

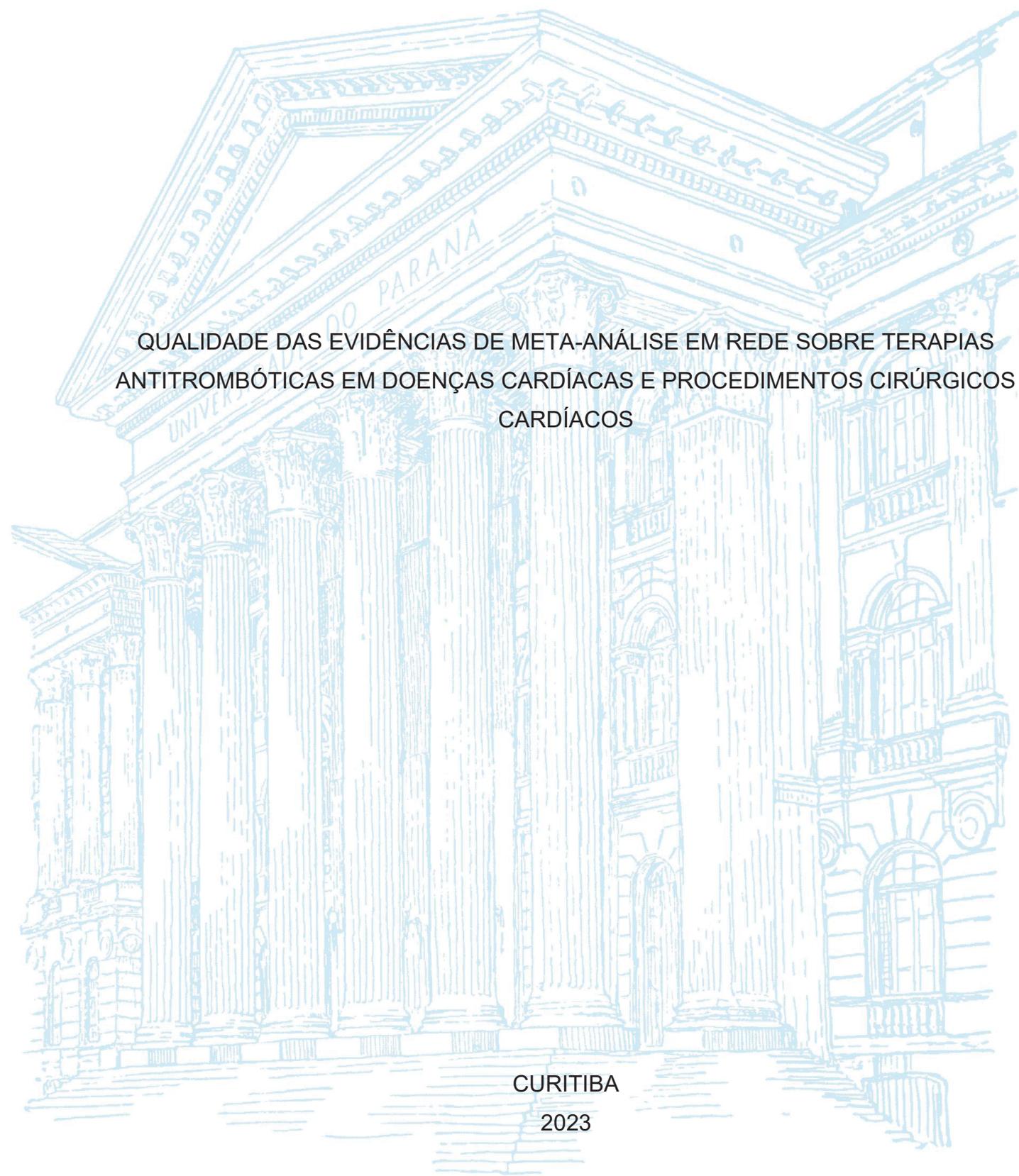
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PATRICIA GUERRERO DE SOUSA

QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS DE META-ANÁLISE EM REDE SOBRE TERAPIAS
ANTITROMBÓTICAS EM DOENÇAS CARDÍACAS E PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS
CARDÍACOS

CURITIBA

2023



PATRICIA GUERRERO DE SOUSA

QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS DE META-ANÁLISE EM REDE SOBRE TERAPIAS
ANTITROMBÓTICAS EM DOENÇAS CARDÍACAS E PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS
CARDÍACOS

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em
Assistência Farmacêutica, Setor de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial
à obtenção do título de Doutor em Assistência
Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Coorientadora: Profa. Dra. Fernanda Stumpf Tonin

CURITIBA

2023

Sousa, Patricia Guerrero de
Qualidade das evidências de meta-análise em rede sobre terapias antitrombóticas em doenças cardíacas e procedimentos cirúrgicos cardíacos [recurso eletrônico] / Patricia Guerrero de Sousa – Curitiba, 2023.
1 recurso online : PDF

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2023.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo
Coorientador: Profa. Dra. Fernanda Stumpf Tonin

1. Anticoagulantes. 2. Inibidores da agregação plaquetária. 3. Cardiopatias.
4. Revisão sistemática. I. Pontarolo, Roberto. II. Tonin, Fernanda Stumpf.
III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.718



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA - 42001013102P6

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **PATRICIA GUERRERO DE SOUSA** intitulada: **QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS DE META-ANÁLISE EM REDE SOBRE TERAPIAS ANTITROMBÓTICAS EM DOENÇAS CARDÍACAS E PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS CARDÍACOS.**, sob orientação do Prof. Dr. **ROBERTO PONTAROLO**, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 14 de Julho de 2023.

Assinatura Eletrônica
14/07/2023 21:17:14.0
ROBERTO PONTAROLO
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
17/07/2023 17:52:32.0
GENIVAL ARAUJO DOS SANTOS JÚNIOR
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO)

Assinatura Eletrônica
14/07/2023 15:25:48.0
ALINE DE FÁTIMA BONETTI
Avaliador Externo (55001149)

Assinatura Eletrônica
21/07/2023 15:13:58.0
MARIANA MILLAN FACHI
Avaliador Externo (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE)

Assinatura Eletrônica
19/07/2023 17:19:10.0
ANDRÉIA CRISTINA CONEGERO SANCHES
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO
PARANÁ)

A todos que sofrem fisicamente e espiritualmente, que buscam e esperam a consolação de suas dores, que almejam encontrar o sentido da vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, nosso Pai, pelo dom da vida, por tantas graças concedidas na minha história, por revelar-me os mistérios do Seu plano de salvação na minha vida, sobretudo por me mostrar todos os dias o seu amor inefável nos acontecimentos e na beleza da ciência que se desdobra na busca de respostas para alívio dos sofrimentos humanos;

Aos meus pais, Euzébio e Maria Elizia, que nunca mediram esforços para me proporcionar a melhor formação profissional, cidadã e especialmente cristã; pela fidelidade na transmissão da fé, pelo referencial de amor, bondade, hospitalidade e serviço ao próximo que são para mim;

Ao meu esposo, João Carlos, que esteve do meu lado todo esse tempo, que viveu comigo as angústias e alegrias dessa etapa das nossas vidas, por sua paciência, compreensão e amor;

Aos meus irmãos, Carolina, Ana Elizia e Rafael, pelo carinho que sempre tiveram comigo ao longo da vida e por me compreenderem e me amarem como sou;

Aos meus sobrinhos, Iara, José Roberto, Isabele e Maria Elizia, pela alegria de poder acompanhar o crescimento de vocês, com as vitórias e dificuldades envolvidas no processo de descoberta do mundo;

A todos os demais familiares, cunhados, sogro, tios e primos, pelo convívio alegre, pelas palavras de carinho e incentivo e por entenderem os momentos de ausência;

A minha Comunidade Neocatecumenal da Paróquia São José Operário de Cascavel, pelos 32 anos de caminhada, por me falarem sempre a verdade, por me amarem como sou, com minhas qualidades e imperfeições;

A todos os colegas de trabalho da UNIOESTE, em especial aos amigos da Farmácia Escola, que foram compreensivos e parceiros, especialmente nesse período; obrigada pelo carinho, pelo ombro amigo e pelas palavras de apoio que sempre me deram;

Aos meus alunos do curso de farmácia da UNIOESTE, aos presentes e aqueles já se formaram e que se tornaram amigos para a vida; obrigada pela alegria de acompanhar a evolução e o amadurecimento de vocês e pelo carinho que demonstram comigo;

Ao Felipe, pela parceria que foi além do que se espera de um segundo revisor de revisão sistemática, sempre disponível em me auxiliar;

A minha amiga de turma Carolina, pela alegria da sua companhia, que mesmo distante fisicamente, se tornou tão próxima;

A todos os docentes do PPGASFAR, pelos conhecimentos transmitidos e pelo entusiasmo em estimular nosso aprendizado; especialmente durante a Pandemia da Covid-19, a oportunidade de participar das aulas remotas, ouvir e ver outros colegas, foi um bálsamo em meio a tantos anseios e sofrimentos que permearam esse período;

À Profa. Dra. Astrid, que esteve à frente da coordenação do PPGASFAR na UFPR neste período, mostrando-se sempre solícita e pronta para ajudar nas dúvidas e dificuldades;

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Roberto Pontarolo e Profa. Dra. Fernanda Stumpf Tonin, pela generosidade no ensinar e compartilhar informações, pelo referencial de responsabilidade e dedicação, pela confiança nessa orientação. Espero continuar aprendendo com vocês em futuros projetos. Que Deus os abençoe por tudo que fizeram por mim para que chegasse à conclusão deste trabalho.

“A fé e a razão constituem como que as duas asas pelas quais o espírito humano se eleva para a contemplação da verdade.

Foi Deus quem colocou no coração do homem o desejo de conhecer a verdade e, em última análise, de O conhecer a Ele, para que, conhecendo-O e amando-O, possa chegar também à verdade plena sobre si próprio.”

(São João Paulo II, Fides et ratio, 1998)

NOTAS DO AUTOR

A presente tese foi redigida com algumas ressalvas de formatação:

- O documento foi formatado conforme o Manual de Normalização de Documentos Científicos de acordo com as normas da ABNT (2022), disponível em <https://bibliotecas.ufpr.br/2022/02/novo-manual-de-normas-da-ufpr/> ;
- Foi utilizado o sistema numérico de citação para facilitar a leitura do texto, uma vez que muitas referências são usualmente mencionadas em estudos da área de síntese de evidências;
- Os principais termos da área, sempre que possível, foram traduzidos para o português. Porém, aqueles cuja tradução ainda não está bem estabelecida na literatura foram mantidos em inglês para evitar interpretações errôneas;
- As abreviaturas e siglas dos principais termos da área foram mantidas em inglês;
- As ilustrações foram mantidas em seu formato e idioma originais com notas e legendas explicativas adicionadas sempre que necessário.

RESUMO

Nas últimas décadas, grande número de revisões sistemáticas com meta-análises em rede (do inglês *'network meta-analysis'* - NMA) tem sido publicadas na área da cardiologia, sobretudo envolvendo a avaliação de antitrombóticos no tratamento e profilaxia de doenças cardíacas, procedimentos cardíacos e tromboembolismo venoso. Entretanto, há carência de evidências que forneçam uma síntese atualizada dessas informações, bem como a avaliação da qualidade metodológica e de reporte, para subsidiar a tomada de decisão na prática clínica e no âmbito das políticas públicas. Assim, o objetivo desta tese foi mapear as características e avaliar a qualidade metodológica e de reporte das evidências publicadas sobre o uso de terapias antitrombóticas para o tratamento ou profilaxia de doenças cardíacas e procedimentos cirúrgicos cardíacos. Foi conduzida uma revisão sistemática de revisões sistemáticas (do inglês *'overview'*) com buscas nas bases de dados eletrônicas PubMed e Scopus para identificar as NMA que compararam as terapias antitrombóticas publicadas até março de 2022. As recomendações da Colaboração *Cochrane*, *Joanna Briggs Institute* e PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) foram seguidas. Os dados das NMA, tais como métodos usados, descrição do modelo estatístico para a meta-análise, principais resultados, conflito de interesses e fonte de financiamento foram extraídos dos estudos incluídos. A qualidade do reporte e a qualidade metodológica das NMA foram avaliadas pelas ferramentas PRISMA-NMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions*) e AMSTAR-2 (*A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*, versão 2), respectivamente. Foram identificadas 86 NMA publicadas entre junho de 2007 a março de 2022, mediana = 2019, FIQ (faixa interquartil) 2016 - 2020. Embora cerca de 75% das NMA declararam seguir diretrizes internacionais de conduta e reporte, apenas 27,9% registraram previamente o protocolo do estudo. Em 33 (38,4%) NMA o efeito dos antitrombóticos foi avaliado em procedimentos cirúrgicos cardíacos. Cada estudo realizou uma mediana de 40 (FIQ 24 – 84,25) comparações indiretas. Apenas 16 (18,6%) estudos avaliaram comparações de medicamento-placebo. Comparações envolvendo os DOAC (do inglês, *'direct oral anticoagulants'*) estiveram presentes em 61 (70,9%) NMA. O gráfico de rede foi reportado por 67 (77,9%) estudos, mas a geometria da rede foi totalmente descrita em apenas 11 (12,8%) das NMA. A conformidade média ao *checklist* do PRISMA-NMA foi de $65,1 \pm 16,5\%$. Pela ferramenta do AMSTAR-2 identificou-se que 88,4% dos estudos apresentam qualidade metodológica criticamente baixa e o item menos atendido foi “presença de lista de estudos excluídos e exclusões justificadas”, relatado em apenas 8,3% dos casos. Os resultados encontrados demonstram que a qualidade da condução e do reporte das NMA sobre antitrombóticos é deficiente. Assim, o uso destas informações pelos tomadores de decisão deve ser cautelosa. A comunidade científica envolvida na disseminação destas informações deve primar pelo rigor técnico e metodológico, a fim de otimizar a implementação dos resultados de forma clara na prática clínica, assim como a reprodutibilidade dos estudos.

Palavras-chave: anticoagulantes; antiplaquetários; cardiopatias; meta-análise; revisão sistemática.

ABSTRACT

In the last decades, a large number of systematic reviews with network meta-analysis (NMA) have published in the area of cardiology, mainly involving the evaluation of antithrombotics in the treatment and prophylaxis of heart diseases, cardiac procedures and venous thromboembolism. However, there is a lack of evidence that provides an up-to-date synthesis of this information, as well as the assessment of methodological and reporting quality, to support decision-making in clinical practice and within the scope of public policies. Thus, the aim of this thesis was to map the characteristics and to assess the methodological and reporting quality of published documents on the use of antithrombotic therapies for the treatment or prophylaxis of heart disease and cardiac procedures. A systematic review of systematic reviews ('overview') was conducted with searches in electronic databases PubMed and Scopus to identify NMA that compared antithrombotic therapies published up to March 2022. The recommendations of the Cochrane Collaboration, Joanna Briggs Institute and PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) were followed. Data from the NMA such as methods used, description of the statistical model for the meta-analysis, main results, conflict of interest and funding source were extracted from the included studies. The quality of reporting and the methodological quality of the NMA were evaluated by the PRISMA-NMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions) and AMSTAR-2 (The Measurement Tool to Assess systematic Reviews, version 2) tools, respectively. A total of 86 NMA published between June 2007 to March 2020, median = 2019, IQR (interquartile range) 2016 – 2020, were identified. Although approximately 75% of the NMA declared that they followed international conduct and reporting guidelines, only 27.9% had previously registered the study protocol. In 33 (38.4%) NMA the effect of antithrombotics was evaluated in cardiac surgical procedures. Each study performed a median of 40 (IQR 24 – 84.25) indirect comparisons. Only 16 (18.6%) studies evaluated drug-placebo comparisons. Comparisons involving DOAC ('direct oral anticoagulants') were present in 61 (70.9%) NMA. The network graph was reported by 67 (77.9%) studies, but the network geometry was fully described in only 11 (12.8%) of the NMA. Mean compliance to the PRISMA-NMA checklist was $65.1 \pm 16.5\%$. The AMSTAR-2 assessment identified that 88.4% of the studies had critically low methodological quality, and the least attended item was "presence of list of excluded studies and justified exclusions", reported in only 8.3% of cases. The results found demonstrate that the quality of NMA conduct and reporting on antithrombotics is deficient. Thus, the use of this information by decision makers should be cautious. The scientific community involved in the dissemination of this information must strive for technical and methodological rigor, in order to optimize the implementation of the results in a clear manner in clinical practice, as well as the reproducibility of the studies.

Key words: anticoagulants; antiplatelets; heart diseases; meta-analysis; systematic review.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – EXEMPLOS DE META-ANÁLISES TRADICIONAIS.....	22
FIGURA 2 – PIRÂMIDE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA.....	24
FIGURA 3 – NOVO MODELO DA PIRÂMIDE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA: SEPARAÇÃO DOS ESTUDOS POR ONDULAÇÕES.....	24
FIGURA 4 – NOVO MODELO DA PIRÂMIDE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA: REVISÃO SISTEMÁTICA COMO UMALENTE PARA OS ESTUDOS PRIMÁRIOS....	25
FIGURA 5 –META-ANÁLISES INDIRETA	26
FIGURA 6 – MODELOS DE META-ANÁLISES EM REDE	28
FIGURA 7 – MODELO DE UM DIAGRAMA DE META-ANÁLISE EM REDE.....	29
FIGURA 8 – ESTIMATIVA DO NÚMERO DE META-ANÁLISE EM REDE PUBLICADAS ENTRE 2004 A 2020.....	31
FIGURA 9 – HIERARQUIA DOS MÉTODOS DE SÍNTESE DE EVIDÊNCIA COM INCLUSÃO DA OVERVIEW.....	34
FIGURA 10 – SUGESTÃO DE MODELO PARA A PIRÂMIDE DA EVIDÊNCIA: OVERVIEW COMO UMALENTE PARA REVISÃO SISTEMÁTICA/META- ANÁLISE.....	34
FIGURA 11 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE REVISÃO SISTEMÁTICA.....	53
FIGURA 12 – DISTRIBUIÇÃO DOS ESCORES DAS META-ANÁLISES EM REDE PELO PRISMA-NMA.....	57
FIGURA 13 – CONFORMIDADE DAS META-ANÁLISES EM REDE AOS ITENS DO PRISMA-NMA.....	58
FIGURA 14 – CLASSIFICAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS META- ANÁLISES EM REDE PELO AMSTAR-2.....	60
FIGURA 15 – CONFORMIDADE DAS META-ANÁLISES EM REDE AOS ITENS DO AMSTAR-2.....	61

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – DESCRIÇÃO DOS DOMÍNIOS DO AMSTAR-2.....	37
QUADRO 2 – CLASSIFICAÇÃO E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DE REVISÕES SISTEMÁTICAS PELO AMSTAR-2.....	38
QUADRO 3 – CLASSIFICAÇÃO E MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTITROMBÓTICOS.....	46

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DESCRITIVAS DAS META-ANÁLISES EM REDE SOBRE TERAPIA ANTITROMBÓTICA.....	54
TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DAS META-ANÁLISES EM REDE SOBRE TERAPIA ANTITROMBÓTICA.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AA	- antitrombóticos
AHRQ	- <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AMSTAR	- <i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
ATS	- Avaliação de Tecnologias de Saúde
AVC	- acidente vascular cerebral
CASP	- <i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
CDC	- <i>Centers for Disease Control</i>
CONITEC	- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CRD	- <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DAC	- doença arterial coronariana
DOAC	- <i>direct oral anticoagulants</i> (anticoagulantes orais diretos)
ECR	- ensaio clínico randomizado
EINR	- estudo de intervenção não randomizado
EQUATOR	- <i>Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research</i>
FA	- fibrilação atrial
FIQ	- faixa interquartil
GLORIA-AF	- <i>Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation</i>
GRADE	- <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
INPLASY	- <i>International Platform of Registered Systematic Review and Meta-analysis Protocols</i>
JBI	- <i>Joanna Briggs Institute</i>
MA	- Meta-Análise
MOOSE	- <i>Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology</i>
MTC	- <i>Multiple or Mixed Treatment Comparison</i> (comparação múltipla ou mista de tratamento)
MTM	- <i>Multiple or Mixed Treatment Comparison Meta-analysis</i> (meta-análise comparativa múltipla ou mista de tratamento)
NICE	- <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NICE-SDU	- <i>National Institute for Health and Care Excellence - Care</i>

Excellence Decision Support Unit

NMA	- <i>Network Meta-Analysis</i> (meta-análise em rede)
NOAC	- <i>New Oral Anticoagulants</i> (novos anticoagulantes orais)
OQAQ	- <i>Overview Quality Assessment Questionnaire</i>
OR	- <i>Odds Ratio</i> (razão de probabilidade)
PCDT	- Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PRIOR	- <i>Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews</i>
PRISMA	- <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
PRISMA-A	- <i>PRISMA for systematic reviews on acupuncture</i>
PRISMA-C	- <i>PRISMA for children</i>
PRISMA-COSMIN	- <i>PRISMA for outcome measurement instruments</i>
PRISMA-DTA	- <i>PRISMA for systematic reviews of diagnostic test accuracy</i>
PRISMA-E	- <i>PRISMA for equity-focused systematic reviews</i>
PRISMA-EcoEvo	- <i>PRISMA for systematic reviews in ecology and evolutionary biology</i>
PRISMA-HARMS	- <i>PRISMA for harms reporting in systematic reviews</i>
PRISMA-IPD	- <i>PRISMA for systematic reviews of individual participant data</i>
PRISMA-NMA	- <i>PRISMA for Network Meta-analysis</i>
PRISMA-ScR	- <i>PRISMA for scoping reviews</i>
PROSPERO	- <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
QUORUM	- <i>Quality Of Reporting Of Meta-analyses</i>
RNI	- Razão Normalizada Internacional
RoB	- Risco de viés
ROBIS	- <i>Risk of Bias in Systematic Review</i>
RS	- revisão sistemática
SIGN	- <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SUCRA	- <i>surface under the cumulative ranking curve analysis</i> (análise da superfície sob a curva de classificação cumulativa)
SUS	- Sistema Único de Saúde
VKA	- <i>vitamin K antagonists</i> (antagonistas da vitamina K)
vs	- versus

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	OBJETIVOS	19
2.1	OBJETIVO GERAL	19
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3	REVISÃO DE LITERATURA	20
3.1	EVIDÊNCIA CIENTÍFICA EM SAÚDE	20
3.2	ESTUDOS DE SUMARIZAÇÃO DA EVIDÊNCIA	21
3.2.1	Revisões sistemáticas e meta-análises	21
3.2.2	Meta-análise em rede	25
3.2.3	Overview	30
3.3	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE REVISÕES SISTEMÁTICAS.....	35
3.3.1	Avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas.....	35
3.3.2	Avaliação da qualidade de reporte de revisões sistemáticas.....	39
3.3.3	Avaliação da confiança e graduação das evidências.....	43
3.4	EVIDÊNCIA SOBRE ANTITROMBÓTICOS E PRÁTICA CLÍNICA.....	44
4	MÉTODOS	49
5	RESULTADOS	52
6	DISCUSSÃO	63
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
	REFERÊNCIAS	69
	APÊNDICE A - ESTRATÉGIAS DE BUSCA COMPLETAS PARA O MAPEAMENTO DAS META-ANÁLISES EM REDE	87
	APÊNDICE B - ESTUDOS INCLUÍDOS (N=86)	88
	APÊNDICE C - ESTUDOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA DE TEXTO COMPLETO E JUSTIFICATIVAS (N=148)	100
	APÊNDICE D - CUMPRIMENTO DAS META-ANÁLISES EM REDE AOS ITENS DO PRISMA-NMA	107
	APÊNDICE E - CUMPRIMENTO DAS META-ANÁLISES EM REDE AOS ITENS DO AMSTAR-2	110
	APÊNDICE F - RESULTADO DAS AVALIAÇÕES DE CADA ESTUDO PELO PRISMA-NMA E AMSTAR-2	112
	APÊNDICE G – ARTIGO PUBLICADO (PRIMEIRA PÁGINA)	114

