados, é possível confiar nos desfechos avaliados inicialmente em análises secundárias da mesma maneira que os desfechos que foram resultados primários nos estudos incluídos. O risco de distorção devido a um viés de comunicação é maior no primeiro caso, assim como também o risco de erro tipo I.

Passando de dados estudo a estudo (*study level*) para dados caso a caso (*patient level*): metanálise de rede de pacientes individuais

A metanálise sempre foi criticada por utilizar principalmente dados a nível de estudo ou agregados, e por não ter originalidade e riscos ecológicos. A metanálise de rede caso a caso supera esta limitação e tem muitas outras vantagens: pode melhorar a validade interna, testar hipóteses em subgrupo e avaliar covariáveis de interesse.

A metanálise de rede pode ser realizada tanto a nível de estudo quanto de paciente através de uma abordagem de uma ou duas etapas, dependendo do quadro, pacote, modelo e estatística de preferência. Enquanto cada vez mais desafiadora, especialmente em termos de logística e cooperativismo, a metanálise de rede caso a caso deve ser considerada a referência padrão para qualquer síntese de evidência.

Relatando metanálises de rede com excelência

As metanálises de rede têm sido foco de vários esforços de padronização que tentam aumentar sua robustez e eficácia e, ao mesmo tempo, seu uso entre tomadores de decisão.⁵ Relatórios de excelência devem incluir informações

explícitas sobre os métodos, esclarecer a respeito da rede de evidências, utilizar métodos analíticos sólidos, avaliar a validade da homogeneidade e pressupostos de consistência, e não sofrer de modo importante de efeito de estudos pequenos. Análises de sensibilidade são cruciais para garantir ao leitor de qualquer metanálise de rede que os resultados são semelhantes em direção e magnitude estatística, apesar de terem hipóteses ou métodos computacionais distintos.

Perspectivas futuras

Mudando da síntese de evidência para a ação

Os resultados de uma metanálise de rede devem ser utilizados para orientar a tomada de decisões, definir a melhor forma de interpretar os resultados da avaliação e aplicá-los na prática clínica, e implementar plenamente a intervenção em detalhes com o balanço risco-benefício mais favorável. Isto é feito melhor por estimativas de risco absoluto, número necessário para tratar e rankogramas, baseando o julgamento em intervalos de confiança credíveis ao invés de estimativas pontuais, enquanto se reconhece o efeito simultâneo de uma determinada intervenção em vários desfechos.¹³ Com isso, quando duas ou mais intervenções parecem ter perfis de risco-benefício igualmente benéficos, a mais fácil ou de menor custo para implementação deve ser favorecida.

O futuro da metanálise de rede: rumo à acessibilidade e integração

O futuro da metanálise de rede depende do difícil processo de navegar entre a Cila de processos de ponta para condução de uma revisão sistemática válida e o Caríbdis da disseminação efetiva e implementação bem-sucedida por tomadores de decisão e partes interessadas. A pesquisa e a prática clínica têm sido dominadas nas últimas décadas por ferramentas simples e fáceis de usar que fornecem novas soluções para problemas complexos. Um excelente recurso para métodos de pesquisa clínica é a análise de sobrevivência utilizando o método de Kaplan-Meier, com seus resultados precisos, exatos e robustos nas pesquisas do dia a dia, apesar da sua aplicação em uma multitude de contextos diferentes e, por vezes, difíceis.

No futuro, a metanálise de rede e síntese de evidência serão possíveis com aplicação concomitante de pacotes simples mas robustos para a realização de metanálise de rede em diversas plataformas como *tablets* e *smartphones*, e a criação de inteligentes repositórios de estudos que possam acumular automaticamente as informações obtidas através dos dados individuais em uma espécie de metanálise de rede de acúmulo. Nenhuma metanálise individual deve ser considerada como o fim, mas sim, como uma ferramenta para fornecer uma forma destilada e purificada das evidências disponíveis para guiar com mais acurácia a prática clínica.