1 INTRODUÇÃO

As taxas de mortalidade associadas a eventos tromboembólicos são extremamente altas no mundo, especialmente em países de baixa e média renda, totalizando 1 em cada 4 a 5 mortes.^{1, 2} Entre 2010 e 2013, as estimativas por 100.000 mortes globais por determinada condição foram de 105,5 para doença cardíaca isquêmica, 42,3 para acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, 32,3 para tromboembolismo venoso e 1,7 para fibrilação atrial (FA).²

Os pacientes com essas condições se beneficiam significativamente do tratamento com antitrombóticos (AA), incluindo os anticoagulantes e agentes antiplaquetários usados isoladamente ou combinados com outras terapias, para tratamento ou profilaxia, pois podem reduzir significativamente eventos tromboembólicos.^{3, 4} A introdução dos anticoagulantes orais de ação direta (DOAC, do inglês *direct oral anticoagulants*), também chamados de novos anticoagulantes orais (NOAC, do inglês *new oral anticoagulants*), incluindo os inibidores diretos da trombina (dabigatrana) ou do fator Xa (rivaroxabana, apixabana, edoxabana), trouxe alternativas terapêuticas adicionais visando superar alguns desafios no manejo dos antagonistas da vitamina K (VKA, do inglês *vitamin K antagonists*). Este último está associado a várias interações fármaco-fármaco e fármaco-alimento, aumento do risco de sangramento, meia-vida mais longa e necessidade de maior monitoramento laboratorial quando comparado aos anticoagulantes orais.⁵ Embora diretrizes clínicas de diferentes sociedades orientem de forma diversificada sobre a seleção de AA, a maioria considera os DOAC como agentes de primeira escolha para grande parte das condições tromboembólicas, como FA, síndromes coronarianas, prevenção de AVC e tromboembolismo venoso, assim como em procedimentos cirúrgicos cardíacos, como a intervenção coronariana percutânea.⁶⁻¹⁸

No entanto, a análise para a escolha das melhores evidências tem se tornado cada vez mais complexa, dada a quantidade de publicações científicas produzidas a cada ano.^{19, 20} Assim, métodos de sumarização da evidência, também denominados estudos secundários, com destaque para a revisão sistemática (RS) com ou sem meta-análise (MA), possibilitam a otimização do processo de seleção das melhores evidências.²¹⁻²³ A MA em rede ou *network meta-analysis* (NMA) é uma extensão da MA pareada que combina simultaneamente evidências diretas e indiretas para obter efeitos agrupados comparativos de pares de tratamentos em

uma rede (ou seja, comparação de múltiplas intervenções entre estudos).²⁴ Assim, esta técnica fornece uma visão mais ampla dos efeitos de eficácia e segurança de todas as alternativas terapêuticas disponíveis em um único modelo.²⁵

Nos últimos anos, o número de NMA publicadas aumentou exponencialmente em diversas áreas, especialmente na cardiologia.²⁶ Até 2010, estavam disponíveis menos de 10 NMA sobre o efeito de intervenções para tratar condições cardiovasculares; esse número saltou para cerca de 56 publicações entre 2011 e 2014 e 80 artigos entre 2015 e 2018.^{27, 28} Essa evidência cumulativa levou ao desenvolvimento de técnicas adicionais, como *overviews*, mapeamento de lacunas de evidências, RS vivas, a fim de resumir as descobertas dos estudos, avaliar sua qualidade e apresentá-las prontamente aos usuários finais.²⁹⁻³⁴ O principal objetivo dessas abordagens é aumentar os padrões de geração e síntese de evidências, já que cerca de um terço das MA na área da saúde são redundantes, 20% têm falhas metodológicas irreparáveis e 13% levam a conclusões enganosas.^{28, 35, 36}

Contudo, a maioria das *overviews* sobre AA foram direcionadas para avaliação de doenças específicas, incluiu apenas MA pareada de ensaio clínico randomizado (ECR) ou restringiu a revisão por determinado período de publicação ou idioma dos artigos.²⁹⁻³⁴ Nenhuma avaliou conjuntamente a qualidade metodológica e os padrões de condução e relato das NMA, o que limita o valor da informação e pode conduzir a decisões equivocadas na prática. Assim, estudos direcionados a explorar abrangentemente estas evidências são pertinentes para subsidiar maior segurança no processo de tomada de decisão por clínicos e gestores.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Mapear as características e avaliar a qualidade das NMA sobre a eficácia e segurança dos antitrombóticos no tratamento e profilaxia de cardiopatias e em procedimentos cirúrgicos cardíacos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Mapear as características relacionadas ao processo de condução das NMA sobre a eficácia e segurança dos antitrombóticos no tratamento e profilaxia de cardiopatias e em procedimentos cirúrgicos cardíacos;
- Avaliar a qualidade metodológica das NMA sobre a eficácia e segurança dos antitrombóticos no tratamento e profilaxia de cardiopatias e em procedimentos cirúrgicos cardíacos;
- Avaliar a qualidade do reporte das NMA sobre a eficácia e segurança dos antitrombóticos no tratamento e profilaxia de cardiopatias e em procedimentos cirúrgicos cardíacos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 EVIDÊNCIA CIENTÍFICA EM SAÚDE

A prática baseada em evidências trouxe a necessidade inequívoca da busca por informação científica de qualidade.^{37, 38} A seleção das melhores evidências, sua sumarização objetiva e a avaliação para aplicação prática dos resultados é a base para a excelência na tomada de decisão em saúde^{21, 22, 38} e constitui um elemento-chave e um indicador de atendimento de alta qualidade ao paciente.³⁸ Todos os dias, profissionais da saúde e gestores são bombardeados com inúmeros resultados de pesquisa científica.^{19, 35, 39} Com pouco, ou nenhum conhecimento em saúde baseada em evidências, precisam decidir sobre questões que impactam na vida de pessoas, tanto no âmbito individual como no coletivo.²¹

Iain Chalmers, um dos fundadores da *Cochrane Collaboration*, em uma palestra intitulada “*The scandalous failure of scientists to cumulate scientifically*” destacou sobre a necessidade inegável, no âmbito da ciência, de se atentar para o corpo de evidências, ao invés de apenas focar-se em algum estudo isolado.⁴⁰ Novas pesquisas não devem ser elaboradas ou implementadas sem que primeiro se avalie sistematicamente o que já se sabe das pesquisas existentes. A ausência dessa avaliação representa uma falha científica grave que resulta em desperdício de recursos públicos e, no campo da saúde, em sofrimento desnecessário e morte prematura.⁴¹ Trata-se portanto de uma questão ética imperativa.^{40, 41}

Ao contrário, observa-se ao longo da história da ciência^{42, 43} que a avaliação do conjunto das evidências disponíveis e a aplicação de seus resultados em tempo hábil levou a grandes mudanças na prática da medicina.⁴⁴⁻⁴⁶ Exemplos incluem o estabelecimento de padrões de atendimento para quimioterapia e terapia hormonal para câncer de mama em estágio inicial^{45, 46} e a correção de décadas de orientação errônea de que bebês não devem dormir na posição de decúbito dorsal, evitando mortes infantis súbitas.⁴⁴

A prática baseada em evidência, desde sua origem,³⁷ orienta as escolhas de conduta clínica, com foco no paciente. Na atualidade, destaca-se sobretudo por auxiliar ações no contexto da saúde pública, na avaliação de tecnologias de saúde (ATS), sendo apoio para a elaboração de políticas públicas nacionais e internacionais.^{47, 48} A ATS é descrita como uma ponte que conecta o mundo da

pesquisa ao da formulação de políticas,⁴⁹ cujo objetivo é de subsidiar decisões clínicas e políticas sobre o impacto e a incorporação de tecnologias em saúde em um determinado cenário, em diferentes países ou regiões, com vistas a otimização dos recursos disponíveis.⁵⁰ Trata-se de uma avaliação sistemática, transparente e multidisciplinar das tecnologias e intervenções em saúde, abrangendo suas consequências diretas e indiretas.⁴⁹ É realizada por diversos órgãos, como agências governamentais, seguradoras, associações profissionais, hospitais, instituições privadas e instituições universitárias.⁵¹

Paralelamente à necessidade premente do uso de evidências científicas confiáveis, seja para auxiliar no atendimento clínico ou para apoiar decisões no âmbito de política pública, há também um aumento expressivo de publicações de estudos de avaliação de diferentes tecnologias, em populações distintas e em diferentes contextos.^{43, 52} Assim, formas de sumarizar a informação científica foram desenvolvidas e estão em contínua evolução, com o intuito de otimizar o processo de escolha das melhores evidências.²² Estes estudos são também denominados de estudos secundários, pois reúnem e analisam informações obtidas a partir dos estudos primários.^{21, 23} Diferentes tipos de evidência, com objetivos e questões de pesquisa diversificados, levaram ao desenvolvimento de novas abordagens que são delineadas para sintetizar as evidências de forma mais eficaz e rigorosa.⁵³ Em 2009, Grant e Booth identificaram 14 tipos diferentes de revisões⁵⁴ e em 2016 Tricco *et al.* (2016) identificaram 25 métodos de síntese de conhecimento.⁵⁵ A seguir estão descritos os tipos estudos de sumarização da evidência pertinentes ao objeto de pesquisa desta tese.

3.2 ESTUDOS DE SUMARIZAÇÃO DA EVIDÊNCIA

3.2.1 Revisões sistemáticas e meta-análises

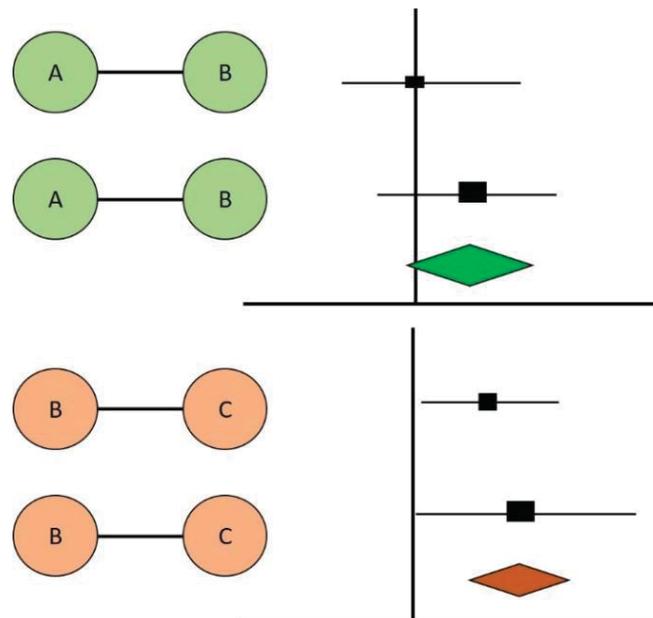
A RS é um tipo de estudo do qual se utiliza um método que possibilita sintetizar e analisar informações úteis para o embasamento das decisões que afetam a vida das pessoas, a partir de uma compreensão atualizada e completa das evidências relevantes.^{21, 56} A RS tenta reunir todos os estudos primários que preenchem os critérios de elegibilidade pré-especificados para responder a uma pergunta de pesquisa específica. Utiliza métodos explícitos e sistemáticos que são

selecionados com o objetivo de minimizar possíveis vieses, fornecendo assim resultados mais confiáveis para a tomada de decisão.⁵⁷ Possibilita ainda identificar lacunas sobre a pergunta de interesse que ainda precisam de respostas, como também identificar perguntas adicionais que possam surgir ao longo do desenvolvimento do estudo.^{57, 58}

MA constitui um método estatístico que pode ser realizado em uma RS para combinar os resultados de dois ou mais estudos independentes, gerando uma única estimativa de efeito.^{21, 23, 57, 58} Trata-se, portanto, de uma síntese científica quantitativa dos resultados da pesquisa.²³ Este tipo de análise possui a vantagem de apresentar uma estimativa mais precisa do tamanho do efeito, com considerável aumento do poder estatístico, aspecto importante quando o poder do estudo primário é limitado devido ao pequeno tamanho da amostra. Uma MA pode, em muitos casos, produzir resultados conclusivos quando estudos individuais primários são inconclusivos.⁵⁸

Na MA direta, convencional, ou tradicional (*pairwise meta-analysis*) se faz a compilação de estudos primários que compararam diretamente uma determinada intervenção com um controle (ou placebo) ou com outra intervenção, de modo que se produza uma medida de efeito final que reflita a relação entre esses dois grupos.^{24, 57} Os resultados visuais desse tipo de estudo são apresentados por meio de gráficos de floresta (*forest plots*), conforme ilustrado na FIGURA 1.

FIGURA 1 – EXEMPLOS DE META-ANÁLISES TRADICIONAIS

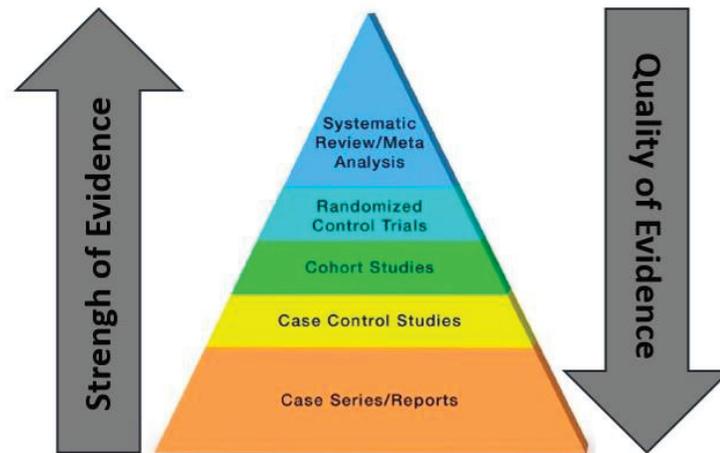


NOTA: Em verde tem-se um exemplo de MA da intervenção A versus B enquanto que em rosa há outra MA de B versus C. Cada estudo produz uma medida de efeito nas respectivas MA com um intervalo de confiança representados pelas pelo quadrado com linhas pretas. O diamante representa a medida de efeito global a partir do agrupamento dos estudos individuais em cada uma das MA. FONTE: Tonin (2017).²⁴

A MA estima com mais poder e precisão o “verdadeiro” tamanho do efeito da intervenção, muitas vezes não demonstrado nos estudos isolados.^{21, 57, 59} Estudos isolados podem não ser representativos da evidência total, cujos resultados podem conduzir a interpretações equivocadas dos reais benefícios e malefícios de uma intervenção.²² Assim, a MA permite analisar quantitativamente a magnitude do resultado de um tratamento para um dado desfecho, a partir dos resultados obtidos de uma gama maior de estudos primários, considerados elegíveis.⁶⁰ Essa característica determina uma maior precisão nas estimativas, dando maior segurança para a tomada de decisão.⁶¹ Há ainda a possibilidade de se avaliar as causas de heterogeneidade e explorar as razões de inconsistência entre os estudos.^{23, 60, 61}

No entanto, a má qualidade dos estudos primários, incluindo limitações intrínsecas ao delineamento do estudo e ocorrência de diferentes fontes de vieses^{60, 62-64} podem ser refletidos no resultado final da MA.^{60, 61} Estudos observacionais são mais suscetíveis a vieses devido aos múltiplos fatores que interferem no desenvolvimento de doenças e efeitos dos tratamentos. Ao contrário, existe menor probabilidade de ocorrência de vieses em ensaios clínicos randomizados, embora não são invulneráveis a vieses, especialmente em amostras pequenas^{62, 65}. Mesmo considerando estas limitações, a comparação direta entre duas ou mais intervenções ou tratamentos por meio de RS com MA convencional de ECR, é ainda considerada a evidência de mais alto nível para tomada de decisão clínica²¹ e constitui a base de grande parte das recomendações de diretrizes clínicas na área da saúde. Na pirâmide da evidência,⁶⁶ que dispõem todos os estudos epidemiológicos em um sistema hierarquizado, o qual gradua a confiabilidade e a validade dos resultados de acordo com delineamento, as RS ou RS com MA são colocadas no topo da pirâmide, indicando o grau máximo de qualidade dos seus resultados e maior segurança na força de recomendação (FIGURA 2).

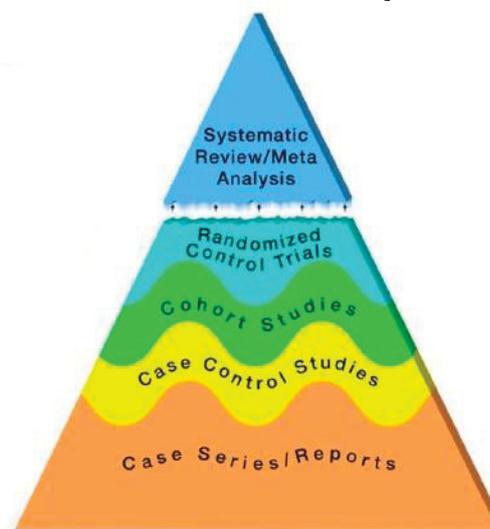
FIGURA 2 – PIRÂMIDE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA



FONTE: Modificada de Glover (2006).⁶⁶

Murad *et al.* (2016) propuseram algumas modificações na estrutura desta pirâmide.⁶⁷ A justificativa dos autores para a mudança foi a necessidade de valorizar a qualidade metodológica do estudo e não somente o seu delineamento, como está definido na pirâmide tradicional (FIGURA 2). Na versão proposta, as linhas entre os estudos foram substituídas por ondulações, permitindo a transitividade entre os diferentes tipos de estudo conforme sua qualidade metodológica. Outra modificação foi a separação do triângulo que representa as RS com MA do restante da pirâmide, pois os autores entendem que estes estudos são uma “lente”, com a qual é possível olhar com maior detalhe os estudos primários (FIGURAS 3 e 4).

FIGURA 3 – NOVO MODELO DA PIRÂMIDE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA: SEPARAÇÃO DOS ESTUDOS POR ONDULAÇÕES



FONTE: Adaptada de Murad (2016)⁶⁷ e *The U.S. GRADE Network* (2016)⁶⁸.

FIGURA 4 – NOVO MODELO DA PIRÂMIDE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA: REVISÃO SISTEMÁTICA COMO UMALENTE PARA OS ESTUDOS PRIMÁRIOS



FONTE: Adaptada de Murad (2016)⁶⁷ e *The U.S. GRADE Network* (2016)⁶⁸.

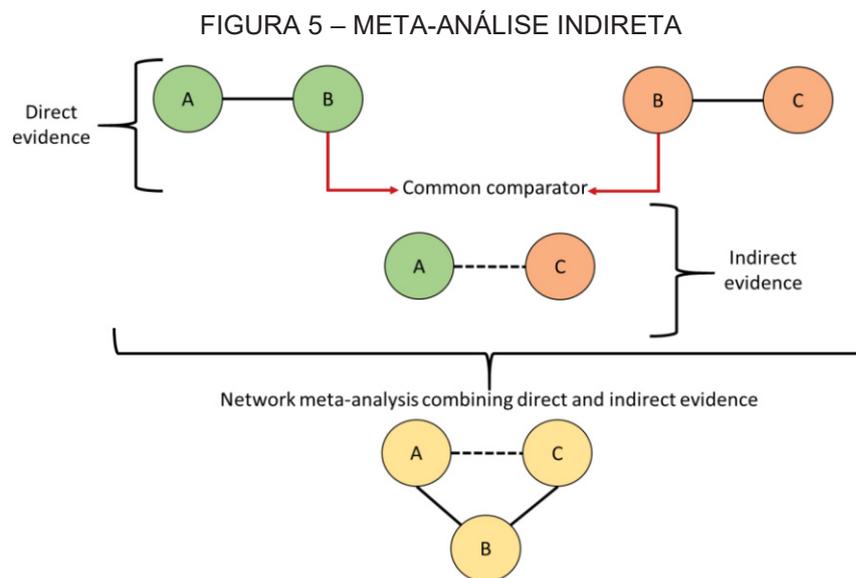
Todavia, a MA tradicional fornece apenas informações parciais para os profissionais de saúde, pacientes e gestores, necessárias para tomar decisões sobre prevenção, diagnóstico e tratamentos.⁶⁹ Isso porque para grande parte das condições clínicas, há muitas tecnologias de saúde disponíveis no mercado, e, para muitas destas, não há comparações diretas.^{70, 71} Uma única MA de uma comparação de tratamento para um dado desfecho oferece uma visão limitada, quando há muitos tratamentos ou muitos resultados importantes a serem considerados.⁷²

3.2.2 Meta-análise em rede

A comparação indireta de tratamentos constitui uma técnica que possibilita comparar múltiplos tratamentos que não foram comparados diretamente nos estudos primários.^{24, 73} Constitui uma ferramenta versátil, de baixo custo, cujos resultados podem ser obtidos de maneira rápida, possibilitando a comparação de diferentes tipos de tecnologias em saúde, tais como medicamentos, intervenções não-farmacológicas, procedimentos cirúrgicos, testes diagnósticos, em um único modelo.^{74, 75}

Esta técnica foi inicialmente proposta por Bucher *et al.* (1997)⁷⁶, posteriormente aprimorado por Lumley (2002)⁷¹ e Lu e Ades (2004)⁷⁷. Na primeira

proposta,⁷⁶ o modelo foi projetado especificamente para comparação de apenas três intervenções (A, B e C), utilizando o *odds ratio* (OR) como única medida de efeito. A partir de evidências diretas disponíveis na literatura, por exemplo, de A *versus* B e de B *versus* C, é possível estimar indiretamente os resultados da comparação de A *versus* C, uma vez que B é o comparador comum de A e C.²⁴ A partir disso, gera-se uma medida de efeito global para cada uma das comparações, conforme ilustrado na FIGURA 5.



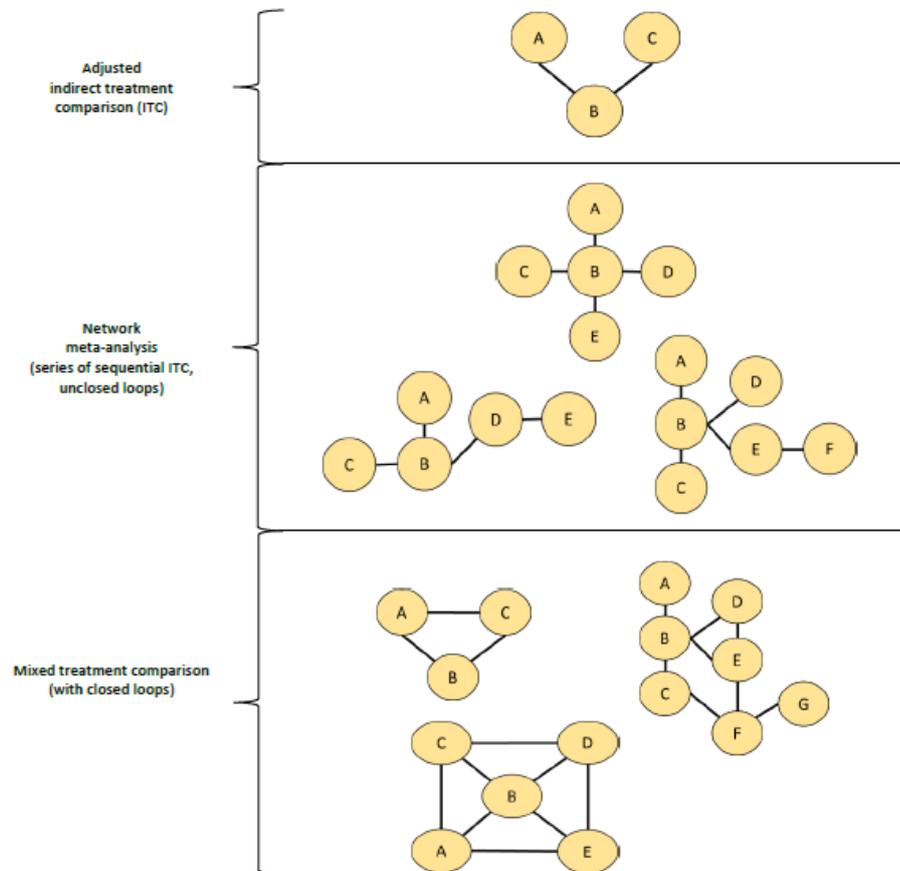
NOTA: Representação do modelo de Bucher para comparação de tratamento indireto ajustado (ITC). Evidências diretas são aquelas disponíveis na literatura como representado pela comparação A *versus* B (verde) e pela comparação B *versus* C (rosa). Cada círculo (nó da rede) representa uma intervenção e as linhas pretas preenchidas são as comparações diretas (ligações). As linhas pontilhadas representam a comparação indireta. Uma medida de efeito global é gerada para cada par de comparação (direto e indireto). A evidência indireta é gerada através de um comparador comum (neste caso a intervenção B, que permite a comparação indireta entre A *versus* C). Por fim, uma MA em rede combinando evidências diretas e indiretas é obtida.
 FONTE: Tonin (2017).²⁴

Lumley (2002)⁷¹ incorpora a abordagem frequentista na comparação indireta, conhecida como NMA, que possibilita comparar dois ou mais tratamentos de forma indireta, por meio de mais de um comparador comum. Em um cenário em que há interesse em realizar uma comparação indireta entre os tratamentos A e B, se os estudos disponíveis comparam separadamente A *versus* C, B *versus* C, A *versus* D e B *versus* D, é possível incorporar em um mesmo modelo os resultados de C e D, uma vez que são comparadores comuns a A ou B.²⁴ Nesse modelo também é possível determinar o nível de concordância entre os resultados, quando diferentes comparadores comuns são usados. Assim, se a comparação indireta

entre dois tratamentos produz o mesmo resultado, independentemente de qual comparador comum é usado, há maior probabilidade de que a comparação indireta de tratamento represente a verdadeira relação entre as intervenções. Por outro lado, se houver discrepância nos resultados, existe alguma incoerência ou “inconsistência” na rede.^{24, 71} Assim, a inconsistência constitui conflitos estatísticos na NMA, originados de alguma fonte (por exemplo, nível de similaridade dos dados primários, falta de informação consistente entre estudos, tipos de evidência utilizadas) que devem ser investigados para garantir a robustez do modelo. As redes formadas têm uma forma “aberta” (*unclosed loop, open loops*), já que este modelo considera que cada estudo incluído tenha dois grupos.²⁴

Lu e Ades (2004)⁷⁷ aperfeiçoaram as técnicas de NMA em um modelo denominado MA comparativa de tratamentos mistos ou múltiplos (*multiple/mixed treatment comparison meta-analysis – MTC; MTM*). No entanto, devido à similaridade ao modelo proposto por Lumley e pela facilidade todos esses modelos envolvendo alguma comparação indireta são referidos como “NMA”.²⁴ Nesta proposta os métodos estatísticos utilizam-se do modelo Bayesiano, com o objetivo de reforçar a inferência sobre o efeito relativo de dois tratamentos, incluindo dados das comparações diretas e indiretas desses tratamentos. Os autores também criaram uma classificação em posições ou ranqueamento (*ranking order*), calculando a probabilidade que cada um dos tratamentos da rede tem em ser o melhor, segundo melhor e assim por diante, para determinado desfecho.²⁴ A FIGURA 6 ilustra os modelos de NMA, com diferentes exemplos de geometria de rede propostas por estes autores.

FIGURA 6 – MODELOS DE META-ANÁLISES EM REDE

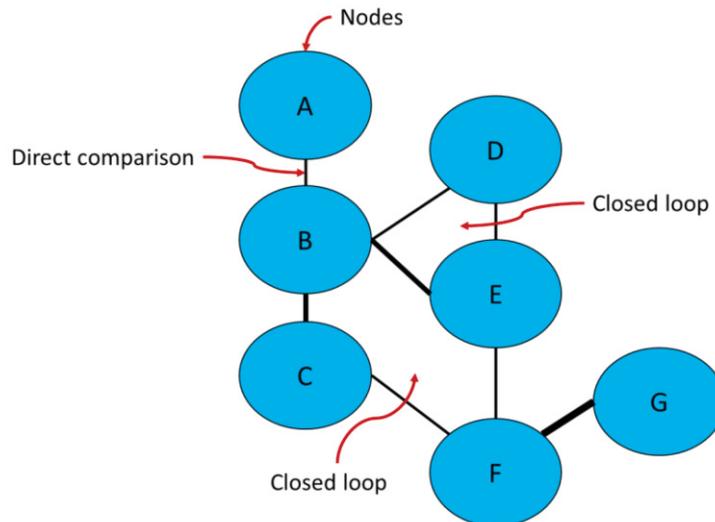


NOTA: Exemplos de geometrias de rede de comparação entre tratamentos e evolução dos conceitos estatísticos. Primeiro painel: Comparação de tratamento indireto ajustada proposta por Bucher (comparação indireta simples). Segundo painel: MA em rede proposta por Lumley (“*open loops meta-analysis*”). Terceiro painel: MA comparativa de tratamentos mistos ou múltiplos proposta por Lu e Ades como uma extensão da MA em rede de Lumley. Em conjunto, todas essas técnicas são denominadas “MA em rede” e abrangem comparações diretas e indiretas em um único modelo. FONTE: Tonin (2017).²⁴

As NMA são frequentemente ilustradas por meio de gráficos de rede ou diagramas de rede. Os círculos ou nós (*nodes*) representam a intervenção ou tecnologia em saúde que está sendo avaliada. As linhas (*lines*) que conectam os nós representam as comparações diretas disponíveis na literatura, vindos de um ou mais estudos primários²⁴ (FIGURA 7). O conjunto de comparações estatísticas diretas e indiretas é que forma a NMA. O gráfico de rede pode incluir também a quantidade de evidências diretas disponíveis (pelo alargamento das linhas entre nós ou com apresentação do número de estudos incluídos) e o volume de estudos para cada intervenção (tamanho dos nós). A presença de *closed loops* (conexões fechadas que formam uma figura geométrica dentro da rede, como triângulo ou quadrado, por exemplo) demonstra que existe tanto evidência direta como indireta para

determinada comparação na rede. Pelo contrário, redes consideradas “mal conectadas” são aquelas que apresentam mais *open* ou *unclosed loops* (conexões abertas) e cujos resultados dependem mais das comparações indiretas estimadas. Nesses casos, as redes podem ser menos confiáveis do que aquelas nas quais a maioria dos tratamentos foi diretamente comparada entre si.²⁴

FIGURA 7 – MODELO DE UM DIAGRAMA DE META-ANÁLISE EM REDE



NOTA: A rede é composta por no mínimo três nós (intervenções ou tratamentos) conectados por linhas (comparações diretas). Neste diagrama, a espessura das linhas é proporcional ao número de estudos disponíveis na literatura para determinada comparação (evidência direta). Conexões fechadas (*closed loops*) podem ser formados de acordo com a existência de evidências diretas e indiretas (por exemplo, B versus C versus E versus F representam uma conexão fechada; B versus D versus E representam outra conexão fechada). A evidência indireta é estimada a partir dos comparadores comuns (por exemplo, a comparação A versus D pode ser estimada através do comparador comum B; a comparação E versus G pode ser estimada através de F).

FONTE: Tonin (2017).²⁴

A multiplicidade de opções terapêuticas disponíveis e a ausência de comparações entre elas nos estudos primários, torna a comparação a NMA um meio viável e menos oneroso de se avaliar a eficácia e segurança de diferentes tratamentos.⁷³ As comparações delineadas nos estudos primários nem sempre são guiadas por uma lógica racional e podem ser influenciadas por interesses da indústria farmacêutica,^{78, 79} cujos resultados não atendem as necessidades geradas no processo de tomada de decisão em saúde. Além disso, o custo de novos estudos primários de grande porte, especialmente o ECR, o tempo para a geração de resultados a longo prazo e questões éticas relacionadas a exposição de indivíduos a novas estratégias terapêuticas são desvantagens que favorecem o uso de NMA.^{80, 81}

Por esta razão, este método tem se mostrado atraente para pesquisadores, clínicos, gestores e agências de avaliação de tecnologia em saúde.⁸² A NMA possibilita ampliar o rol de estratégias terapêuticas, fornecendo uma abordagem de tratamento mais completa, pois permite inferências sobre o efeito relativo de intervenções que nunca foram comparadas;^{24, 82, 83} oportuniza o ranqueamento das intervenções sobre um determinado desfecho, definindo as melhores e piores opções de tratamento;^{24, 82, 84} direciona de forma mais assertiva a formulação de hipóteses para novas pesquisas, minimizando desperdício de recursos financeiros e exposições desnecessárias aos sujeitos de pesquisa.^{35, 82} estudos apontam que essa técnica pode fornecer estimativas mais precisas dos efeitos de um determinado tratamento, quando comparada as estimativas dada pela MA tradicional,⁸⁵⁻⁸⁷ e permite ainda determinar o nível de concordância entre os resultados obtidos quando diferentes comparadores comuns são usados.⁸⁵

Considerando estas inúmeras vantagens, este tipo de síntese tem sido cada vez mais utilizada para fundamentar recomendações de diretrizes clínicas.^{88, 89} Uma revisão do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) que avaliou diretrizes publicadas/atualizadas entre 2015 e 2016, mostrou que, embora a MA tradicional é mais usada quando comparada a NMA, esta última foi usada por quase um quarto das diretrizes revisadas, mostrando que as evidências produzidas pelo método da NMA estão influenciando as recomendações dos serviços de saúde do Reino Unido.⁹⁰

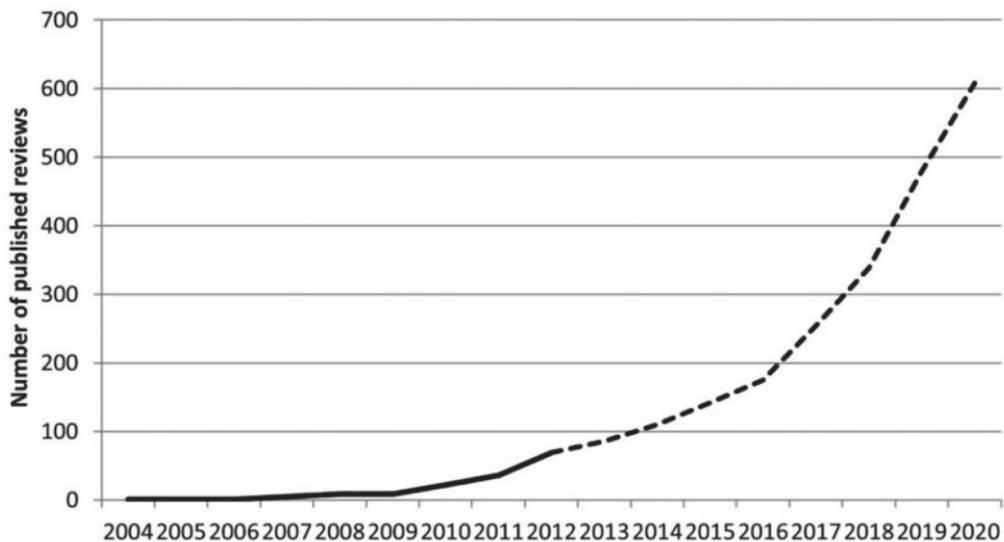
3.2.3 Overview

Há tempos nota-se uma proliferação de publicações científicas na área da saúde⁴³, sobretudo publicações de RS e MA²⁰. De 1995 a 2017, observou-se um aumento expressivo no número absoluto de RS e MA indexadas no PubMed, comparado às indexações de ECR, no mesmo período. O aumento foi de 435 RS em 1995 para 20.774 RS em 2017 (aumento de 4.676%) comparado a 9.486 ECR em 1995 para 22.560 ECR em 2017 (aumento de 138%).²⁰ Bastian *et al.* (2010) estimaram que 11 RS eram publicadas por dia, sendo que o platô ainda não havia sido alcançado à época.³⁹ Recentemente, Hoffmann, Allers e Rombey (2021) avaliaram as RS indexadas no PubMed entre os anos de 2000 e 2019 e estimaram que cerca de 29.000 RS foram publicadas no ano de 2019, equivalendo a

aproximadamente 80 RS publicadas por dia naquele ano.¹⁹ Os Estados Unidos continuam liderando o *ranking* dos 10 países que mais publicam em revistas indexadas no PubMed, incluindo as RS.⁹¹ Entretanto, a China lidera o *ranking* de publicação de RS com MA,^{35, 91-93}, respondendo pela produção de mais de um terço de todas as MA publicadas mundialmente,²⁰ cujo crescimento rápido iniciou em 2009 e ultrapassou os Estados Unidos em 2011.⁹¹

Semelhantemente, diferentes análises também identificaram nos últimos anos um aumento expressivo de publicações de NMA.^{27, 90, 94-97} Até julho de 2007, apenas 7 NMA haviam sido publicadas,⁹⁸ saltando para 201 publicações em 2012,⁹⁴ 456 em 2015,^{95, 96} chegando aproximadamente a 1000 publicações em 2020.⁹⁰ A FIGURA 8 ilustra estimativa feita por Lee (2022), no que tange ao número de NMA publicadas de 2004 a 2020, com tendência de crescimento, visto que o platô ainda não foi estabelecido.

FIGURA 8 – ESTIMATIVA DO NÚMERO DE META-ANÁLISE EM REDE PUBLICADAS ENTRE 2004 A 2020



FONTE: Lee (2022).⁹⁰

Esse aumento da taxa de publicação de RS nos últimos anos pode ser explicado pelo aumento de estudos primários e pelo trabalho conjunto de várias organizações internacionais e instituições de ensino que produzem de RS.^{99, 100} Dentre estas organizações, destacam-se a *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) nos Estados Unidos, o NICE e a *Cochrane* no Reino Unido e o *Joanna Briggs Institute* (JBI) na Austrália, que se dedicam na produção de evidência, notadamente de RS, RS com MA e NMA.¹⁰¹ Dado o grande volume de evidências

gerado nos últimos anos, a tomada de decisões em saúde têm se tornado cada vez mais desafiadora.¹⁰²

RS do tipo *overview*, também chamada de *umbrella review*, *overview* de revisões, revisão de revisões, ou ainda resumo de RS, constitui um tipo de estudo que compila evidências de várias RS em um documento acessível e utilizável.^{54, 99, 100} Com foco em uma determinada condição ou problema de saúde para o qual existem intervenções avaliadas, a *overview* tem o intuito de destacar aspectos relevantes sobre os resultados destas intervenções e propor um mapa conceitual sobre o tema e recomendações clínicas atualizadas.¹⁰⁰ São usadas para integrar, avaliar e agregar sistematicamente os resultados de múltiplas RS.¹⁰² Uma RS raramente aborda todas as intervenções potenciais para uma condição e os formuladores de políticas de saúde podem ter dificuldade em encontrar, avaliar, comparar e resumir as informações de todas RS relevantes.¹⁰³

Uma *overview* oferece a possibilidade de abordar um amplo escopo de questões relacionadas a um tópico de interesse e é ideal para apresentar um quadro amplo das evidências relacionadas a uma questão específica. Também é ideal para ressaltar se a base de evidências para uma dada pergunta é consistente e se existem descobertas contraditórias ou discrepantes que possam ser exploradas em pesquisas futuras. As *overviews* podem também fornecer orientação útil na tomada de decisões de profissionais de saúde formuladores de políticas públicas.¹⁰⁴

A metodologia de condução das *overviews* evoluíram dos métodos de RS, que possuem padrões de condução bem estabelecidos, de modo a garantir o rigor, a validade e confiabilidade dos resultados.⁹⁹ A diferença básica é que na RS os estudos incluídos são os estudos primários enquanto que na *overview* são as RS. No entanto, embora as *overviews* geralmente apresentem evidências de duas ou mais RS de diferentes intervenções para a mesma condição ou população, elas não devem ser usadas para fazer inferências sobre a eficácia comparativa de múltiplas intervenções.⁹⁹ Este tipo de estudo não deve simplesmente resumir as RS, mas ao contrário, devem integrar ou sintetizar as evidências. Esse esclarecimento é importante pois pode-se correr o risco dos leitores fazerem inapropriadamente comparações indiretas informais.¹⁰⁵ Da mesma forma, as *overviews* não devem comparar diretamente as intervenções que foram examinadas em diferentes RS com a intenção de determinar qual intervenção funciona “melhor” ou qual intervenção é “mais segura”.⁹⁹ Isso exigiria uma comparação indireta, um procedimento estatístico

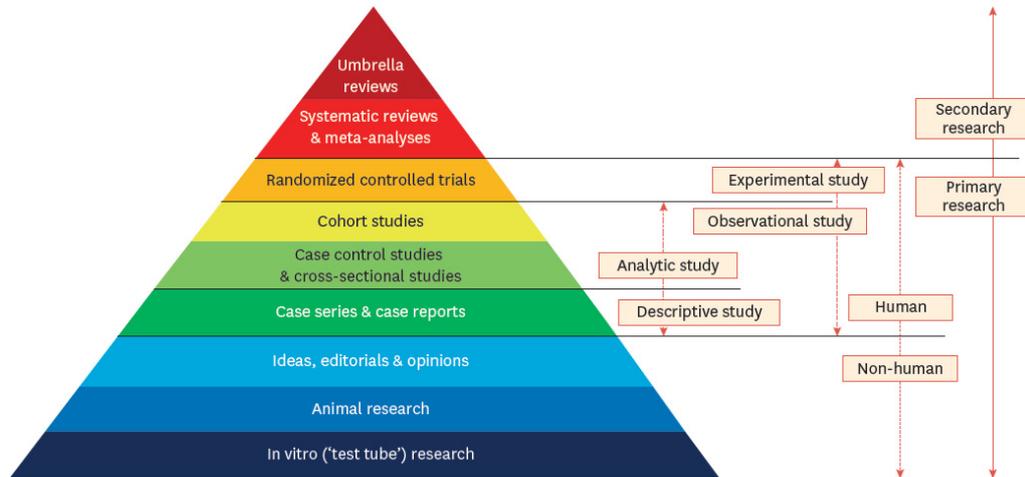
que compara duas intervenções por meio de um comparador comum.^{99, 106} Contudo, a *Cochrane* desencoraja comparações indiretas em *overviews* visto que a suposição de transitividade raramente pode ser avaliada usando apenas informações fornecidas nas RS.⁹⁹

Considerando o aumento expressivo de RS nas últimas décadas,¹⁹ há possibilidade de que uma *overview* reúna duas ou mais RS com alguns ou muitos estudos primários em comum. Essa sobreposição (*overlap*)^{107, 108} pode introduzir viés ao estudo pela contagem dupla dos resultados se o objetivo da *overview* é responder a uma nova pergunta de pesquisa, sobre uma subpopulação dos participantes incluídos nas RS existentes. No entanto, se o objetivo da *overview* é apresentar e descrever o corpo atual de evidências de RS sobre um determinado tópico, pode ser apropriado incluir os resultados de todas as RS relevantes, independentemente da *overlap*.⁹⁹

Várias abordagens têm sido propostas para o gerenciamento de *overlap* em RS, incluindo *overview*.¹⁰⁹⁻¹¹² A *Cochrane* recomenda que os autores elaborem uma planilha de citações para demonstrar visualmente a quantidade de *overlap* e descrevam narrativamente a quantidade e o tamanho dos estudos primários sobrepostos, bem como o peso de cada um na análise.^{99, 111} Pode-se ainda calcular a “área de cobertura corrigida”, que fornece uma medida numérica da extensão da sobreposição do estudo primário entre as RS. Se as RS incluídas incluírem múltiplas comparações de intervenção, os autores da *overview* podem avaliar a quantidade de *overlap* do estudo primário separadamente para cada comparação. As informações sobre a extensão e a natureza da sobreposição de estudo primário devem ser claramente relatadas na *overview*, especialmente nos estudos que, por razões metodológicas ou logísticas, não conseguem evitar a contagem dupla dos dados do estudo primário.⁹⁹

Segundo Choi e Kang (2023),¹⁰² as RS constituem a unidade fundamental de análise para uma *overview* e portanto, são sua base. A partir desta perspectiva, segundo os autores, as *overviews* podem ser consideradas, na figura da pirâmide da evidência, como o estudo de mais alto nível no corpo da literatura biomédica. A FIGURA 9 ilustra a proposta de inclusão das *overviews* no contexto da pirâmide da evidência científica.

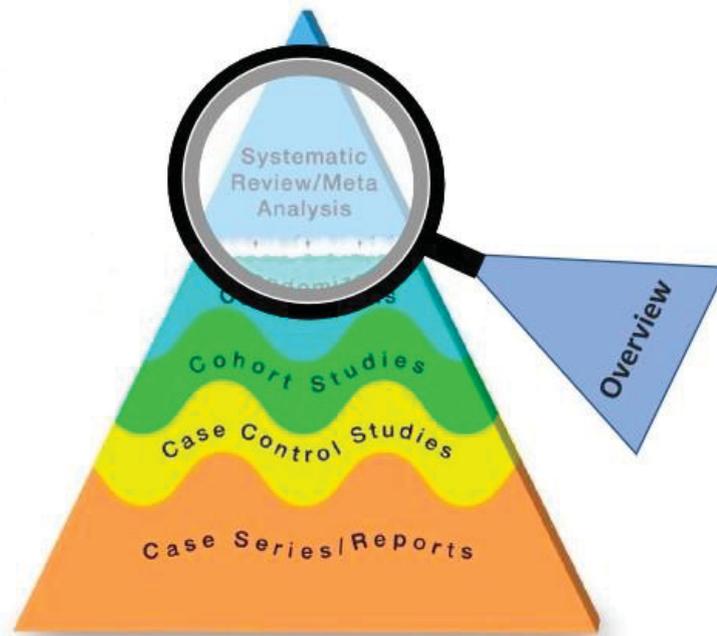
FIGURA 9 – HIERARQUIA DOS MÉTODOS DE SÍNTESE DE EVIDÊNCIA COM INCLUSÃO DA OVERVIEW



FONTE: Choi (2023).¹⁰²

No entanto, seguindo os mesmos fundamentos que embasaram Murad *et al.* (2016)⁶⁷ na modificação da figura da pirâmide da evidência, que considerou a RS uma lupa com a qual é possível analisar detalhes de um conjunto de estudos com características semelhantes, propõe-se a FIGURA 10 como uma sugestão para a inclusão deste tipo de estudo na figura da pirâmide da evidência científica.

FIGURA 10 – SUGESTÃO DE MODELO PARA A PIRÂMIDE DA EVIDÊNCIA: OVERVIEW COMO UMALENTE PARA REVISÃO SISTEMÁTICA/META-ANÁLISE



FONTE: Modificada de Murad (2016).⁶⁷

3.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

Não obstante as vantagens e os benefícios dos estudos de sumarização na otimização da prática baseada em evidências, inúmeros trabalhos têm mostrado deficiências metodológicas e de reporte importantes.^{28, 113-117} Tais deficiências comprometem a reprodutibilidade de novas pesquisa e induz recomendações tendenciosas e não condizentes com as melhores condutas. Entidades no mundo todo, incluindo a *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) nos Estados Unidos, o NICE e a *Cochrane* no Reino Unido, o JBI na Austrália e a rede EQUATOR (*Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*) têm se dedicado à produção de Guias e Normas para condução e reporte de desses estudos.^{101, 118} Assim, diferentes ferramentas foram elaborados com a finalidade de avaliar a qualidade metodológica^{119, 120} e de reporte¹²¹⁻¹²³ de RS.