Conclusões

A tomada de decisões na prática cardiovascular é muitas vezes baseada em evidências complexas, porém incompletas. A metanálise de rede representa uma ferramenta única, versátil e poderosa para melhorar a tomada de decisão cardiovascular.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Roever L, Biondi-Zoccai G.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. Greco T, Biondi-Zoccai G, Saleh O, Pasin L, Cabrini L, Zangrillo A, et al. The attractiveness of network meta-analysis: a comprehensive systematic and narrative review. *Heart Lung Vessel*. 2015;7(2):133-42.
2. Biondi-Zoccai G, Abbate A, Benedetto U, Palmerini T, D'Ascenzo F, Frati G. Network meta-analysis for evidence synthesis: What is it and why is it posed to dominate cardiovascular decision making? *Int J Cardiol*. 2015;182:309-14.
3. Guyatt G, Meade MO, Cook DJ, Rennie D (editors). *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*. 3rd ed. New York: McGrawHill; 2014.
4. Stolker JM, Spertus JA, Cohen DJ, Jones PG, Jain KK, Bamberger E, et al. Rethinking composite end points in clinical trials: insights from patients and trialists. *Circulation*. 2014;130(15):1254-61.
5. Biondi-Zoccai G. (editor). *Network meta-analysis: evidence synthesis with mixed treatment comparison*. Hauppauge (NY): Science Publishers; 2014.
6. Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: John Wiley & Sons; 2008.
7. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassel B, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f55. Erratum in: *BMJ*. 2013;346:f596.
8. Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Appleton DL, Erne P, Schoenenberger AW, Lipinski MJ, et al. Survival and cardiac remodeling benefits in patients undergoing late percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(9):956-64.
9. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Abbate A, Testa L, Remigi E, Burzotta F, et al. Compliance with QUOROM and quality of reporting of overlapping meta-analyses on the role of acetylcysteine in the prevention of contrast associated nephropathy: case study. *BMJ*. 2006;332(7535):202-9.
10. Laws A, Kendall R, Hawkins N. A comparison of national guidelines for network meta-analysis. *Value Health*. 2014;17(5):642-54.
11. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *Treatments for myocardial infarction*. *JAMA*. 1992;268(2):240-8.
12. Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Abbate A, Testa L, Burzotta F. A simple hint to improve Robinson and Dickersin's highly sensitive PubMed search strategy for controlled clinical trials. *Int J Epidemiol*. 2005;34(1):224-5.
13. Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ*. 1998;316(7124):61-6.
14. Smith GC, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2003;327(7429):1459-61.
15. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004;23(20):3105-24.
16. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation*. 2014;129(1):28-41.
17. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, et al. Stone, stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9824):1393-402.
18. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabaté M, Valgimigli M, et al. Stone, clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(6):496-504.
19. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabaté M, Smits PC, et al. Clinical outcomes with bioabsorbable polymer- versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):299-307.
20. Stortecky S, da Costa BR, Mattle HP, Carroll J, Hornung M, Sievert H, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism: a network meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36(2):120-8.
21. Eddy DM, Hasselblad V. *FAST*PRO: Software for meta-analysis by the confidence profile method*. Boston: Academic Press; 1992.
22. Tu YK. Use of generalized linear mixed models for network meta-analysis. *Med Decis Making*. 2014;34(7):911-8.
23. Walter SD. Choice of effect measure for epidemiological data. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(9):931-9.
24. Norton EC, Miller MM, Wang JJ, Coyne K, Kleinman LC. Rank reversal in indirect comparisons. *Value Health*. 2012;15(8):1137-40.
25. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Thomsen HS, Romagnoli E, D'Ascenzo F, Giordano A, et al. Nephropathy after administration of iso-osmolar and low-osmolar contrast media: evidence from a network meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;172(2):375-80.
26. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Riva DD, Mariani A, Savini C, Di Eusanio M, et al. Risk of stroke with percutaneous coronary intervention compared with on-pump and off-pump coronary artery bypass graft surgery: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Am Heart J*. 2013;165(6):910-7.
27. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Anselmino M, Moretti C, Agostoni P, Testa L, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials appraising the impact of cilostazol after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2008;155(6):1081-9.
28. Mavridis D, Sutton A, Cipriani A, Salanti G. A fully Bayesian application of the Copas selection model for publication bias extended to network meta-analysis. *Stat Med*. 2013;32(1):51-66.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.