3.3.1 Avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas

Qualidade metodológica pode ser definida como a confiança que o delineamento e a condução de um estudo, bem com a análise dos resultados, minimizam ou evitam vieses.^{124, 125} A qualidade de uma RS e, portanto, seu valor, depende até que ponto os métodos científicos da síntese foram usados para minimizar o risco de erro e viés. Assim, recomenda-se que a avaliação da qualidade do estudo seja feita antes que os resultados sejam implementados na prática clínica.¹²⁵

Algumas ferramentas foram elaboradas para avaliação da qualidade metodológica de RS.¹²⁶ Os *checklists* da *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP *Systematic Review Checklist*),¹²⁷ do *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN),¹²⁸ da JBI,¹²⁹ do NICE e da *Care Excellence Decision Support Unit* (NICE-DSU),¹³⁰ a ferramenta *Risk of Bias in Systematic Review* (ROBIS) para avaliação do risco de viés em RS da *Cochrane*¹²⁰ e *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews - 2* (AMSTAR-2)¹¹⁹ são algumas ferramentas direcionadas para a avaliação metodológica de RS. Dentre elas, o AMSTAR-2 é o mais comumente usado e o ROBIS é o mais frequentemente recomendado.¹²⁶

A ferramenta AMSTAR-2 teve sua primeira versão publicada em 2007¹³¹ e foi projetada para ser um instrumento de avaliação crítica metodológica de RS de

ECR, com o intuito de auxiliar profissionais da saúde e gestores políticos na tomada de decisão. A ferramenta contém 11 itens, com pontuação máxima de 11 pontos. O AMSTAR foi construído a partir da combinação da *Overview Quality Assessment Questionnaire* (OQAQ),¹³² de um *checklist* criado por Sacks *et al.* (1987)¹³³ e de outros itens adicionais que os autores julgaram importantes para avaliação metodológica de RS (restrição do idioma de publicação como critério de seleção dos estudos, viés de publicação e origem da publicação).¹³¹

Contudo, algumas limitações, especialmente a impossibilidade de avaliação de estudo de intervenção não randomizado (EINR),¹³⁴ conduziram a reformulação da ferramenta em 2017.¹¹⁹ O AMSTAR-2 constitui um instrumento de avaliação metodológica de RS de ECR e EINR, amplamente utilizado para diferentes tipos de intervenções em saúde.¹³⁵⁻¹³⁹ Contém ao todo 16 domínios, 7 categorizados como “críticos” e 9 como “não críticos”. Os domínios que verificam o uso de técnicas satisfatórias para avaliar o risco de viés (domínio 9) e uso de métodos apropriados para combinação estatística dos resultados, caso feita MA (domínio 11), contemplam opções para ECR e EINR. A descrição dos domínios dessa ferramenta estão especificadas no QUADRO 1.

Para definição das respostas, o AMSTAR-2 tem orientações específicas que detalham aspectos intrínsecos de cada domínio.¹¹⁹ Por exemplo, para o domínio 2 (O relatório contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justifica quaisquer desvios significativos do protocolo?), a resposta é “parcialmente sim” se os autores declaram que a RS tem um protocolo, no qual inclui todos os seguintes itens: (1) perguntas da pesquisa; (2) estratégia de busca (ou palavras chave); (3) critérios de inclusão/exclusão; e (4) avaliação do risco de viés. Para resposta “sim” neste domínio, o protocolo da RS deve ser registrado, contemplar todos os itens descritos para a resposta “parcialmente sim”, além de todos os seguintes itens: (1) plano de MA/síntese, se apropriado; (2) plano para investigar as causas da heterogeneidade; e (3) justificativa para quaisquer desvios do protocolo. Assim, para os domínios que têm como resposta a opção “parcialmente sim”, a resposta “sim” só será de fato alcançada se a RS deve contemplar todas as exigências para a resposta “parcialmente sim” além daquelas requeridas para a resposta “sim”.¹¹⁹

QUADRO 1 – DESCRIÇÃO DOS DOMÍNIOS DO AMSTAR-2.

Descrição do domínio	(continua)	Respostas possíveis	Classificação do domínio
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?		Sim Não	NÃO CRÍTICO
2. O relatório contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justifica quaisquer desvios significativos do protocolo?		Sim Parcialmente sim Não	CRÍTICO
3. Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos dos estudos para inclusão na revisão?		Sim Não	NÃO CRÍTICO
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?		Sim Parcialmente sim Não	CRÍTICO
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?		Sim Não	NÃO CRÍTICO
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?		Sim Não	NÃO CRÍTICO
7. Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?		Sim Parcialmente sim Não	CRÍTICO
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes?		Sim Parcialmente sim Não	NÃO CRÍTICO
9. a Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o RoB nos estudos individuais que foram incluídos na revisão (ECR)?		Sim Parcialmente sim Não Incluiu somente EINR	CRÍTICO
9. b Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o RoB nos estudos individuais que foram incluídos na revisão (EINR)?		Sim Parcialmente sim Não Incluiu somente ECR	
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?		Sim Não	NÃO CRÍTICO
11a. Se a MA foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados (ECR)?		Sim Não Nenhuma MA realizada Incluiu somente EINR	CRÍTICO
11b. Se a MA foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados (EINR)?		Sim Não Nenhuma MA realizada Incluiu somente ECR	
12. Se a MA foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do RoB em estudos individuais sobre os resultados da MA ou outra síntese de evidências?		Sim Não Nenhuma MA realizada	NÃO CRÍTICO
13. Os autores da revisão consideraram o RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?		Sim Não	CRÍTICO
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão sobre qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?		Sim Não	NÃO CRÍTICO

Descrição do domínio (conclusão)	Respostas possíveis	Classificação do domínio
15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Sim Não Nenhuma MA realizada	CRÍTICO
16. Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?	Sim Não	NÃO CRÍTICO

LEGENDA: ECR: ensaio clínico randomizado; EINR: estudos de intervenções não randomizadas; MA: meta-análise; PICO: população, intervenção, controle, *outcomes* (resultados); RoB: risco de viés.

FONTE: Adaptado de Shea (2017).¹¹⁹

Na versão original desta ferramenta,¹³¹ a avaliação da qualidade metodológica era dada pela pontuação dos domínios, cuja somatória levava a uma pontuação máxima de 11 pontos. Já no AMSTAR-2 a avaliação da RS não se dá por meio da geração de uma pontuação.¹¹⁹ Ao contrário, a classificação da confiança geral nos resultados da RS pode ser “alta”, “moderada”, “baixa” e “criticamente baixa”, e se dá com base na presença ou ausência (fraqueza/falha) destes domínios (QUADRO 2).

QUADRO 2 – CLASSIFICAÇÃO E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DE REVISÕES SISTEMÁTICAS PELO AMSTAR-2.

Classificação	Domínios do AMSTAR-2	Interpretação
ALTA	Nenhuma ou uma fraqueza no domínio não crítico	A revisão sistemática fornece uma avaliação precisa e resumo abrangente dos resultados dos estudos disponíveis que abordam o questão de interesse.
MODERADA	Mais do que uma fraqueza não crítica ¹	A revisão sistemática tem mais de uma fraqueza, mas sem falhas críticas. Pode fornecer um resumo preciso dos resultados dos os estudos disponíveis que foram incluídos na revisão.
BAIXA	Uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas	A revisão sistemática tem uma falha crítica e pode não fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse.
CRITICAMENTE BAIXA	Mais de uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas	A revisão sistemática tem mais de uma falha crítica e não deve ser confiada para fornecer uma avaliação precisa e um resumo abrangente dos estudos disponíveis.

NOTA: 1. Múltiplas fraquezas não críticas podem diminuir a confiança na revisão e pode ser apropriado mover a avaliação geral de confiança de moderada para baixa.

FONTE: Adaptado de Shea (2017).¹¹⁹

Há ainda outra versão da ferramenta AMSTAR, o AMSTAR-R,¹⁴⁰ a qual foi proposta por outro grupo de pesquisadores em 2010. Os autores incluíram 44 subitens no *checklist* da primeira versão, alcançando a pontuação máxima de 44 pontos.¹⁴⁰ Embora essa ferramenta tem mostrado equivalência de qualidade à

versão original,¹⁴¹ tem sido apontada como a versão menos utilizada por pesquisadores.^{134, 142}

O ROBIS constitui uma ferramenta de avaliação do risco de viés em RS, que é dividida em três etapas distintas.¹²⁰ A primeira etapa é opcional e destina-se a avaliação da aplicabilidade e da questão de pesquisa de interesse. A segunda etapa é constituída de 20 itens, divididos em quatro domínios principais: critérios de elegibilidade do estudo, identificação e seleção de estudos, coleta de dados e avaliação crítica de cada estudo, síntese e resultados do estudo. A finalidade desta etapa é identificar em quais áreas da RS pode haver viés. O risco potencial de viés associado com cada domínio é avaliado como “baixo”, “alto” ou “incerto”. Por fim, na terceira etapa é avaliado de forma geral se a RS está sob o risco de viés. A ferramenta ROBIS tem uma ampla aplicação e destina-se a avaliar revisões contemplando eficácia, acurácia de teste diagnóstico, prognóstico e etiologia.¹²⁰

3.3.2 Avaliação da qualidade de reporte de revisões sistemáticas

A preocupação com a qualidade do reporte de RS tem sido um tema antigo dentro da comunidade científica.^{115, 143} Isso porque há décadas verifica-se um crescimento importante na quantidade deste tipo de publicação,^{19, 39, 143} cujas informações são utilizadas em decisões clínicas e relacionadas a políticas públicas. A omissão de algumas informações ou o reporte insuficiente de RS, pode refletir na má qualidade da condução do estudo,¹⁴⁴ que compromete a aplicabilidade dos seus resultados. Essas deficiências prejudicam seriamente o valor e a utilidade das pesquisas e desperdiçam os escassos recursos de investimento em pesquisa.³⁵

A rede EQUATOR constitui uma iniciativa internacional que busca melhorar a confiabilidade das pesquisas em saúde, por meio do incentivo no uso de recomendações que orientam o reporte transparente e preciso dos resultados de diferentes tipos de estudo.¹¹⁸ A plataforma disponibiliza diretrizes com orientações específicas para o reporte de ECR, estudos observacionais, relatos de caso, estudos de diagnóstico/prognóstico, avaliações econômicas, estudos pré-clínicos em animais e RS. O foco principal da rede EQUATOR é a divulgação dos princípios básicos de reporte das pesquisas e promover boas práticas para a ampla implementação das diretrizes de reporte.¹⁴⁴

Em 1999 um grupo internacional desenvolveu um guia denominado declaração de *QUality Of Reporting Of Meta-analyses* (QUORUM), com orientações para o reporte de MA de ECR.¹⁴⁵ Em 2009, realizou-se uma revisão deste guia, renomeada de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA).¹⁴⁶ A ferramenta PRISMA, inicialmente elaborada para RS e MA pareada, foi desenvolvida com a finalidade de aumentar a transparência e reprodutibilidade destes estudos. As inovações na metodologia e terminologia das RS exigiram a atualização desta ferramenta, que se deu com a publicação do PRISMA 2020.¹²² Os avanços tecnológicos permitiram o uso de processamento de linguagem natural e aprendizado de máquina (*machine learning*) para identificar evidências relevantes, novos métodos foram propostos para sintetizar e apresentar os resultados quando a MA não é possível e novos métodos foram desenvolvidos para avaliar o risco de viés nos resultados dos estudos incluídos.¹²²

O PRISMA 2020 substitui a versão de 2009 e inclui orientações para o relato que refletem estes avanços, principalmente no que tange aos métodos para identificar, selecionar, avaliar e sintetizar estudos. O instrumento foi elaborado para reporte de RS de estudos que avaliam os efeitos de intervenções em saúde, sem levar em conta o delineamento dos estudos incluídos.¹²² Os itens do *checklist* do PRISMA 2020 são aplicáveis para publicações de RS que avaliam outras intervenções (como intervenções sociais ou educacionais) e muitos itens são aplicáveis também a RS de avaliação de etiologia, prevalência ou prognóstico, além da avaliação de intervenções.^{147, 148} Houve também mudança na estrutura e no fluxograma que descreve o processo da RS, com maior detalhamento na descrição da seleção pela busca manual e previsão do uso de ferramentas de automação para seleção dos estudos.^{122, 147}

Extensões da declaração PRISMA foram desenvolvidas para orientar o relato de diferentes tipos de RS, tal como RS com foco em equidade em saúde (PRISMA-E),¹⁴⁹ RS com MA em rede (PRISMA-NMA),¹²¹ RS com MA de dados individuais (PRISMA-IPD),¹⁵⁰ RS de eventos adversos (PRISMA-HARMS),¹⁵¹ RS de estudos de acurácia de testes diagnósticos (PRISMA-DTA)¹⁵² e revisões de escopo (PRISMA-ScR).¹²³ Mais recentemente foram publicadas extensões que orientam o relato de RS sobre intervenções relativas a acupuntura (PRISMA-A)¹⁵³ e estudos de ecologia e biologia evolutiva (PRISMA-EcoEvo).¹⁵⁴ Encontram-se ainda em desenvolvimento outras extensões, incluindo a extensão para relato de RS de

estudos de intervenções em crianças (PRISMA-C) e RS de estudos de avaliação de instrumentos de medida em saúde (PRISMA-COSMIN).¹⁵⁵

Em agosto de 2022 a rede EQUATOR publicou a declaração *Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews* (PRIOR),¹⁵⁶ diretriz que orienta o reporte de *overviews* que avaliam intervenções na área da saúde. O PRIOR não foi considerado pelos autores uma extensão do PRISMA, visto que futuras extensões deste documento provavelmente serão necessárias para responder a diferentes tipos de perguntas no contexto das *overviews* (como avaliação de resultados qualitativo, prognóstico, precisão diagnóstica).¹⁵⁶

A extensão PRISMA-NMA fornece orientação para o reporte de RS com NMA, contemplando cinco itens adicionais relacionados especificamente para este tipo de estudo: (S1) nos métodos, apresenta uma descrição dos métodos usados para explorar a geometria da rede de tratamento e possíveis vieses relacionados a ela; (S2) nos métodos, apresenta uma descrição dos métodos estatísticos usados para avaliar a concordância das evidências diretas e indiretas na rede de tratamento (inconsistência); (S3) nos resultados, apresenta um diagrama (ou gráfico) de rede dos estudos incluídos para permitir a visualização da geometria da rede de tratamento; (S4) nos resultados, apresenta uma breve visão geral das características da rede de tratamento, podendo incluir comentários sobre a abundância de ensaios e pacientes randomizados para as diferentes intervenções e comparações pareadas na rede, lacunas de evidências na rede e possíveis vieses refletidos pela estrutura da rede; (S5) nos resultados, apresenta uma descrição dos resultados das investigações de inconsistência.¹²¹

Além destes tópicos específicos para NMA, algumas orientações direcionadas foram também incorporadas em outros itens do *checklist* do PRISMA-NMA: na justificativa da RS deve contemplar o motivo pelo qual os autores optaram em realizar a RS de NMA; nos critérios de elegibilidade, descreve claramente os tratamentos elegíveis incluídos na rede de tratamento e observa se algum foi agrupado ou mesclado no mesmo nó (com a justificativa); na definição das medidas de resumo, descreve o uso de medidas resumidas adicionais avaliadas, como *rankings* de tratamento e valores de análise da superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA), bem como abordagens modificadas usadas para apresentar resultados resumidos de MA; nos métodos planejados de análise, incluir, mas não se limitar ao tratamento de ensaios multibraços, seleção da estrutura de

variância, seleção de distribuições anteriores em análises bayesianas e avaliação do modelo fit; em análises adicionais, incluir, entre outros, análises de sensibilidade ou subgrupo, análises de meta-regressão, formulações alternativas da rede de tratamento e uso de distribuições anteriores alternativas para análises Bayesianas (se aplicável); na síntese dos resultados, em redes maiores, os autores podem se concentrar em comparações versus um comparador específico (por exemplo, placebo ou tratamento padrão), com resultados completos apresentados em um apêndice. Tabelas de classificação e gráficos de floresta podem ser considerados para resumir as comparações pareadas. Se medidas resumidas adicionais foram exploradas (como *rankings* de tratamento), elas também devem ser apresentadas; nos resultados de análises adicionais, se fornece os resultados sobre as geometrias de rede alternativas estudadas e escolha alternativa de distribuições anteriores para análises bayesianas; nas limitações, comenta a validade dos pressupostos, como transitividade e consistência, e comenta sobre quaisquer preocupações em relação à geometria da rede (por exemplo, evitar certas comparações).¹²¹

Embora a finalidade da ferramenta é de orientar os autores quanto ao relato do estudo, muitas pesquisas têm utilizado a ferramenta do PRISMA-NMA para avaliar a qualidade do reporte deste estudos.^{28, 95, 157, 158} Em geral, estes estudos mostraram que, embora as orientações da ferramenta PRISMA-NMA são claras, há falhas importantes no relato de NMA, as quais podem comprometer e dificultar a utilização dos resultados destes estudos pelos tomadores de decisão em saúde.

Considerando o aumento expressivo de publicações do tipo *overview*, em 2022 foi publicada a declaração PRIOR, que orienta o reporte deste tipo de RS.¹⁵⁶ Da mesma forma que ocorre com a declaração PRISMA e suas extensões, o objetivo é também melhorar a transparência e a confiabilidade para aplicação dos resultados das pesquisas científicas pelos profissionais da saúde, pacientes, tomadores de decisão em saúde e formuladores de políticas públicas. Recentemente, Pamporis *et al.* (2023)¹⁵⁹ avaliaram as características de reporte e a adesão de *overviews* de intervenções da área cardiovascular aos itens do *checklist* da declaração PRIOR. Das 96 *overviews* avaliadas, apenas 25% relataram métodos para gerenciar *overlap*, 11% reportaram tratamento de dados discrepantes e 24% descreveram métodos para avaliação da qualidade ou do risco de viés dos estudos primários. Declarações de compartilhamento de dados ocorreu somente em 29% dos estudos, divulgação do financiamento em apenas 43% e registro de protocolo

em apenas 45% das *overviews*. Os autores concluíram que o reporte das *overviews* da área cardiovascular são em geral insuficientes.¹⁵⁹

3.3.3 Avaliação da confiança e graduação das evidências

A qualidade de um estudo fornece uma estimativa da probabilidade de que os resultados sejam a estimativa válida da verdade.¹²⁴ Uma RS combina resultados de diferentes estudos para responder uma mesma questão de pesquisa. Assim, é importante que a revisão informe qual é a certeza no conjunto desses diferentes estudos como um todo. Para RS, especialmente com MA, a qualidade da evidência reflete a extensão da confiança de que uma estimativa de efeito esteja correta.¹⁶⁰ No contexto de diretrizes clínicas e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), a avaliação da certeza da evidência informa a confiança de que os resultados e as estimativas de efeito apresentados nos estudos são adequados para dar suporte a uma recomendação clínica, seja ela a favor ou contra a intervenção.^{160,}
161

O *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) é um método de avaliação da qualidade das evidências e da força das recomendações,¹⁶² utilizado amplamente por diretrizes clínicas, pesquisas de avaliação da qualidade de RS e organizações especializadas na elaboração de RS e protocolos clínicos. Na abordagem GRADE, a força de uma recomendação reflete até que ponto pode-se ter certeza de que conjunto dos efeitos desejáveis de uma estratégia superam conjunto dos efeitos indesejáveis.^{162, 163} Essa avaliação descreve o equilíbrio de resultados de interesse desejáveis e indesejáveis entre estratégias alternativas a partir de quatro domínios: estimativas de efeito para resultados de interesse desejáveis e indesejáveis, confiança nas estimativas de efeito, estimativas de valores e preferências e uso de recursos. O julgamento baseia-se na integração desses fatores para definir se a recomendação é forte ou fraca e a favor ou contra uma intervenção.¹⁶³

No sistema GRADE, o nível da certeza da evidência é classificado em alto, moderado, baixo e muito baixo e reflete o grau de confiança na estimativa dos efeitos apresentada. A classificação do nível de certeza da evidência é realizada para cada desfecho analisado utilizando o conjunto disponível de evidência¹⁶⁴. Nesta análise, as informações são organizadas em tabelas com um resumo sucinto,

transparente e informativo das descobertas que mostram a qualidade das evidências e a magnitude dos efeitos relativos e absolutos para cada desfecho avaliado, além de informações detalhadas sobre o motivo da classificação da qualidade da evidência.¹⁶⁵

Há, contudo, a limitação do sistema ser complexo e necessitar de treinamento prévio dos avaliadores, além de exigir conhecimento robusto em epidemiologia clínica.¹⁶⁶ Embora tenha uma forma lógica e estruturada da avaliação da evidência e desenvolvimento de recomendações, a abordagem depende do julgamento qualitativo do avaliador, sendo esta uma crítica comum ao sistema.¹⁶⁷ Apesar desse grau de subjetividade, o instrumento é reproduzível, apresentado boas taxas de concordância.^{168, 169}

3.4 EVIDÊNCIA SOBRE ANTITROMBÓTICOS E PRÁTICA CLÍNICA

As doenças cardiovasculares, incluindo a cardiopatia isquêmica e acidente vascular cerebral (AVC), compreendem as principais causas de mortes no mundo, responsáveis por 16% e 11% da mortalidade mundial, respectivamente.¹⁷⁰ Nas últimas duas décadas, a expectativa de vida global aumentou em aproximadamente 6 anos, contribuindo para o aumento da incidência e prevalência das doenças cardiovasculares.¹⁷¹ Estimativas da *Global Burden of Disease Study 2019*,¹⁷² mostrou que a prevalência das doenças cardiovasculares dobrou de 271 milhões em 1990 para 523 milhões em 2019 e o número de mortes aumentou de 12,1 milhões em 1990 para 18,6 milhões em 2019.¹⁷³ No Brasil, a prevalência de doenças cardiovasculares aumento 26,8% nas últimas três décadas sendo responsáveis por aproximadamente 400.000 mortes em 2019.¹⁷⁴

A cardiopatia isquêmica ocorre devido a um inadequado balanço entre oferta e consumo de oxigênio pelo miocárdio. É causada por situações de diminuída oferta de oxigênio (aterosclerose, trombose e espasmo coronarianos) ou de excessivo consumo de oxigênio (hipertrofia miocárdica, tireotoxicose).^{175, 176} A causa predominante é aterosclerose coronariana,^{177, 178} associada ou não à trombose. Por isso, a cardiopatia delas decorrente é referida como doença arterial coronariana (DAC). Na prática médica, cardiopatia isquêmica é sinônimo de DAC.¹⁷⁶ A oclusão trombótica das coronárias na DAC pode ocasionar o desenvolvimento de diferentes síndromes cardiológicas, incluindo síndromes coronarianas agudas, insuficiência

cardíaca, arritmias, síncope, choque cardiogênico e morte súbita. Assim como ocorre na cardiopatia isquêmica, a aterosclerose de pequenas e grandes artérias cerebrais responde pela maioria dos AVC, hemorrágico ou isquêmico. Cerca de 20% dos AVC são devidos a êmbolos cardiogênicos, mais comumente associados à FA intermitente.¹⁷⁹

A FA é a arritmia cardíaca sustentada mais frequente, que está associada a um aumento de cinco vezes no risco de evento tromboembólico, incluindo AVC.¹⁸⁰ É definida como uma taquiarritmia supraventricular com ativação elétrica atrial descoordenada e, conseqüentemente, contração atrial ineficaz.^{6, 181} A prevalência global da FA aumentou substancialmente nas últimas três décadas, atingindo aproximadamente 60 milhões de pessoas,¹⁸¹ com projeções de aumento em mais de 60% na carga absoluta em 2050.¹⁸² A prevalência da FA é de 1% a 2% na população em geral¹⁰ e aumenta significativamente com a idade (< 1,0% até 50 anos, 4% aos 65 anos, e 12% aos 80 anos ou mais).^{10, 183} A incidência e as conseqüências clínicas desta condição são em grande parte devido aos fatores de risco que podem ser modificados por mudanças no estilo de vida,¹⁸¹ incluindo elevação da pressão arterial sistólica, aumento do índice de massa corpórea, uso de álcool, tabagismo, dieta rica em sódio e exposição ao chumbo.¹⁸⁴

Dentre as tecnologias de saúde disponíveis para tratamento de doenças cardiovasculares, os medicamentos têm demonstrado, ao longo das últimas décadas, grande impacto na redução de morbidade e mortalidade cardiovascular, seja no contexto da prevenção primária ou secundária.¹⁸⁵⁻¹⁹¹ Os AA, incluindo anticoagulantes e antiagregantes plaquetários, para diferentes condições cardiovasculares e procedimentos cirúrgicos cardíacos, mostrou eficácia por meio de inúmeros ECR, os quais foram compilados em diferentes RS, com^{192, 193} ou sem MA^{194, 195}, incluindo NMA^{4, 196, 197}. O QUADRO 3 descreve a classificação dos AA e seus respectivos mecanismos de ação farmacológica.

QUADRO 3 - CLASSIFICAÇÃO E MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTITROMBÓTICOS.

Grupo	Representantes	Mecanismo de ação
ANTAGONISTAS DA VITAMINA K	acenocumarol, fencoprumona, varfarina	Antagonismo da regeneração de vitamina K, indispensável para ativação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X
ANTIPLAQUETÁRIOS	ácido acetilsalicílico	Inibição da síntese de tromboxano
	clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ticlopidina	Inibição de receptores plaquetários de adenosina e outros nucleotídeos, denominados P2Y12
	dipiridamol	Inibição de fosfodiesterase, aumentado AMP cíclico
ANTIPLAQUETÁRIOS INTRAVENOSOS	abciximabe, epifitibatida, tirofibana	Inibição de receptores IIb-IIIa plaquetários
ANTAGONISTAS DA TROMBINA	argatrobana, bivalirudina, dabigatrana	Inibição do fator II
HEPARINA E HEPARINAS DE BAIXO PESO MOLECULAR	heparina, enoxaparina, dalteparina	Ativação de antitrombina III, inativando fatores de coagulação XIIa, XIa, Xa, IXa e trombina (fator II)
INIBIDORES DO FATOR Xa DE USO ORAL	apixabana, edoxabana, rivaroxabana	Inibição do fator Xa
INIBIDORES DO FATOR Xa DE USO INTRAVENOSO	Fondaparinux sódico	Inibição do fator Xa
TROMBOLÍTICOS	alteplase (rt-PA), estreptoquinase, reteplase, tenecteplase	É o próprio ativador de plasminogênio Ativa plasminogênio Assemelhados a alteplase

FONTE: Modificado de Fuchs (2017).¹⁹⁸

Algumas *overviews* avaliaram de forma ampla RS de AA no tratamento e profilaxia de doenças cardiovasculares.²⁹⁻³⁴ Contudo, verifica-se limitações importantes nestes estudos, que dificultam a análise mais profunda para a melhor tomada de decisão. A maioria deles se concentra em uma única doença cardiovascular^{30, 31, 33, 34} e incluiu apenas MA pareadas de ECR^{29, 30, 33, 34} ou restringiu a revisão por período de publicação,^{30, 32, 33} ou idioma dos artigos.³⁰⁻³³ Uma *overview* que incluiu apenas 4 NMA avaliou a qualidade metodológica dos estudos pela ferramenta do AMSTAR-2, mostrando fraqueza em apenas um domínio crítico em um estudo.³² Apenas Cohen *et al.* (2019) avaliou o nível de evidência das NMA no tromboembolismo venoso pelo GRADE.³³ Ademais, apenas uma *overview* declarou ausência de conflito de interesse²⁹ e três foram financiadas pela indústria farmacêutica.^{30, 33, 34}

Uma *Overview* que avaliou as evidências de eficácia e segurança dos DOAC para tromboembolismo venoso e FA não valvar mostrou que existem diferenças importantes entre os agentes, e que, portanto, não podem ser considerados como uma classe homogênea.³² A apixabana mostrou menor risco de sangramento nas quatro RS avaliadas. Em relação à eficácia, em apenas uma RS de estudos

observacionais a rivaroxabana mostrou-se mais efetiva que os demais agentes para prevenção de AVC isquêmico. Nas demais RS não houve diferença entre os agentes, para os outros desfechos de eficácia. O estudo foi publicado em 2019 e contemplou somente trabalhos publicados nos últimos três anos. Incluiu apenas quatro RS, e destas, três são de estudos observacionais que avaliaram o uso de DOAC em FA não valvar e uma RS com NMA no tromboembolismo venoso. Outra *overview* que avaliou quatro NMA, cuja comparação da eficácia e segurança foi realizada entre os DOAC e varfarina em pacientes com FA, mostrou não inferioridade destes agentes frente à varfarina.²⁹ Os autores apontaram que a falta de padronização dos estudos quanto aos aspectos metodológicos dificultou a análise e a comparação entre eles. Este estudo foi publicado em 2013 e limitou sua busca para as publicações realizadas nos últimos três meses.

Diretrizes neste contexto têm apontado os DOAC como primeira escolha para tratamento do tromboembolismo venoso em pacientes sem câncer e FA não valvar.^{7, 14, 199, 200} Estas recomendações conduziram a mudanças importantes no padrão de prescrição desta classe de medicamentos no mundo.²⁰¹ Análise feita a partir de dados do *Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF)*, mostrou que de 2011 a 2016, houve um aumento de prescrição de DOAC na Ásia (de 29,2% para 60,8%), na Europa (de 53,4% para 75,8%), na América do Norte (de 49,0% para 73,9%) e na América Latina (de 55,7% para 71,1%). Ao mesmo tempo, houve diminuição no uso dos VKA em todas as regiões: na Ásia de 26,0% para 9,8%, na Europa de 35,5% para 16,8%, na América do Norte de 28,9% para 12,1% e na América Latina de 32,4% para 17,8%.²⁰¹

No cenário brasileiro, as diretrizes atuais consideram a varfarina altamente eficaz na prevenção de fenômenos tromboembólicos em FA, com redução de 64% do risco nos pacientes adequadamente tratados.^{202, 203} Porém, apontam que pelo menos metade dos pacientes não são adequadamente tratados, por motivos que variam desde a dificuldade de controle frequente de RNI até alto risco de sangramento. Além disso, pacientes em uso de varfarina nem sempre se encontram na faixa terapêutica adequada (em geral RNI entre 2 e 3), por ocorrência de interação medicamentosa (principalmente com agentes antimicrobianos e anti-inflamatórios), interação com alimentos, uso irregular do medicamento, intercorrências clínicas agudas, entre outros. Assim, os DOAC apresentam

vantagens quanto à melhoria em relação ao controle da anticoagulação, já que estes não requerem monitoração da RNI, têm pouca interação com medicamentos e alimentos e eficácia similar, possibilitando aumentar a aderência ao tratamento e o número de pacientes tratados.^{202, 203} Contudo, a avaliação farmacológico-clínica é crucial para identificar agentes preferenciais nas diversas condições abordadas.¹⁹⁸

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) tem analisado desde 2015 pedidos de inclusão de AA para tratamento de doenças cardiovasculares no Sistema Único de Saúde (SUS). Para FA, a solicitação foi negada para rivaroxabana e apixabana, dada a ausência de evidências estatisticamente significativas em relação à prevenção de AVC isquêmico.²⁰⁴ Vantagens oferecidas pelos novos anticoagulantes incluem a conveniência de não necessitar de testagem rotineira da coagulação (RNI) e a ausência de interações com alimentos. Dentre as desvantagens, além de seus maiores custos, destacam-se a impossibilidade de uso em pacientes com insuficiência renal grave, o uso em duas doses diárias, a impossibilidade de controlar seu efeito por testes laboratoriais e a ausência de antídoto facilmente disponível. Em relação à dabigatrana, a justificativa da negativa do pedido de inclusão foram os efeitos gastrointestinais, que impossibilitam o seu uso em uma parcela dos pacientes. Mais recentemente, a CONITEC também avaliou dois pedidos do laboratório Boehringer de incorporação do etexilato de dabigatrana para a prevenção do AVC em pacientes com FA não valvar que não conseguem permanecer na faixa terapêutica de RNI com varfarina. Ambas solicitações, de 2018 e 2019, foram negadas pela CONITEC.^{205, 206}

Considerando as mudanças globais nos padrões de prescrições de AA, a pressão para incorporação dos DOAC no SUS e a carência de conhecimento amplo sobre a qualidade das evidências geradas sobre AA, novos estudos que tragam informações adicionais para subsidiar a tomada de decisões são relevantes no atual contexto.

4 MÉTODOS

Uma revisão sistemática de revisões sistemáticas com MA em rede (ou seja, uma *overview*) foi realizada seguindo a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), *Joanna Briggs Institute* e as recomendações Cochrane^{60, 122, 207}. Este estudo foi registrado no PROSPERO (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020166468).

4.1 BUSCA E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

As NMA comparando terapias antitrombóticas foram pesquisadas sistematicamente no PubMed e Scopus, sem limite de data ou idioma (primeira busca foi feita em janeiro de 2020 e atualizada em março de 2022). Adicionalmente foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos e na literatura cinza (Google e Google Acadêmico). As estratégias de busca completas encontram-se no APÊNDICE A.

Dois revisores realizaram de forma independente a triagem (leitura do título/resumo) e a avaliação do texto completo. A extração de dados e a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foram realizadas por um único revisor e verificadas por outro pesquisador treinado. Discrepâncias durante essas etapas foram discutidas com um terceiro autor.

Foram incluídas NMA comparando qualquer terapia antitrombótica (incluindo agentes antiplaquetários e anticoagulantes, independentemente do regime ou dosagem) para o tratamento ou profilaxia de cardiopatias e em procedimentos cirúrgicos cardíacos. Considerou-se qualquer tipo de rede (com *loops* abertos ou fechados) de ensaios experimentais, quase-experimentais ou observacionais que avaliaram pelo menos três ou mais tratamentos, comparados diretamente (*head-to-head*) ou contra placebo/sem controle, em pacientes adultos (> 18 anos; sem restrição de gênero, idade ou outras comorbidades). Para serem incluídos nas análises, os estudos deveriam ter relatado dados sobre a eficácia das intervenções (por exemplo, mortalidade total, mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral) ou resultados de segurança (por exemplo, sangramento, sangramento maior, sangramento menor, sangramento gastrointestinal). Protocolos de estudo, estudos que avaliaram agentes AA em condições não cardíacas e artigos

escritos em caracteres não romanos foram excluídos durante a triagem e na etapa de leitura do artigo na íntegra.

4.2 EXTRAÇÃO DOS DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Os dados foram coletados a partir de um formulário estruturado em planilhas no Microsoft Office Excel[®]. Foram coletados dados sobre: (a) características gerais dos estudos, como número de autores, países de afiliação, nome do periódico, ano de publicação, número de estudos incluídos, delineamento dos estudos incluídos, condições clínicas avaliadas, tipos de comparações farmacológicas; (b) métodos usados para a RS, como número de bancos de dados, descrição completa da estratégia de busca, buscas manuais e na literatura cinza, declaração de seguimento de recomendações de diretrizes (PRISMA, *Cochrane Collaboration*, ou outro), publicação prévia do protocolo do estudo, avaliação da qualidade metodológica e do risco viés (uso de ferramentas como a de avaliação do risco de viés da *Cochrane Collaboration*, ou outra), viés de publicação (como gráfico de funil, teste de Egger/Begg); (c) descrição de análises estatísticas (frequentista, Bayesiana), modelo estatístico (aleatório, fixo), análises adicionais (análises de subgrupo, sensibilidade ou meta-regressão), análises de inconsistência, *software* usado para cálculos; (d) reporte dos resultados, incluindo medidas de tamanho de efeito de MA diretas e indiretas, heterogeneidade, presença do diagrama de rede, descrição da geometria (tamanho dos nós, espessura das linhas, proporção de estudos por nós), presença de ranqueograma ou análise da superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA: *surface under the cumulative ranking curve*), graduação do nível de evidência (abordagem GRADE); (e) declaração de conflito de interesses e de financiamentos do estudo.

A qualidade do reporte do estudo foi avaliada por meio da adesão dos estudos aos itens previstos no *checklist* do PRISMA-NMA.¹²¹ Este *checklist* contém 32 itens, dos quais cinco são específicos para estudos de NMA. Os itens descritos corretamente no estudo receberam a pontuação igual a 1, enquanto os itens não descritos obtiveram pontuação zero.

Como não há nenhuma ferramenta específica para avaliar a qualidade metodológica de RS de NMA, a qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio da ferramenta AMSTAR-2,¹¹⁹ a qual permite a avaliação de RS de ECR e de

EINR. Esta ferramenta contém 16 domínios para os quais são fornecidas as respostas 'sim', 'parcial sim', 'não' e 'não se aplica'. Por meio dessa ferramenta, a classificação da qualidade metodológica do estudo é baseada nos pontos fracos dos domínios críticos, que leva a classificação do estudo em 'alta', 'moderada', 'baixa' e 'criticamente baixa'. A avaliação da qualidade dos artigos, pelas ferramentas do PRISMA-NMA e AMSTAR-2, foi realizada por um pesquisador treinado e verificada por outro de forma independente. As divergências nas avaliações foram discutidas com um terceiro pesquisador.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

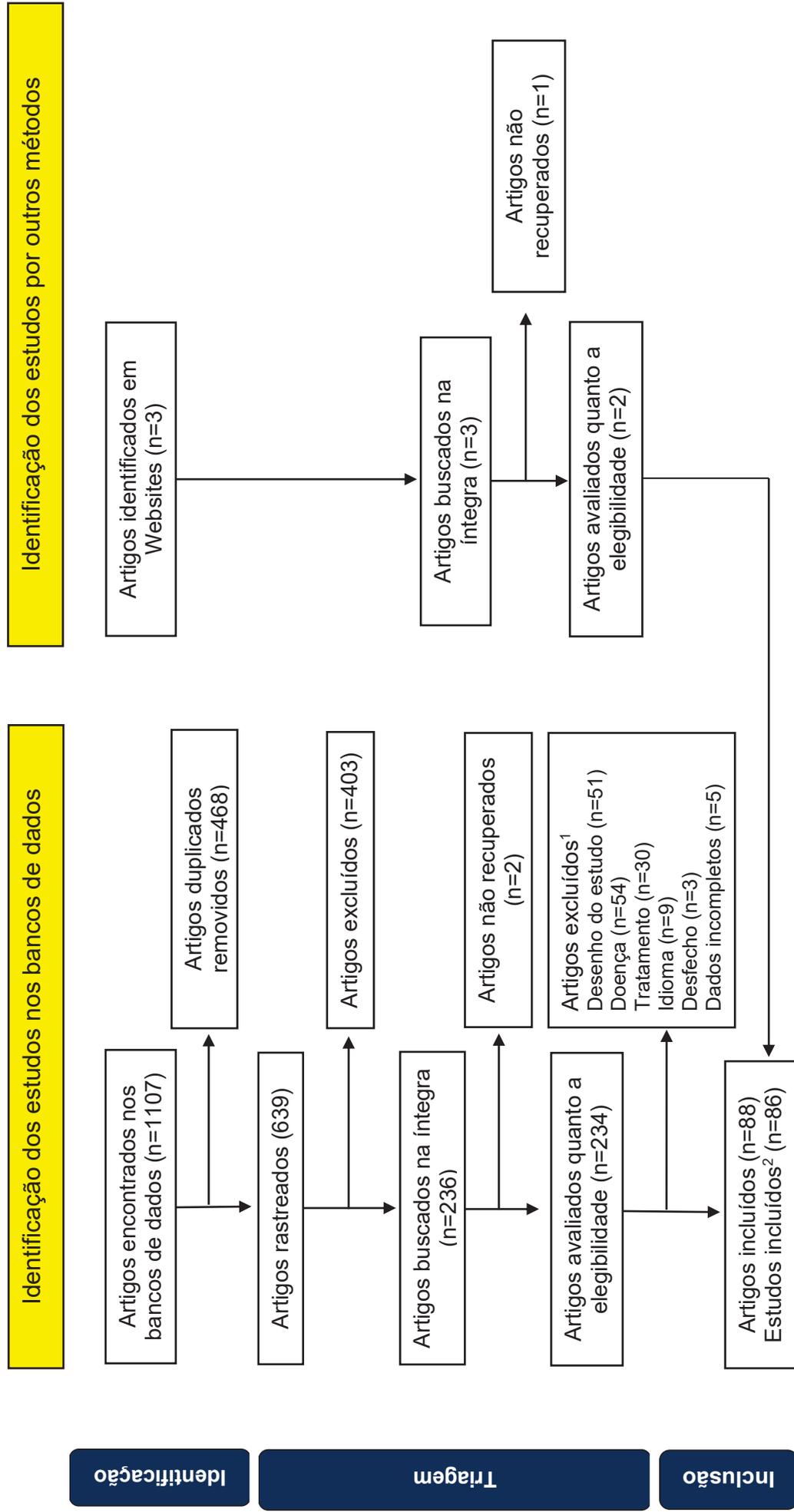
Para todas as variáveis foi realizada a análise estatística descritiva. A normalidade variável foi avaliada com os testes Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk e reavaliada por meio de inspeção visual de histogramas/gráficos normais Q-Q. Para as variáveis contínuas com distribuição não normal, os resultados foram descritos como mediana e intervalo interquartil (IQR Q1–Q3) e para as variáveis contínuas com distribuição não-normal, os resultados foram descritos como média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram reportadas em frequências absolutas e relativas. Todas as análises foram realizadas no IBM SPSS Statistics v. 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp.).

5 RESULTADOS

Um total de 639 registros foram recuperados dos bancos de dados eletrônicos após a remoção das duplicatas. Durante o processo de triagem, 234 artigos foram incluídos na análise de texto completo, dos quais 86 estudos (60 da primeira busca e 26 na segunda) foram considerados elegíveis para extração e análise de dados (FIGURA 11). As listas dos estudos incluídos e excluídos estão descritas no APÊNDICE B e C, respectivamente.

As características descritivas das 86 revisões sistemáticas com NMA incluídas neste estudo são apresentadas na TABELA 1. As NMA foram publicadas entre 2007 e 2022, com mediana de 2017 (FIQ 2016-2020). Os estudos foram conduzidos por autores de 23 países diferentes e a colaboração internacional entre autores de diferentes países representou um pouco menos da metade (n=38, 44,2%) dos estudos incluídos. A FA foi a condição clínica mais avaliada nas NMA (n=28, 32,6%), seguida da FA não valvar (n=20, 23,3%) e síndromes coronarianas agudas (n=15, 17,4%). Em 33 (38,4%) NMA a avaliação do uso de AA foi em procedimentos cirúrgicos cardíacos, sendo a intervenção coronária percutânea (angioplastia) o principal procedimento avaliado (n=21, 63,6%). O registro prévio ou a disponibilização de protocolo foi informado por apenas 24 estudos (27,9%). No entanto, a maioria dos autores (n=64 estudos (74,4%) declarou conformidade com as diretrizes do PRISMA para conduzir e reportar o estudo; destas, em 30 (46,8%) NMA os autores informam ter seguido a declaração do PRISMA de 2009, em 24 (37,5%) o PRISMA-NMA, em 3 (4,7%) o PRISMA de 2020, em 4 (6,3%) o PRISMA-P e 3 (4,7%) as recomendações do QUORUM. As recomendações da *Cochrane* foram seguidas por apenas 12 estudos (14,0%). O número mediano de bancos de dados usados nas RS foi 3 (FIQ 3–4), sendo PubMed/Medline (97,7%), Embase (74,4%) e *Cochrane Central Library* (58,1%) os mais frequentes. Três estudos não informaram as bases de dados nas quais a estratégia de busca foi realizada. Buscas manuais e na literatura cinza foram realizadas por 66,3% e 23,3% dos estudos, respectivamente. Cerca da metade das publicações (n=40, 46,5%) apresentou a estratégia de busca completa em pelo menos uma base de dados.

FIGURA 11 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE REVISÃO SISTEMÁTICA



NOTA: 1. Total de 148 artigos excluídos: Quatro estudos foram excluídos por dois motivos (Dois artigos foram excluídos pelos motivos de tratamento + doença e Dois artigos foram excluídos pelos motivos de delineamento do estudo + doença); 2. Dois estudos atualizaram seus resultados em artigos publicados posteriormente. O artigo mais recente foi considerado para extração de dados.
 FONTE: o autor (2023).

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DESCRITIVAS DAS META-ANÁLISES EM REDE SOBRE TERAPIA ANTITROMBÓTICA

Característica	(n = 86)
Ano de publicação, n (%)	
2021–22	13 (15,1)
2019–20	31 (36,1)
2016–18	24 (27,9)
2007–15	18 (20,9)
Colaboração internacional, n (%)	38 (44,2)
Países ¹ , n (%)	
China	24 (27,9)
Estados Unidos	22 (25,6)
Itália	6 (7,0)
Canadá	5 (5,8)
Taiwan	5 (5,8)
Reino Unido	5 (5,8)
Número de autores, n (%)	
2–5	22 (25,6)
6–10	49 (57,0)
11–15	10 (11,6)
16–20	5 (5,8)
Periódico ¹ , n (%)	
<i>Am J Cardiol</i>	7 (8,1)
<i>Thromb Haemost</i>	4 (4,7)
<i>BMJ</i>	3 (3,5)
<i>Cardiovasc Revasc Med</i>	3 (3,5)
<i>Catheter Cardiovasc Interv</i>	3 (3,5)
<i>Int J Cardiol</i>	3 (3,5)
Condições clínicas ¹ , n (%)	
Fibrilação atrial	28 (32,6)
Fibrilação atrial não valvar	20 (23,3)
Síndromes coronariana aguda	15 (17,4)
Comparações de intervenções antitrombóticas ¹ , n (%)	
apixabana vs rivaroxabana 10-20 mg	186 (3,1)
rivaroxaban vs varfarina	146 (2,4)
apixabana vs varfarina	142 (2,4)
dabigatrana 150 mg vs rivaroxabana 10–20 mg	106 (1,8)
apixabana vs dabigatrana 150 mg	104 (1,7)
Estudos com registro prévio (PROSPERO ou outro), n (%)	24 (27,9)
Segue a declaração PRISMA, n (%)	64 (74,4)
Segue as recomendações <i>Cochrane</i> , n (%)	12 (14,0)
Usa a abordagem GRADE, n (%)	10 (11,6)
Número de base de dados, mediana (FIQ) ^b	3,0 (3–4)
Número de estudos incluídos, mediana (FIQ)	14,0 (5–21)
Número de pacientes incluídos, mediana (FIQ)	48,982,0 (11,850,0–89,434,5)
Fornecer estratégia de busca completa, n (%)	40 (46,5)
Pesquisa manual, n (%)	57 (66,3)
Pesquisa na literatura cinza, n (%)	20 (23,3)
Avaliação da qualidade dos estudos, n (%)	70 (81,4)
Avaliação do viés de publicação dos estudos, n (%)	35 (40,7)
Exclusão de estudos de baixa qualidade, n (%)	3 (3,5)
Fornecer material suplementar, n (%)	77 (89,5)
Fornecer dados brutos, n (%)	5 (5,8)
Reporta conflito de interesse, n (%)	
Ausência de conflito	50 (58,1)
Presença de conflito	33 (38,4)
Não menciona	3 (3,5)
Reporta financiamento, n (%)	
Ausência de financiamento	19 (22,1)
Presença de financiamento	37 (43,0)
Não menciona	30 (34,9)

LEGENDA: FIQ: faixa interquartil (Q1–Q3).

NOTA: 1. Citações mais frequentes; 2. O percentual foi calculado a partir de n=6.000 (total de comparações indiretas).

FONTE: O autor (2023).

A maioria das NMA (n=63, 73,3%) incluiu apenas ECR como estudos primários, enquanto 19,8% (n=17) incluiu estudos com delineamentos mistos e apenas 7,0% (n = 6) restringiu seus critérios de inclusão a estudos observacionais. Dois artigos (2,3%) realizaram análises de custo-efetividade adicionalmente. Uma média de 14,0 (FIQ 5–21) estudos primários foram incluídos nas NMA, respondendo por 48.982,0 (FIQ 11.850,0–89.434,5) pacientes. Apenas 29 (33,8%) estudos definiram o tempo mínimo de seguimento no estudo como critério de inclusão. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos primários foi relatada por 70 (81,4%) publicações; destes, 14 (16,3%) utilizaram dois instrumentos diferentes. A ferramenta *Cochrane Risk of Bias* (n=54, 62,8%), *New Castle Ottawa* (n=12, 14,0%) e a escala de Jadad (n=6, 7,0%) foram as abordagens mais comumente empregadas. Somente três NMA, os autores declararam que os estudos primários com baixa qualidade metodológica foram excluídos da RS. O viés de publicação foi avaliado por 35 (40,7%) estudos, especialmente por meio de gráfico de funil (n=30, 34,9%), testes de Egger ou Begg (n=15, 17,4%) ou ambos (n=10, 11,6%). A abordagem GRADE foi usada apenas em 10 (11,6%) publicações para avaliar a qualidade e a certeza da evidência. Conflitos de interesse e apoio financeiro externo foram declarados positivamente pelos autores de 33 (38,4%) e 37 (43,0%) estudos, respectivamente (TABELA 1).

Metade dos estudos (n=43, 50,0%) realizou MA pareada direta para os desfechos de interesse (média de $5,7 \pm 3,4$ MA por estudo). Uma média de 6 MA indiretas/mistas foi encontrada por estudo (FIQ 3–8), variando de 1 a 16. Um total de 484 desfechos foram avaliados nas NMA, sendo acidente vascular cerebral (n=76), sangramento maior (n=74), mortalidade (n=65), infarto do miocárdio (n=56) e sangramento intracraniano (n=34) os mais frequentes. Um total de 6.000 comparações indiretas foram identificadas nas NMA incluídas, mediana de 40 comparações indiretas por estudo (FIQ 24–84,25), variando de 3 a 432 comparações. Destas, 3.917 (65,3%) comparações foram entre monoterapias e apenas 5 (5,8%) estudos avaliaram o efeito de intervenções parenterais. A comparação indireta mais frequente nos estudos foi apixabana vs rivaroxabana 10–20 mg (n=186, 3,1%). Apenas 16 (18,6%) NMA avaliaram comparações entre fármacos e placebo; comparações envolvendo DOAC estavam disponíveis em 61 (70,9%) estudos.

A TABELA 2 apresenta as características dos métodos estatísticos utilizados para realizar a NMA. *Odds ratio* (n=54, 62,8%) foi frequentemente relatado como uma medida

de tamanho de efeito. A maioria dos estudos (53,5%) empregou estatística bayesiana de efeito aleatório; informações sobre o modelo estatístico e método não foram fornecidas em 6 e 16 NMA, respectivamente. Gráficos de rede foi fornecido por 67 (77,9%) estudos, para pelo menos um desfecho; no entanto, a geometria da rede foi totalmente descrita em apenas 11 (12,8%) estudos. As análises de sensibilidade foram declaradas como realizadas em 46 (53,5%) estudos. A análise de subgrupo e inconsistência (por exemplo, divisão de nós) foi realizada em 31 (36,0%) e 48 (55,8%) estudos, respectivamente. Ranqueograma ou SUCRA foi realizada em 65 NMA (75,6%). Apenas um estudo não relatou o *software* utilizado para a análise e aproximadamente metade dos estudos utilizou dois ou mais *softwares* para analisar os resultados (45,4%). Os mais frequentes foram R (n = 33, 38,4%), Stata (n = 32, 37,2%) e WinBUGS (n = 27, 31,4%).

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DAS META-ANÁLISES EM REDE SOBRE TERAPIA ANTITROMBÓTICA

Características metodológicas	(n = 86)
Apresenta o diagrama em rede, n (%)	67 (77,9)
Método de análise estatística, n (%)	
Bayesiana	46 (53,5)
Frequentista	20 (23,3)
Bayesiana e frequentista	4 (4,7)
Não descrito	16 (18,6)
Modelo de análise estatística, n (%)	
Fixo	13 (15,1)
Randômico	55 (64,0)
Fixo e randômico	12 (14,0)
Não descrito	6 (7,0)
Descreve nos métodos a geometria de rede, n (%)	11 (12,8)
Apresenta nos resultados o resumo da geometria da rede, n (%)	46 (53,5)
Análise de subgrupo, n (%)	31 (36,0)
Análise de sensibilidade, n (%)	46 (53,5)
Análise de inconsistência, n (%)	48 (55,8)
Apresenta ranqueograma ou análise SUCRA, n (%)	65 (75,6)

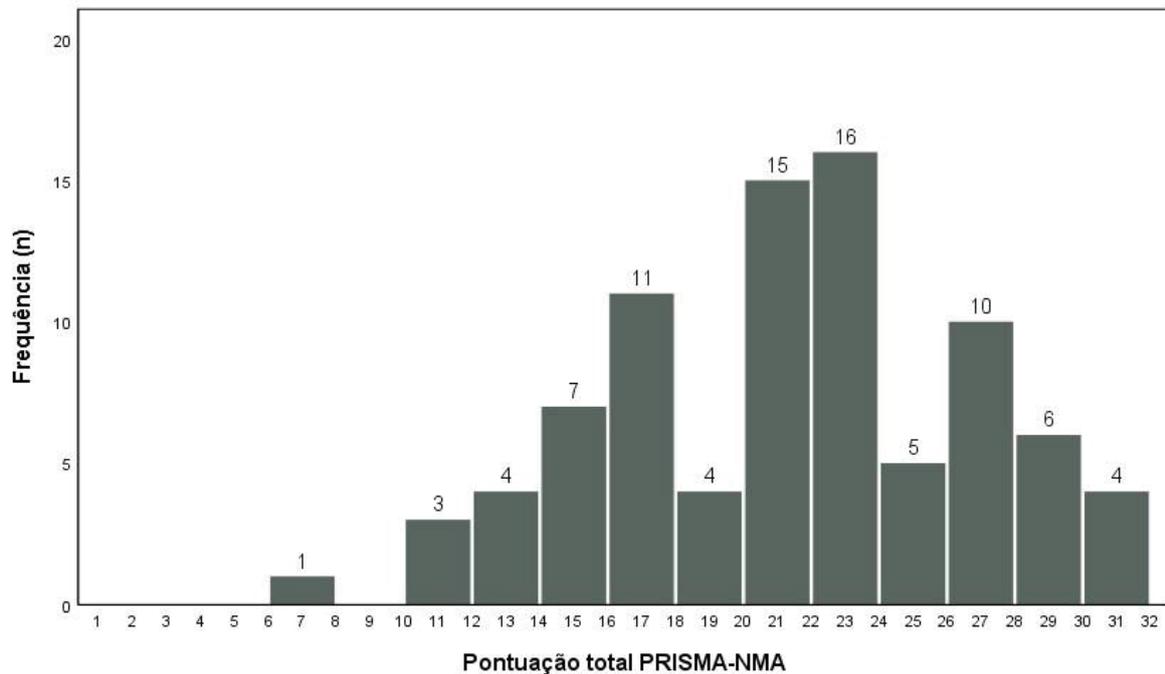
LEGENDA: SUCRA (*surface under the cumulative ranking curve*): análise da superfície sob a curva de classificação cumulativa.

FONTE: O autor (2023).

A pontuação média das NMA pelo PRISMA-NMA foi de $20,8 \pm 5,3$ (FIGURA 12), o que corresponde a $65,1 \pm 16,5\%$ de adesão dos autores a esta lista de verificação. Para as NMA que afirmaram ter seguido a declaração PRISMA (n=64), a pontuação média foi de $21,6 \pm 5,4$ (adesão de $67,3 \pm 16,9\%$ ao *checklist* do PRISMA-NMA). As NMA que seguiram o PRISMA de 2009 (n=30) pontuaram em média $19,9 \pm 5,2$ (adesão de $62,2 \pm 16,3\%$), as que seguiram o PRISMA de 2020 (n=3) pontuaram $21,0 \pm 8,6$ (adesão de $65,6 \pm 27,1\%$) e as que seguiram o PRISMA-NMA (n=24) atingiram uma média de $24,8 \pm 4,1$ (adesão de $77,5 \pm 13,1\%$). Menores pontuações foram obtidas para as NMA que

seguiram o QUORUM (n=3) e PRISMA-P, cuja pontuação foi de $15,7 \pm 4,5$ (adesão de $48,5 \pm 14,1\%$) e $15,0 \pm 3,7$ ($46,9 \pm 11,7\%$), respectivamente.

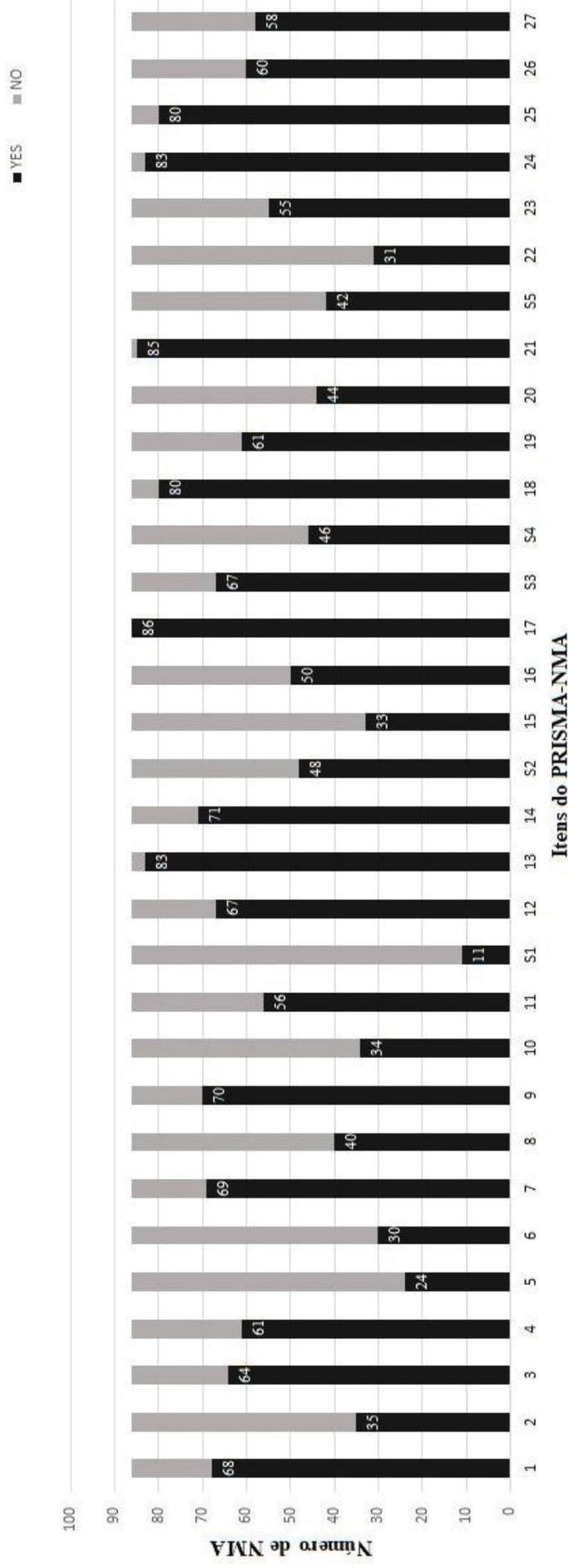
FIGURA 12 – DISTRIBUIÇÃO DOS ESCORES DAS META-ANÁLISES EM REDE PELO PRISMA-NMA



NOTA: A pontuação varia de 0 a 32.
 FONTE: O autor (2023).

A FIGURA 13 e o APÊNDICE D mostram a proporção de conformidade dos estudos para cada item do PRISMA-NMA. Os itens menos reportados foram “descrição dos métodos utilizados para explorar a geometria da rede de tratamento em estudo e possíveis vieses relacionados a ela” (n=11, 12,8%) e “menção de um protocolo” (n=24, 27,9%). Por outro lado, os itens que obtiveram melhor adesão ao PRISMA-NMA foram: “fornece o número de estudos selecionados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, preferencialmente com um fluxograma” (n=86, 100,0%) e “apresenta resultados de cada MA realizada, incluindo confiança /intervalos de credibilidade” (n=85, 98,8%).

FIGURA 13 – CONFORMIDADE DAS META-ANÁLISES EM REDE AOS ITENS DO PRISMA-NMA



NOTA: Itens do PRISMA-NMA:

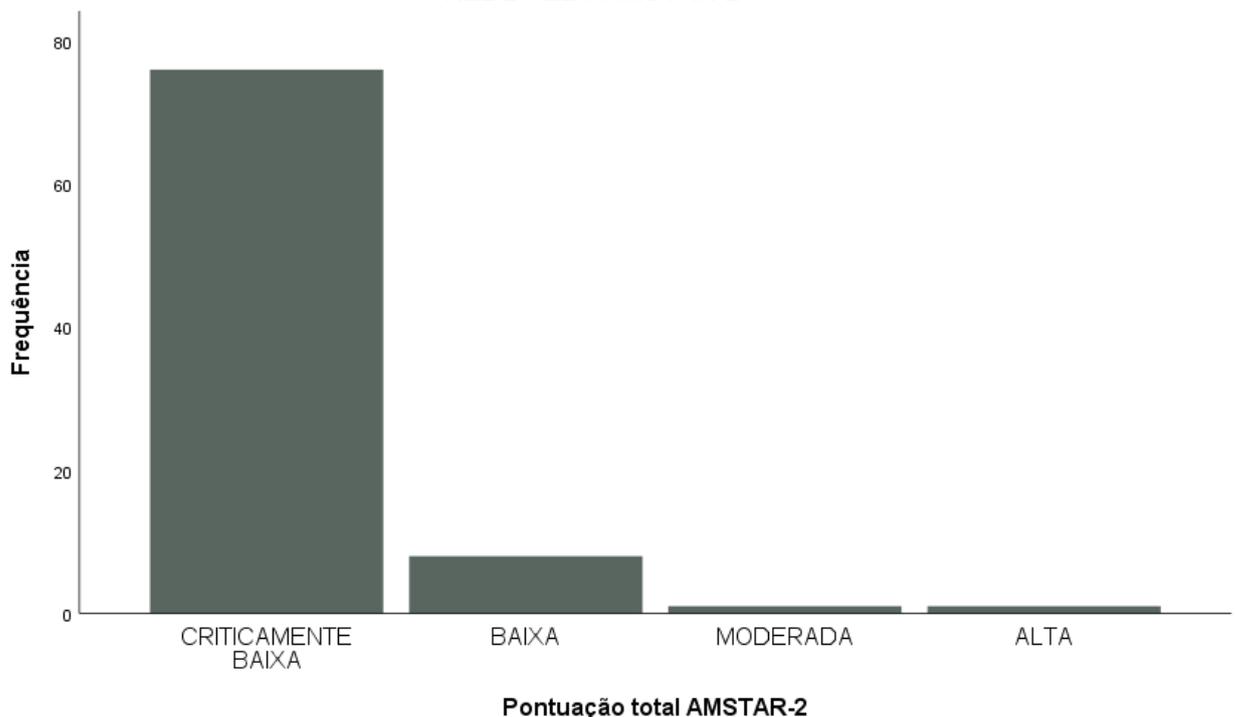
1. *Título*: identificação do reporte como uma revisão sistemática incorporando uma NMA.
2. *Resumo*: contexto, objetivos, métodos, resultados, discussão/conclusões, outros.
3. *Introdução*: justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.
4. *Introdução*: declaração explícita das questões que estão sendo abordadas (PICOS).
5. *Métodos*: registro do protocolo com o número onde pode ser acessado.
6. *Métodos*: especifica características do estudo usadas como critérios de elegibilidade e suas justificativas.
7. *Métodos*: fontes de informação (banco de dados, contato com os autores, data da última busca).
8. *Métodos*: estratégia de busca eletrônica completa para pelo menos um banco de dados.
9. *Métodos*: informa o processo de seleção de estudos (triagem, elegibilidade, exclusões, estudos incluídos).
10. *Métodos*: método de extração de dados e formas para confirmação com investigadores.
11. *Métodos*: lista de todas as variáveis para as quais os dados foram coletados.
- S1. *Métodos*: métodos usados para explorar a geometria da rede dos tratamentos em estudo e possíveis vieses.
12. *Métodos*: métodos usados para avaliar o risco de viés de estudos individuais.
13. *Métodos*: indica as principais medidas sumárias (risco relativo, *odds ratio*, *rankings*, *SUCRA*, etc).
14. *Métodos*: métodos de tratamento de dados e combinação de resultados.

- S2. **Métodos:** métodos estatísticos usados para avaliar a concordância de evidências diretas e indiretas.
15. **Métodos:** avaliação do risco de viés que pode afetar a evidência cumulativa (viés de publicação).
16. **Métodos:** análises adicionais (análise de sensibilidade ou subgrupo, meta-regressão etc).
17. **Resultados:** número de estudos selecionados, avaliados quanto à elegibilidade e incluídos na revisão, de preferência com fluxograma.
- S3. **Resultados:** gráfico de rede dos estudos incluídos.
- S4. **Resultados:** breve visão geral das características da rede de tratamento.
18. **Resultados:** para cada estudo, apresenta as características para as quais os dados foram extraídos e fornece as citações.
19. **Resultados:** dados sobre risco de viés.
20. **Resultados:** dados dos estudos individuais resumidos para cada grupo de intervenção, com as estimativas de efeito e intervalos de confiança.
21. **Resultados:** resultados de cada MA realizada, incluindo intervalos de confiança/credibilidade (tabelas, gráfico de florestas, *rankings*).
- S5. **Resultados:** resultados das investigações de inconsistência.
22. **Resultados:** resultados de qualquer avaliação de risco de viés entre os estudos.
23. **Resultados:** se feitas, resultados de análises adicionais.
24. **Resultados:** principais conclusões, incluindo a força da evidência para cada resultado principal e sua relevância para grupos-chave (profissionais de saúde, usuários e formuladores de políticas).
25. **Discussão:** discute as limitações no nível de estudo e resultado.
26. **Discussão:** interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para pesquisas futuras.
27. **Financiamento:** fontes de financiamento para a revisão sistemática e conflitos de interesse profissionais.

FONTE: O autor (2023).

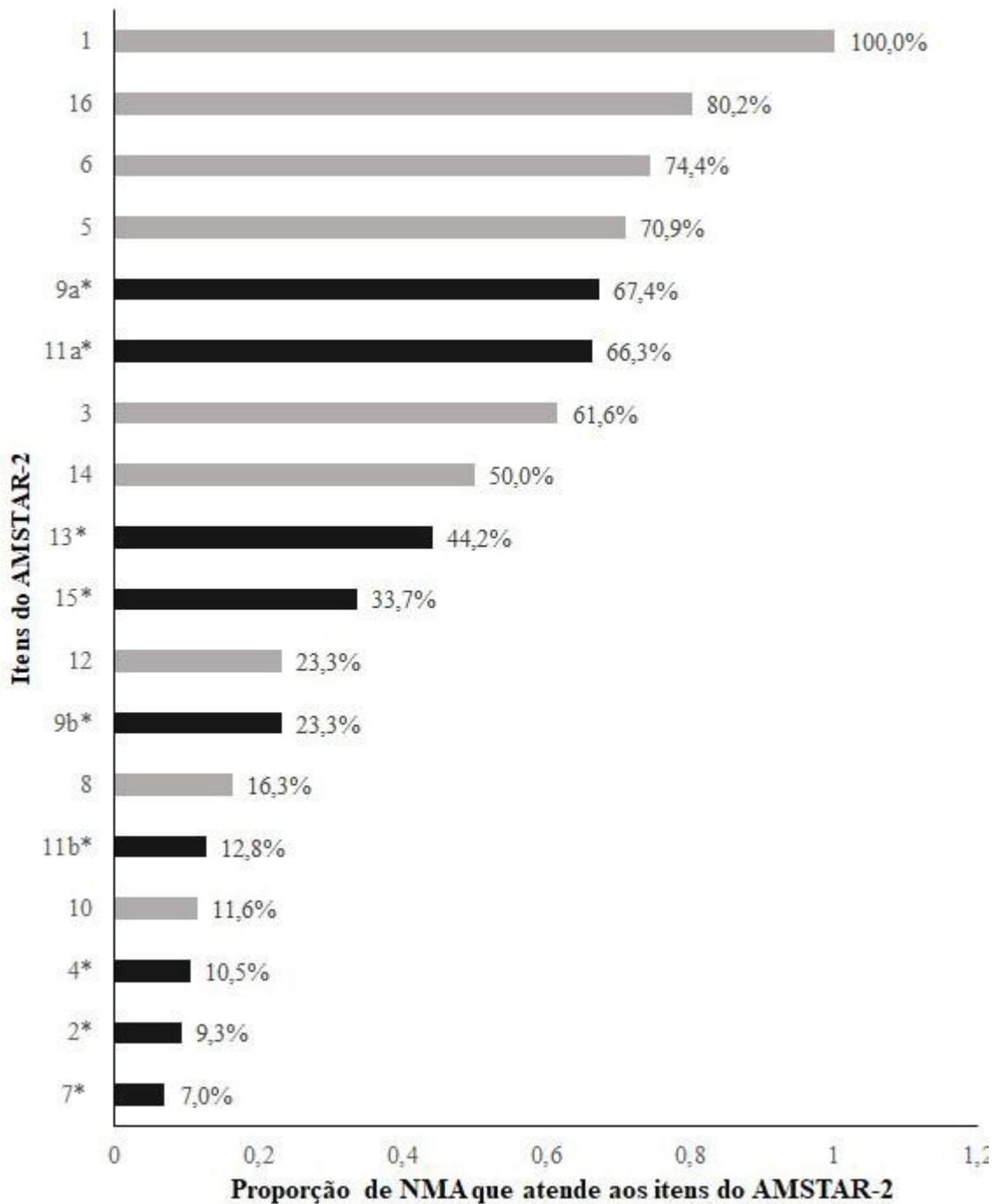
A avaliação da qualidade metodológica dos estudos pela ferramenta AMSTAR-2 mostrou que a maioria dos estudos (n=76, 88,4%) apresentou qualidade metodológica criticamente baixa, enquanto 8 (9,3%) foram classificados como de baixa qualidade, 1 (1,2%) como qualidade moderada e apenas 1 (1,2%) como qualidade alta (FIGURA 14). Os itens do AMSTAR-2 foram corretamente preenchidos por menos da metade das NMA (46,4 ± 15,9%). Os itens menos cumpridos por esta ferramenta foram “presença de lista de estudos excluídos e exclusões justificadas” (n=6, 7,0%) e “mencionar um protocolo e justificar qualquer desvio significativo do protocolo” (n= 8, 9,3 %). Os itens mais cumpridos pelos estudos foram “inclusão dos componentes PICO nas questões de pesquisa e critérios de inclusão” (n= 86, 100,0 %) e “reporte do conflito de interesse e financiamento” (n=69, 80,2%) (FIGURA 15 e APÊNDICE E). Os itens de domínio crítico do AMSTAR-2 foram alcançados com menos frequência pelos autores (mediana de cumprimento de 42,9%, FIQ 14,3–57,1) em comparação com os itens de domínio não crítico (mediana de 55,6%, FIQ 44,4–66,7). A NMA publicada pela Cochrane foi o único estudo que recebeu a pontuação máxima nos itens do AMSTAR-2 (APÊNDICE F).

FIGURA 14 – CLASSIFICAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS META-ANÁLISES EM REDE PELO AMSTAR-2



FONTE: O autor (2023).

FIGURA 15 – CONFORMIDADE DAS META-ANÁLISES EM REDE AOS ITENS DO AMSTAR-2



NOTA: * Domínios críticos (negrito).

Itens do AMSTAR-2:

1. Componentes do PICO.
2. Declaração prévia explícita dos métodos (protocolo).
3. Explicação da seleção dos desenhos dos estudos incluídos na revisão.
4. Estratégia abrangente de pesquisa de literatura.
5. A seleção dos estudos foi em duplicata.
6. A extração dos dados foi em duplicata.
7. Apresenta uma lista dos estudos excluídos com as justificativas.
8. Descrição detalhada dos estudos incluídos.
9.
 - a. Técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos ECR incluídos na revisão.

- b. Técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos EINR incluídos na revisão.
10. Fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão.
 11.
 - a. Métodos apropriados para combinação estatística de resultados (quando uma meta-análise RCT foi realizada).
 - b. Métodos apropriados para combinação estatística de resultados (quando uma meta-análise EINR foi realizada).
 12. Impacto potencial do RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise (quando a meta-análise foi realizada).
 13. Consideração do RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão.
 14. Explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão.
 15. Investigação adequada do viés de publicação e discussão de seu provável impacto nos resultados da revisão.
 16. Fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para conduzir a revisão.
- FONTE: O autor (2023).

6 DISCUSSÃO

Esta *overview* mapeou as características e avaliou criticamente os padrões de condução e o reporte de 86 NMA revisadas por pares, publicadas entre 2007 e 2022, sobre o efeito de terapias antitrombóticas em doenças cardíacas e procedimentos cirúrgicos cardíacos. Evidenciou-se que a maioria dos estudos avaliados têm qualidade metodológica criticamente baixa de acordo com a ferramenta do AMSTAR-2 e que a adesão às recomendações do PRISMA-NMA ainda é insatisfatória – menos de dois terços dos estudos cumprem completamente esses itens da lista de verificação.

Globalmente, há uma tendência crescente na publicação de NMA – inclusive na área de cardiologia,²⁷ como também demonstrado neste estudo. Esse padrão pode ser devido, entre outras coisas, aos avanços tecnológicos que resultaram em acesso facilitado à internet, bases de dados eletrônicas e *softwares* com algoritmos simplificados para rastreamento de novos estudos,²⁰⁸ melhoria nos métodos de desenvolvimento de NMA,⁹⁴ pressão acadêmica para publicação,²⁰⁹ incentivo financeiro para realizar esse tipo de pesquisa^{35, 108, 210, 211} e incentivo dado por agências de ATS e pesquisadores em usar esse método.¹⁰⁶ No entanto, NMA com qualidade metodológica abaixo do ideal ainda são muito comuns e seus achados podem levar a vários vieses na interpretação dos dados que afetam negativamente a tomada de decisões na prática clínica.^{28, 35} Em uma pesquisa exploratória no banco de dados PubMed até 2012, havia aproximadamente 170 ECR referenciando DOAC. De 2012 até o momento, cerca de 470 ECR foram publicados. Foi identificado que aproximadamente 71% das NMA compararam terapias envolvendo DOAC. As comparações mais frequentes foram entre diferentes DOAC, DOAC vs varfarina ou comparações entre diferentes doses de DOAC. As comparações indiretas desses fármacos têm sido justificadas devido ao alto custo das comparações diretas, que exigiriam um grande número de pacientes.^{34, 212, 213} Doundoulakis *et al.* (2018) recentemente mostraram que há uma importante sobreposição (*overlap*) de evidências entre as RS existentes sobre anticoagulantes orais não VKA, especialmente na FA.³¹ Entre 2012 e 2017, foi identificado que o número de RS de ECR e EINR (n=57) foi muito maior do que o número de ECR (n=14), sem descobertas adicionais ou novas discussões. Embora a *overlap* seja muitas vezes inevitável quando os resultados são atualizados com base em novas evidências, o

excesso de sobreposição de revisões na atualidade sugere que há um desperdício de esforços (recursos humanos e financiamento de pesquisa), com poucos estudos primários incluídos em RS sobrepostas. Isso também pode dificultar a identificação e seleção da melhor evidência disponível para ser usada na prática pelos usuários finais.^{35, 214}

Pesquisas anteriores avaliando a qualidade de RS e MA pareadas no campo da cardiologia^{116, 213, 215-217} mostraram falhas importantes na condução e relato desses estudos, embora a conformidade dos autores com as recomendações PRISMA ou com as recomendações da *Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) tenha aumentado ligeiramente, cerca de 40% em 2012 para 60% em 2018.²¹³ Abushouk *et al.* (2021) avaliaram 352 RS publicadas em periódicos de alto impacto e descobriram que 71% (95% CI: 65,7–75,4) tinham qualidade metodológica criticamente baixa de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.¹¹⁶ Nesta ferramenta, sete domínios estão fortemente associados à validade da RS (considerados como críticos) e desvios de sua conformidade podem afetar diretamente as conclusões do estudo.¹¹⁹ Semelhante a outras RS,^{215, 217} foi identificado neste estudo que esses itens de domínio crítico foram mal preenchidos pelos autores das NMA, sendo a “lista de estudos excluídos com motivos da exclusão” e “relatório de protocolo e justificativa para qualquer desvio significativo” constituem os itens menos reportados. A ausência dessas informações dificulta a compreensão dos critérios de elegibilidade da RS, pode introduzir diversos vieses de seleção de dados e dificultar a reprodutibilidade da pesquisa.²¹⁸ Embora a avaliação do risco de viés em estudos primários individuais, por meio de ferramentas validadas, tenha sido razoavelmente relatada por mais de 60% das NMA, uma avaliação crítica do impacto desses vieses nos resultados meta-analíticos e na interpretação dos achados foi fornecida por apenas um terço desses estudos. A ausência ou pouca discussão sobre a influência do risco de viés nos achados de NMA pode sugerir a intenção de ocultar informações que comprometeriam a integridade dos resultados e sua aplicação na prática clínica.²¹⁹

Constatamos também que apenas um terço das NMA registraram previamente o protocolo; entretanto, a apresentação das justificativas dos desvios do protocolo, conforme recomendado pelo AMSTAR-2,¹¹⁹ foi reportado em menos de 10% dos estudos. Li *et al.* (2022)²¹⁷ descreveram uma taxa ainda menor de apenas 5% de cumprimento deste item, em RS e MA de periódicos de alto impacto sobre

insuficiência cardíaca. Este domínio já estava previsto na versão de 2007 do AMSTAR,¹³¹ embora o registro prévio ou a publicação de um protocolo ainda não fosse uma prática comum para as RS à época. Os registros prévios de estudos na área da saúde visam reduzir o viés na condução e divulgação de pesquisas, aumentar a transparência e ajudar a evitar a duplicação não intencional, reduzindo assim o desperdício de pesquisas. No âmbito das RS (com ou sem análise estatística), o registro prévio ganha importância adicional, pois esses estudos costumam ter um papel ainda maior na tomada de decisão baseada em evidências, na prática clínica e no âmbito da política de saúde.²²⁰ O PROSPERO foi lançado em 2011 pelo *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), da Universidade de York, como a primeira plataforma para registro prospectivo de RS. Há outras plataformas atualmente disponíveis para registro de protocolo de RS, tais como o *Registry of Systematic Reviews/Meta-Analyses in Research Registry*, o *International Platform of Registered Systematic Review and Meta-analysis Protocols* (INPLASY) e estruturas de ciência aberta para registro de protocolos (que fazem registros genéricos abertos de qualquer tipo de estudo).²²⁰

O *checklist* do PRISMA-NMA¹²¹ contém itens específicos para NMA, como descrição dos métodos usados para explorar a geometria de rede e possíveis vieses, avaliação da inconsistência, apresentação de diagrama de rede, resumo de geometria de rede e apresentação dos resultados das investigações de inconsistência. Tal instrumento foi desenvolvido como uma extensão da ferramenta PRISMA^{122, 146} com o objetivo de direcionar a orientação para a condução e o reporte destes estudos. No entanto, a literatura anterior^{28, 95, 157, 221, 222} destaca que a geometria da rede de tratamento ainda constitui um aspecto subestimado nas NMA. Neste estudo, embora o diagrama e a breve descrição da geometria da rede estavam disponibilizados nos resultados de mais da metade das NMA avaliadas, a descrição da geometria completa da rede na seção de métodos foi o item menos reportado, disponível em apenas 11 (12,8%) estudos. O relato desse item pode orientar a interpretação dos achados do estudo, pois identifica se há evidências diretas e indiretas disponíveis (por exemplo, geometria fechada, como em forma de triângulo ou quadrado) ou se há conexões incompletas na rede (com nós soltos).^{24,}

223

Além disso, a geometria da rede pode refletir o contexto clínico mais amplo da evidência e pode ser moldada por escolhas racionais para comparadores de

tratamento ou por vieses específicos.²²³ Cerca da metade dos estudos carecem de uma descrição dos dados sobre a inconsistência da rede, incluindo medidas de ajuste do modelo, comparações de modelos e análises de nós.¹²¹ Esses achados são semelhantes aos de outras pesquisas sobre a qualidade metodológica, que avaliou 42 NMA publicadas pela *Cochrane*; apenas 26,2% descreveram a geometria da rede, 64,3% apresentaram o gráfico da rede e 33,3% avaliaram totalmente a inconsistência.¹⁵⁷ Considerando que o PRISMA-NMA foi publicado em junho de 2015 e a maioria das NMA avaliados nesta análise estavam disponíveis após essa data (n=48, 80%), o baixo cumprimento da maioria dos padrões obrigatórios de condução e reporte desses estudos dificilmente poderia ser justificado pela questão da temporalidade. Embora o relato de rankeogramas e ordens de classificação ou SUCRA das intervenções avaliadas não seja um item obrigatório nas NMA, podem ser um elemento importante para auxiliar na seleção de uma tecnologia em um determinado cenário.²⁴ Bafeta *et al.* (2014) verificaram que cerca de 60% das NMA de abordagem bayesiana forneceram uma classificação das intervenções.²²² No entanto, destas, apenas 17% também relataram a incerteza de dados (por exemplo, intervalos de confiança/credibilidade para as classificações). A incerteza da classificação das intervenções constituiu um aspecto importante no ato da decisão sobre uma determinada intervenção, pois a diferença entre as intervenções pode ser pequena e não ter relevância clínica.²²²

Como limitações deste estudo, destacamos a não avaliação de *overlap* de RS, pois não era o objetivo principal desta *overview*. No entanto, dado o número de NMA publicadas e estudos primários incluídos nestas revisões, pode haver evidências importantes de *overlap* de publicação. Foram incluídas apenas NMA de intervenções medicamentosas e procedimentos cirúrgicos cardíacos, mas também estão disponíveis NMA de outras abordagens clínicas envolvendo AA. Assim, os resultados obtidos neste estudo não podem ser generalizados para outros cenários. Uma pontuação quantitativa simples do *checklist* do PRISMA-NMA – sem atribuir pesos diferentes aos itens – foi usada para avaliar de forma exploratória as NMA; diferenças na importância do reporte de cada item podem existir. Investigações futuras podem ser conduzidas para identificar outros fatores relacionados com o reporte deficiente neste campo. Por fim, as NMA que avaliaram o uso de AA em procedimentos cirúrgicos cardíacos mostraram-se muito heterogêneas, não permitindo que fossem analisadas em conjunto.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aumento global da mortalidade e morbidade associada às doenças cardiovasculares justifica a priorização de estratégias para o manejo dessas condições, incluindo a realização de sínteses baseadas em evidências, como as NMA. O número dessas publicações sobre os achados comparativos do perfil de eficácia e segurança dos AA em cardiopatias aumentou exponencialmente na última década. No entanto, embora representem uma abordagem sistemática e de baixo custo para fundamentar a tomada de decisões, a qualidade metodológica, pela ferramenta AMSTAR-2 e de reporte pelo PRISMA-NMA, ainda é inferior ao ideal, com baixa conformidade às recomendações aos itens de avaliação. Isso pode refletir em práticas clínicas frágeis e inconsistentes devido a conclusões enganosas das NMA de qualidade criticamente baixa. Editores de periódicos e revisores desta área, bem como pesquisadores e órgãos financiadores, devem garantir que as diretrizes que orientam a condução e o reporte destes estudos sejam rigorosamente seguidas antes da publicação e divulgação das evidências.

Embora a ferramenta AMSTAR-2 seja amplamente utilizada para avaliação da qualidade metodológica de RS, ela não avalia questões específicas das NMA, que possui aspectos metodológicos distintos, tais como a apresentação do diagrama em rede, descrição dos métodos usados para explorar a geometria da rede e avaliação da inconsistência na rede. O PRISMA-NMA contempla estes itens em seu *checklist*, porém sua finalidade é de informar se a NMA reportou adequadamente ou não cada item. Assim, ao mesmo tempo que é importante que os editores das revistas garantam que os autores reportem estas informações quando da publicação de NMA, verifica-se também a necessidade do desenvolvimento de ferramentas validadas para a avaliação da qualidade metodológica destes estudos, direcionadas para sua especificidade.

Considerando a limitação da *overview* em fazer inferências sobre a efeito comparativo de múltiplas intervenções avaliadas em NMA, no âmbito da eficácia e segurança, estudos direcionados para o aprimoramento destas análises é pertinente para auxiliar nos melhores tratamentos. A avaliação da certeza da evidência pelo GRADE foi reportada por apenas 10 NMA sobre AA. Considera-se que essa avaliação da qualidade poderia ser adicional à avaliação feita pelo AMSTAR-2, para auxiliar na formulação de recomendações sobre o uso de AA.

Essa tese contribui na construção do conhecimento científico por trazer informações complementares sobre as características das NMA de AA em condições cardíacas, no que tange a qualidade metodológica e de reporte destes estudos.

REFERÊNCIAS

- 1 TSAO, C. W. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, Jan 25 2023.
- 2 WENDELBOE, A. M.; RASKOB, G. E. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. **Circ Res**, v. 118, n. 9, p. 1340-1347, Apr 29 2016.
- 3 LOPES, R. D. *et al.* Optimal Antithrombotic Regimens for Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Updated Network Meta-analysis. **JAMA Cardiol**, v. 5, n. 5, p. 582-589, May 1 2020.
- 4 XIONG, Q. *et al.* Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis. **Clin Appl Thromb Hemost**, v. 25, p. 1076029619885188, Jan-Dec 2019.
- 5 CHEN, A.; STECKER, E.; B, A. W. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. **J Am Heart Assoc**, v. 9, n. 13, p. e017559, Jul 7 2020.
- 6 HINDRICKS, G. *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. **Eur Heart J**, v. 42, n. 5, p. 373-498, Feb 1 2021.
- 7 JANUARY, C. T. *et al.* 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. **Circulation**, v. 140, n. 2, p. e125-e151, Jul 9 2019.
- 8 KAKKOS, S. K. *et al.* Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. **Eur J Vasc Endovasc Surg**, v. 61, n. 1, p. 9-82, Jan 2021.
- 9 KLEINDORFER, D. O. *et al.* 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 52, n. 7, p. e364-e467, Jul 2021.
- 10 ANDRADE, J. G. *et al.* The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. **Can J Cardiol**, v. 36, n. 12, p. 1847-1948, Dec 2020.
- 11 SERRANO, C. V., Jr. *et al.* Statement on Antiplatelet Agents and Anticoagulants in Cardiology - 2019. **Arq Bras Cardiol**, v. 113, n. 1, p. 111-134, Aug 8 2019.

12 NICOLAU, J. C. *et al.* Brazilian Society of Cardiology Guidelines on Unstable Angina and Acute Myocardial Infarction without ST-Segment Elevation - 2021. **Arq Bras Cardiol**, v. 117, n. 1, p. 181-264, Jul 2021.

13 COLLET, J. P. *et al.* 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. **Eur Heart J**, v. 42, n. 14, p. 1289-1367, Apr 7 2021.

14 LIP, G. Y. H. *et al.* Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. **Chest**, v. 154, n. 5, p. 1121-1201, Nov 2018.

15 CHAO, T. F. *et al.* 2021 Focused Update Consensus Guidelines of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Executive Summary. **Thromb Haemost**, v. 122, n. 1, p. 20-47, Jan 2022.

16 HEIDENREICH, P. A. *et al.* 2020 Update to the 2016 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. **J Am Coll Cardiol**, v. 77, n. 3, p. 326-341, Jan 26 2021.

17 KUMBHANI, D. J. *et al.* 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. **J Am Coll Cardiol**, v. 77, n. 5, p. 629-658, Feb 9 2021.

18 PARK, H. K. *et al.* 2022 Update of the Korean Clinical Practice Guidelines for Stroke: Antithrombotic Therapy for Patients with Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. **J Stroke**, v. 24, n. 1, p. 166-175, Jan 2022.

19 HOFFMANN, F. *et al.* Nearly 80 systematic reviews were published each day: Observational study on trends in epidemiology and reporting over the years 2000-2019. **J Clin Epidemiol**, v. 138, p. 1-11, Oct 2021.

20 NIFORATOS, J. D.; WEAVER, M.; JOHANSEN, M. E. Assessment of Publication Trends of Systematic Reviews and Randomized Clinical Trials, 1995 to 2017. **JAMA Intern Med**, v. 179, n. 11, p. 1593-1594, Nov 1 2019.

21 COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Ann Intern Med**, v. 126, n. 5, p. 376-380, Mar 1 1997.

22 MURAD, M. H.; MONTORI, V. M. Synthesizing evidence: shifting the focus from individual studies to the body of evidence. **Jama**, v. 309, n. 21, p. 2217-2218, Jun 5 2013.

23 GUREVITCH, J. *et al.* Meta-analysis and the science of research synthesis. **Nature**, v. 555, n. 7695, p. 175-182, Mar 7 2018.

24 TONIN, F. S. *et al.* Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. **Pharm Pract (Granada)**, v. 15, n. 1, p. 943, Jan-Mar 2017.

25 AHN, E.; KANG, H. Concepts and emerging issues of network meta-analysis. **Korean J Anesthesiol**, v. 74, n. 5, p. 371-382, Oct 2021.

26 BIONDI-ZOCCAI, G. *et al.* Network meta-analysis for evidence synthesis: what is it and why is it posed to dominate cardiovascular decision making? **Int J Cardiol**, v. 182, p. 309-314, Mar 1 2015.

27 TONIN, F. S. *et al.* Mapping the characteristics of network meta-analyses on drug therapy: A systematic review. **PLoS One**, v. 13, n. 4, p. e0196644, 2018.

28 TONIN, F. S. *et al.* Methodological quality assessment of network meta-analysis of drug interventions: implications from a systematic review. **Int J Epidemiol**, v. 48, n. 2, p. 620-632, Apr 1 2019.

29 HARENBERG, J.; WEISS, C. Clinical trials with new oral anticoagulants. Additive value of indirect comparisons also named network meta-analyses. **Hamostaseologie**, v. 33, n. 1, p. 62-70, 2013.

30 COHEN, A. T. *et al.* A systematic review of network meta-analyses among patients with nonvalvular atrial fibrillation: A comparison of efficacy and safety following treatment with direct oral anticoagulants. **Int J Cardiol**, v. 269, p. 174-181, Oct 15 2018.

31 DOUNDOULAKIS, I. *et al.* Overview of Systematic Reviews of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**, v. 11, n. 12, p. e004769, Dec 2018.

32 RASCHI, E. *et al.* Comparative Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants: Overview of Systematic Reviews. **Drug Saf**, v. 42, n. 12, p. 1409-1422, Dec 2019.

33 COHEN, A. T. *et al.* Anticoagulant selection for patients with VTE-Evidence from a systematic literature review of network meta-analyses. **Pharmacol Res**, v. 143, p. 166-177, May 2019.

34 COPE, S. *et al.* Critical appraisal of network meta-analyses evaluating the efficacy and safety of new oral anticoagulants in atrial fibrillation stroke prevention trials. **Value Health**, v. 18, n. 2, p. 234-249, Mar 2015.

35 IOANNIDIS, J. P. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. **Milbank Q**, v. 94, n. 3, p. 485-514, Sep 2016.

36 RIAZ, I. B. *et al.* Disorganized Systematic Reviews and Meta-analyses: Time to Systematize the Conduct and Publication of These Study Overviews? **Am J Med**, v. 129, n. 3, p. 339.e311-338, Mar 2016.

37 SACKETT, D. L. *et al.* Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **Bmj**, v. 312, n. 7023, p. 71-72, Jan 13 1996.

38 TONIN, F. S.; FERNANDEZ-LLIMOS, F. **Evidence-Based Practice And Health Technology Assessment: An Introductory Guideline**. 1. ed. Redondela: CIPF, 2021.

39 BASTIAN, H.; GLASZIOU, P.; CHALMERS, I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? **PLoS Med**, v. 7, n. 9, p. e1000326, Sep 21 2010.

40 BORENSTEIN, M. *et al.* **Introduction to meta-analysis**. United Kingdom: John Wiley & Sons, 2009. 421.

41 CHALMERS, I. The lethal consequences of failing to make use of all relevant evidence about the effects of medical treatments: the need for systematic reviews. *In*: ROTHWELL, P. (Ed.). **Treating individuals: from randomised trials to personalised medicine**. London: Lancet, 2007. p. 37-58. Disponível em: <https://www.jiscmail.ac.uk> Acesso em: 05 mai. 2023.

42 DJULBEGOVIĆ, B.; GUYATT, G. H. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. **Lancet**, v. 390, n. 10092, p. 415-423, Jul 22 2017.

43 CHALMERS, I.; HEDGES, L. V.; COOPER, H. A brief history of research synthesis. **Eval Health Prof**, v. 25, n. 1, p. 12-37, Mar 2002.

44 GILBERT, R. *et al.* Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002. **Int J Epidemiol**, v. 34, n. 4, p. 874-887, Aug 2005.

45 PETO, R. *et al.* Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. **Lancet**, v. 379, n. 9814, p. 432-444, Feb 4 2012.

46 (EBCTCG), E. B. C. T. C. G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. **Lancet**, v. 386, n. 10001, p. 1341-1352, Oct 3 2015.

47 FALKOWSKI, A. *et al.* How Least Developed to Lower-Middle Income Countries Use Health Technology Assessment: A Scoping Review. **Pathog Glob Health**, v. 117, n. 2, p. 104-119, Mar 2023.

48 O'DONNELL, J. C. *et al.* Health technology assessment: lessons learned from around the world--an overview. **Value Health**, v. 12 Suppl 2, p. S1-5, Jun 2009.

- 49 WHO. World Health Organization. **Health technology assessment**, Geneva, 2023. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/health-technology-assessment#tab=tab_1. Acesso em: 14 jun. 2023.
- 50 WHO. **Health technology assessment of medical devices**. Geneva: 2011.
- 51 COOKE, J. A framework to evaluate research capacity building in health care. **BMC Fam Pract**, v. 6, p. 44, Oct 27 2005.
- 52 COOPER, H.; HEDGES, L. V.; VALENTINE, J. C. Research synthesis as a scientific process. *In*: COOPER, H.; HEDGES, L. V.; VALENTINE, J. C. (Ed.). **Handbook of research synthesis and meta-analysis**. 3. New York: Russell Sage Foundation, 2019. cap. 1, p.556.
- 53 PETERS, M. D. J. *et al.* Scoping Reviews (2020 version). *In*: AROMATARIS, E.; MUNN, Z. (Ed.). **JBI Manual for Evidence Synthesis: The Joanna Briggs Institute**, 2020. cap. 11. Disponível em: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/4687342/Chapter+11%3A+Scoping+reviews>. Acesso em: 09 jun. 2023.
- 54 GRANT, M. J.; BOOTH, A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. **Health Info Libr J**, v. 26, n. 2, p. 91-108, Jun 2009.
- 55 TRICCO, A. C. *et al.* A scoping review identifies multiple emerging knowledge synthesis methods, but few studies operationalize the method. **J Clin Epidemiol**, v. 73, p. 19-28, May 2016.
- 56 MULROW, C. D. Rationale for systematic reviews. **Bmj**, v. 309, n. 6954, p. 597-599, Sep 3 1994.
- 57 HIGGINS, J. P. T.; THOMAS, J. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version**. 2. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2021.
- 58 BRASIL. **Diretrizes metodológicas : elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
- 59 O'ROURKE, K.; DETSKY, A. S. Meta-analysis in medical research: strong encouragement for higher quality in individual research efforts. **J Clin Epidemiol**, v. 42, n. 10, p. 1021-1024, 1989.
- 60 HIGGINS, J. P. T. *et al.* **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)**. Cochrane, 2022.
- 61 MURAD, M. H. *et al.* How to read a systematic review and meta-analysis and apply the results to patient care: users' guides to the medical literature. **Jama**, v. 312, n. 2, p. 171-179, Jul 2014.
- 62 FLETCHER, G. S. **Clinical Epidemiology: The Essentials**. 6. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2021.

- 63 BROWNER, W. S. *et al.* **Designing Clinical Research**. 5. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2022.
- 64 FUCHS, F. D. The corporate bias and the molding of prescription practices: the case of hypertension. **Braz J Med Biol Res**, v. 42, n. 3, p. 224-228, Mar 2009.
- 65 FUCHS, S. C.; FUCHS, F. D. Métodos de investigação farmacológico-clínica. *In:* (Ed.). **Farmacologia clínica e terapêutica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. cap. 2, p.9-21.
- 66 GLOVER, J. *et al.* EBM Pyramid and EBM Page Generator. New Haven: Trustees of Dartmouth College and Yale University 2006.
- 67 MURAD, M. H. *et al.* New evidence pyramid. **Evid Based Med**, v. 21, n. 4, p. 125-127, Aug 2016.
- 68 NETWORK, T. U. S. G. Title. **Series Title**, 2016. Disponível em: < <https://usblog.gradeworkinggroup.org/2016/> >. Acesso em: 13 jun. 2023.
- 69 TONIN, F. S. **Avaliação do uso das meta-análises em rede e sua importância para a prática clínica**. 2019. 247 (Doutorado). Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba.
- 70 CATALÁ-LÓPEZ, F. *et al.* Network meta-analysis for comparing treatment effects of multiple interventions: an introduction. **Rheumatol Int**, v. 34, n. 11, p. 1489-1496, Nov 2014.
- 71 LUMLEY, T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. **Stat Med**, v. 21, n. 16, p. 2313-2324, Aug 30 2002.
- 72 IOANNIDIS, J. P. Integration of evidence from multiple meta-analyses: a primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments meta-analyses. **Cmaj**, v. 181, n. 8, p. 488-493, Oct 13 2009.
- 73 CIPRIANI, A. *et al.* Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. **Ann Intern Med**, v. 159, n. 2, p. 130-137, Jul 16 2013.
- 74 TONIN, F. S. *et al.* Efficacy and safety of amphotericin B formulations: a network meta-analysis and a multicriteria decision analysis. **J Pharm Pharmacol**, v. 69, n. 12, p. 1672-1683, Dec 2017.
- 75 TONIN, F. S. *et al.* An innovative and comprehensive technique to evaluate different measures of medication adherence: The network meta-analysis. **Res Social Adm Pharm**, v. 15, n. 4, p. 358-365, Apr 2019.
- 76 BUCHER, H. C. *et al.* The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. **J Clin Epidemiol**, v. 50, n. 6, p. 683-691, Jun 1997.

77 LU, G.; ADES, A. E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. **Stat Med**, v. 23, n. 20, p. 3105-3124, Oct 30 2004.

78 FUCHS, F. D.; GUS, M.; RIBEIRO, J. P. ASCOT-BPLA. **Lancet**, v. 367, n. 9506, p. 205; author reply 207-208, Jan 21 2006.

79 PSATY, B. M.; WEISS, N. S.; FURBERG, C. D. Recent trials in hypertension: compelling science or commercial speech? **Jama**, v. 295, n. 14, p. 1704-1706, Apr 12 2006.

80 BENTLEY, C. *et al.* Conducting clinical trials-costs, impacts, and the value of clinical trials networks: A scoping review. **Clin Trials**, v. 16, n. 2, p. 183-193, Apr 2019.

81 MILLS, E. J. *et al.* Barriers to participation in clinical trials of cancer: a meta-analysis and systematic review of patient-reported factors. **Lancet Oncol**, v. 7, n. 2, p. 141-148, Feb 2006.

82 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, May-Jun 2023.

83 CALDWELL, D. M.; ADES, A. E.; HIGGINS, J. P. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. **Bmj**, v. 331, n. 7521, p. 897-900, Oct 15 2005.

84 MBUAGBAW, L. *et al.* Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. **Syst Rev**, v. 6, n. 1, p. 79, Apr 12 2017.

85 CALDWELL, D. M.; DIAS, S.; WELTON, N. J. Extending Treatment Networks in Health Technology Assessment: How Far Should We Go? **Value Health**, v. 18, n. 5, p. 673-681, Jul 2015.

86 NIKOLAKOPOULOU, A. *et al.* Living network meta-analysis compared with pairwise meta-analysis in comparative effectiveness research: empirical study. **Bmj**, v. 360, p. k585, Feb 28 2018.

87 PAPAKONSTANTINO, T. *et al.* In network meta-analysis, most of the information comes from indirect evidence: empirical study. **J Clin Epidemiol**, v. 124, p. 42-49, Aug 2020.

88 ANTONIOU, S. A. *et al.* Network meta-analysis as a tool in clinical practice guidelines. **Surg Endosc**, v. 37, n. 1, p. 1-4, Jan 2023.

89 KANTERS, S. *et al.* Use of network meta-analysis in clinical guidelines. **Bull World Health Organ**, v. 94, n. 10, p. 782-784, Oct 1 2016.

90 LEE, A. The development of network meta-analysis. **J R Soc Med**, v. 115, n. 8, p. 313-321, Aug 2022.

- 91 FONTELO, P.; LIU, F. A review of recent publication trends from top publishing countries. **Syst Rev**, v. 7, n. 1, p. 147, Sep 27 2018.
- 92 IOANNIDIS, J. P. *et al.* The geometric increase in meta-analyses from China in the genomic era. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. e65602, 2013.
- 93 YE, X. F.; YU, D. H.; HE, J. The rise in meta-analyses from China. **Epidemiology**, v. 24, n. 2, p. 335-336, Mar 2013.
- 94 LEE, A. W. Review of mixed treatment comparisons in published systematic reviews shows marked increase since 2009. **J Clin Epidemiol**, v. 67, n. 2, p. 138-143, Feb 2014.
- 95 ZARIN, W. *et al.* Characteristics and knowledge synthesis approach for 456 network meta-analyses: a scoping review. **BMC Med**, v. 15, n. 1, p. 3, Jan 5 2017.
- 96 PETROPOULOU, M. *et al.* Bibliographic study showed improving statistical methodology of network meta-analyses published between 1999 and 2015. **J Clin Epidemiol**, v. 82, p. 20-28, Feb 2017.
- 97 VERONIKI, A. A. *et al.* Does type of funding affect reporting in network meta-analysis? A scoping review of network meta-analyses. **Syst Rev**, v. 12, n. 1, p. 81, May 6 2023.
- 98 EDWARDS, S. J. *et al.* Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. **Int J Clin Pract**, v. 63, n. 6, p. 841-854, Jun 2009.
- 99 POLLOCK, M. *et al.* Overviews of reviews. *In*: HIGGINS, J. P. T. *et al.* (Ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)**: Cochrane, 2022. cap. V. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-v>. Acesso em: 14 jun. 2023.
- 100 AROMATARIS, E. *et al.* Umbrella reviews *In*: AROMATARIS, E.; MUNN, Z. (Ed.). **JBI Manual for Evidence Synthesis**. Adelaide: The Joanna Briggs Institute, 2020. cap. 10. Disponível em: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/4687363/Chapter+10%3A+Umbrella+reviews>. Acesso em: 14 jun. 2023.
- 101 CYR, P. R. *et al.* Evaluations of public health interventions produced by health technology assessment agencies: A mapping review and analysis by type and evidence content. **Health Policy**, v. 125, n. 8, p. 1054-1064, Aug 2021.
- 102 CHOI, G. J.; KANG, H. Introduction to Umbrella Reviews as a Useful Evidence-Based Practice. **J Lipid Atheroscler**, v. 12, n. 1, p. 3-11, Jan 2023.
- 103 SILVA, V. *et al.* Overview of systematic reviews - a new type of study. Part II. **Sao Paulo Med J**, v. 133, n. 3, p. 206-217, May-Jun 2015.

- 104 POLLOCK, M. *et al.* A decision tool to help researchers make decisions about including systematic reviews in overviews of reviews of healthcare interventions. **Syst Rev**, v. 8, n. 1, p. 29, Jan 22 2019.
- 105 HARTLING, L.; VANDERMEER, B.; FERNANDES, R. M. Systematic reviews, overviews of reviews and comparative effectiveness reviews: a discussion of approaches to knowledge synthesis. **Evid Based Child Health**, v. 9, n. 2, p. 486-494, Jun 2014.
- 106 GLENNY, A. M. *et al.* Indirect comparisons of competing interventions. **Health Technol Assess**, v. 9, n. 26, p. 1-134, iii-iv, Jul 2005.
- 107 NAUDET, F.; SCHUIT, E.; IOANNIDIS, J. P. A. Overlapping network meta-analyses on the same topic: survey of published studies. **Int J Epidemiol**, v. 46, n. 6, p. 1999-2008, Dec 1 2017.
- 108 SIONTIS, K. C.; IOANNIDIS, J. P. A. Replication, Duplication, and Waste in a Quarter Million Systematic Reviews and Meta-Analyses. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**, v. 11, n. 12, p. e005212, Dec 2018.
- 109 GUTIERREZ-ARIAS, R. *et al.* Strategies used to manage overlap of primary study data by exercise-related overviews: protocol for a systematic methodological review. **BMJ Open**, v. 13, n. 4, p. e069906, Apr 20 2023.
- 110 LUNNY, C. *et al.* Managing overlap of primary study results across systematic reviews: practical considerations for authors of overviews of reviews. **BMC Med Res Methodol**, v. 21, n. 1, p. 140, Jul 7 2021.
- 111 PIEPER, D. *et al.* Systematic review finds overlapping reviews were not mentioned in every other overview. **J Clin Epidemiol**, v. 67, n. 4, p. 368-375, Apr 2014.
- 112 SAMPSON, M. *et al.* Managing database overlap in systematic reviews using Batch Citation Matcher: case studies using Scopus. **J Med Libr Assoc**, v. 94, n. 4, p. 461-463, e219, Oct 2006.
- 113 BAFETA, A. *et al.* Analysis of the systematic reviews process in reports of network meta-analyses: methodological systematic review. **BMJ**, v. 347, p. f3675, Jul 1 2013.
- 114 HUTTON, B. *et al.* The quality of reporting methods and results in network meta-analyses: an overview of reviews and suggestions for improvement. **PLoS One**, v. 9, n. 3, p. e92508, 2014.
- 115 PAGE, M. J. *et al.* Epidemiology and Reporting Characteristics of Systematic Reviews of Biomedical Research: A Cross-Sectional Study. **PLoS Med**, v. 13, n. 5, p. e1002028, May 2016.

116 ABUSHOUK, A. I. *et al.* Quality Assessment of Published Systematic Reviews in High Impact Cardiology Journals: Revisiting the Evidence Pyramid. **Front Cardiovasc Med**, v. 8, p. 671569, 2021.

117 VERONIKI, A. A. *et al.* Do reporting guidelines have an impact? Empirical assessment of changes in reporting before and after the PRISMA extension statement for network meta-analysis. **Syst Rev**, v. 10, n. 1, p. 246, Sep 10 2021.

118 EQUATOR. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research. 2023. Disponível em: <https://www.equator-network.org/>. Acesso em: 01 jun. 2023.

119 SHEA, B. J. *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ**, v. 358, p. j4008, Sep 21 2017.

120 WHITING, P. *et al.* ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. **J Clin Epidemiol**, v. 69, p. 225-234, Jan 2016.

121 HUTTON, B. *et al.* The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. **Ann Intern Med**, v. 162, n. 11, p. 777-784, Jun 2 2015.

122 PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, p. n71, Mar 29 2021.

123 TRICCO, A. C. *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. **Ann Intern Med**, v. 169, n. 7, p. 467-473, Oct 2 2018.

124 MOHER, D. *et al.* Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. **Control Clin Trials**, v. 16, n. 1, p. 62-73, Feb 1995.

125 SHEA, B. J. *et al.* External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). **PLoS One**, v. 2, n. 12, p. e1350, Dec 26 2007.

126 MA, L. L. *et al.* Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? **Mil Med Res**, v. 7, n. 1, p. 7, Feb 29 2020.

127 PROGRAMME, C. A. S. CASP Systematic Review Checklist. 2018. Disponível em: https://casp-uk.net/images/checklist/documents/CASP-Systematic-Review-Checklist/CASP-Systematic-Review-Checklist-2018_fillable-form.pdf. Acesso em: 12 jun. 2023.

128 SIGN. Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses. 2021. Disponível em: <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>. Acesso em: 12 jun. 2023.

129 BARKER, T. H. *et al.* Revising the JBI quantitative critical appraisal tools to improve their applicability: an overview of methods and the development process. **JBI Evid Synth**, v. 21, n. 3, p. 478-493, Mar 1 2023.

130 DIAS, S. *et al.* NICE Decision Support Unit Technical Support Documents. NICE DSU Technical Support Document 4: Inconsistency in Networks of Evidence Based on Randomised Controlled Trials. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
Copyright © 2014 National Institute for Health and Clinical Excellence, unless otherwise stated. All rights reserved. 2014.

131 SHEA, B. J. *et al.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Med Res Methodol**, v. 7, p. 10, Feb 15 2007.

132 OXMAN, A. D.; GUYATT, G. H. Validation of an index of the quality of review articles. **J Clin Epidemiol**, v. 44, n. 11, p. 1271-1278, 1991.

133 SACKS, H. S. *et al.* Meta-analyses of randomized controlled trials. **N Engl J Med**, v. 316, n. 8, p. 450-455, Feb 19 1987.

134 PIEPER, D. *et al.* Systematic review found AMSTAR, but not R(evised)-AMSTAR, to have good measurement properties. **J Clin Epidemiol**, v. 68, n. 5, p. 574-583, May 2015.

135 HARTMANN-BOYCE, J. *et al.* Behavioural interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 1, p. Cd013229, Jan 4 2021.

136 JACOBSEN, S. M. *et al.* Methodological quality of systematic reviews comprising clinical practice guidelines for cardiovascular risk assessment and management for noncardiac surgery. **Br J Anaesth**, v. 127, n. 6, p. 905-916, Dec 2021.

137 LI, Y. *et al.* Reporting and methodological quality of COVID-19 systematic reviews needs to be improved: an evidence mapping. **J Clin Epidemiol**, v. 135, p. 17-28, Jul 2021.

138 THOMSON, K. *et al.* The effects of community pharmacy-delivered public health interventions on population health and health inequalities: A review of reviews. **Prev Med**, v. 124, p. 98-109, Jul 2019.

139 WOLFE, D. *et al.* Incidence, causes, and consequences of preventable adverse drug reactions occurring in inpatients: A systematic review of systematic reviews. **PLoS One**, v. 13, n. 10, p. e0205426, 2018.

140 KUNG, J. *et al.* From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. **Open Dent J**, v. 4, p. 84-91, Jul 16 2010.

- 141 DOSENOVIC, S. *et al.* Comparison of methodological quality rating of systematic reviews on neuropathic pain using AMSTAR and R-AMSTAR. **BMC Med Res Methodol**, v. 18, n. 1, p. 37, May 8 2018.
- 142 PUSSEGODA, K. *et al.* Systematic review adherence to methodological or reporting quality. **Syst Rev**, v. 6, n. 1, p. 131, Jul 19 2017.
- 143 CHALMERS, I.; HAYNES, B. Reporting, updating, and correcting systematic reviews of the effects of health care. **Bmj**, v. 309, n. 6958, p. 862-865, Oct 1 1994.
- 144 SIMERA, I. *et al.* Transparent and accurate reporting increases reliability, utility, and impact of your research: reporting guidelines and the EQUATOR Network. **BMC Med**, v. 8, p. 24, Apr 26 2010.
- 145 MOHER, D. *et al.* Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. **Lancet**, v. 354, n. 9193, p. 1896-1900, Nov 27 1999.
- 146 MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Ann Intern Med**, v. 151, n. 4, p. 264-269, w264, Aug 18 2009.
- 147 PAGE, M. J. *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **Bmj**, v. 372, p. n160, Mar 29 2021.
- 148 PAGE, M. J.; MOHER, D.; MCKENZIE, J. E. Introduction to preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses 2020 and implications for research synthesis methodologists. **Res Synth Methods**, v. 13, n. 2, p. 156-163, Mar 2022.
- 149 WELCH, V. *et al.* Extending the PRISMA statement to equity-focused systematic reviews (PRISMA-E 2012): explanation and elaboration. **Int J Equity Health**, v. 14, p. 92, Oct 8 2015.
- 150 STEWART, L. A. *et al.* Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of individual participant data: the PRISMA-IPD Statement. **Jama**, v. 313, n. 16, p. 1657-1665, Apr 28 2015.
- 151 ZORZELA, L. *et al.* PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews. **Bmj**, v. 352, p. i157, Feb 1 2016.
- 152 MCINNES, M. D. F. *et al.* Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement. **Jama**, v. 319, n. 4, p. 388-396, Jan 23 2018.
- 153 WANG, X. *et al.* Reporting items for systematic reviews and meta-analyses of acupuncture: the PRISMA for acupuncture checklist. **BMC Complement Altern Med**, v. 19, n. 1, p. 208, Aug 12 2019.

154 O'DEA, R. E. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses in ecology and evolutionary biology: a PRISMA extension. **Biol Rev Camb Philos Soc**, v. 96, n. 5, p. 1695-1722, Oct 2021.

155 PRISMA. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) website. 2023. Disponível em: <http://www.prisma-statement.org/>. Acesso em: 09 jun. 2023.

156 GATES, M. *et al.* Reporting guideline for overviews of reviews of healthcare interventions: development of the PRIOR statement. **Bmj**, v. 378, p. e070849, Aug 9 2022.

157 GAO, Y. *et al.* Improvement needed in the network geometry and inconsistency of Cochrane network meta-analyses: a cross-sectional survey. **J Clin Epidemiol**, v. 113, p. 214-227, Sep 2019.

158 GE, L. *et al.* Epidemiology Characteristics, Methodological Assessment and Reporting of Statistical Analysis of Network Meta-Analyses in the Field of Cancer. **Sci Rep**, v. 6, p. 37208, Nov 16 2016.

159 PAMPORIS, K. *et al.* Overviews of reviews in the cardiovascular field underreported critical methodological and transparency characteristics: a methodological study based on the PRIOR statement. **J Clin Epidemiol**, May 26 2023.

160 BRASIL. **Diretrizes metodológicas elaboração de diretrizes clínicas**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

161 GUYATT, G. H. *et al.* What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? **Bmj**, v. 336, n. 7651, p. 995-998, May 3 2008.

162 GUYATT, G. H. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **Bmj**, v. 336, n. 7650, p. 924-926, Apr 26 2008.

163 ANDREWS, J. C. *et al.* GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. **J Clin Epidemiol**, v. 66, n. 7, p. 726-735, Jul 2013.

164 BALSHEM, H. *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. **J Clin Epidemiol**, v. 64, n. 4, p. 401-406, Apr 2011.

165 GUYATT, G. *et al.* GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. **J Clin Epidemiol**, v. 64, n. 4, p. 383-394, Apr 2011.

166 NORRIS, S. L. *et al.* The skills and experience of GRADE methodologists can be assessed with a simple tool. **J Clin Epidemiol**, v. 79, p. 150-158.e151, Nov 2016.

167 ANSARI, M. T.; TSERTSVADZE, A.; MOHER, D. Grading quality of evidence and strength of recommendations: a perspective. **PLoS Med**, v. 6, n. 9, p. e1000151, Sep 2009.

168 BRASIL. **Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

169 MUSTAFA, R. A. *et al.* The GRADE approach is reproducible in assessing the quality of evidence of quantitative evidence syntheses. **J Clin Epidemiol**, v. 66, n. 7, p. 736-742; quiz 742.e731-735, Jul 2013.

170 WHO. The top 10 causes of death. Geneva, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Acesso em: 11 jun. 2023.

171 COLLABORATORS, G. D. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950-2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **Lancet**, v. 396, n. 10258, p. 1160-1203, Oct 17 2020.

172 COLLABORATORS, G. D. a. I. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **Lancet**, v. 396, n. 10258, p. 1204-1222, Oct 17 2020.

173 ROTH, G. A. *et al.* Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. **J Am Coll Cardiol**, v. 76, n. 25, p. 2982-3021, Dec 22 2020.

174 OLIVEIRA, G. M. M. *et al.* Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. **Arq Bras Cardiol**, v. 118, n. 1, p. 115-373, Jan 2022.

175 ANTMAN, E. M.; LOSCALZO, J. Cardiopatia isquêmica. *In*: KASPER, D. L. *et al.* (Ed.). **Medicina interna de Harrison**. 19. ed. Porto Alegre: McGraw Hill/AMGH, v.2, 2017. cap. 293, p.1578-1593.

176 FUCHS, F. D.; FUCHS, F. C. Cardiopatia isquêmica. *In*: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Ed.). **Farmacologia clínica e terapêutica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. cap. 40, p.519-536.

177 SCHOENHAGEN, P. *et al.* Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes : an intravascular ultrasound study. **Circulation**, v. 101, n. 6, p. 598-603, Feb 15 2000.

178 HANSSON, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **N Engl J Med**, v. 352, n. 16, p. 1685-1695, Apr 21 2005.

179 DONNAN, G. A. *et al.* Stroke. **Lancet**, v. 371, n. 9624, p. 1612-1623, May 10 2008.

180 WOLF, P. A.; ABBOTT, R. D.; KANNEL, W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. **Stroke**, v. 22, n. 8, p. 983-988, Aug 1991.

181 ELLIOTT, A. D. *et al.* Epidemiology and modifiable risk factors for atrial fibrillation. **Nat Rev Cardiol**, v. 20, n. 6, p. 404-417, Jun 2023.

182 LIPPI, G.; SANCHIS-GOMAR, F.; CERVELLIN, G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. **Int J Stroke**, v. 16, n. 2, p. 217-221, Feb 2021.

183 KANNEL, W. B. *et al.* Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. **Am J Cardiol**, v. 82, n. 8a, p. 2n-9n, Oct 16 1998.

184 DONG, X. J. *et al.* Global burden of atrial fibrillation/atrial flutter and its attributable risk factors from 1990 to 2019. **Europace**, v. 25, n. 3, p. 793-803, Mar 30 2023.

185 BARRITT, D. W.; JORDAN, S. C. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. **Lancet**, v. 1, n. 7138, p. 1309-1312, Jun 18 1960.

186 BUNDY, J. D. *et al.* Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis. **JAMA Cardiol**, v. 2, n. 7, p. 775-781, Jul 1 2017.

187 ETTEHAD, D. *et al.* Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. **Lancet**, v. 387, n. 10022, p. 957-967, Mar 5 2016.

188 LAW, M. R.; MORRIS, J. K.; WALD, N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. **BMJ**, v. 338, p. b1665, May 19 2009.

189 MANT, J. *et al.* Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. **Lancet**, v. 370, n. 9586, p. 493-503, Aug 11 2007.

190 MILLS, E. J. *et al.* Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. **J Am Coll Cardiol**, v. 52, n. 22, p. 1769-1781, Nov 25 2008.

191 SUTCLIFFE, P. *et al.* Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. **Health Technol Assess**, v. 17, n. 43, p. 1-253, Sep 2013.

- 192 ALMUTAIRI, A. R. *et al.* Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. **Clin Ther**, v. 39, n. 7, p. 1456-1478.e1436, Jul 2017.
- 193 ZHENG, S. L.; RODDICK, A. J. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**, v. 321, n. 3, p. 277-287, Jan 22 2019.
- 194 LIP, G. Y.; LANE, D. A. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. **JAMA**, v. 313, n. 19, p. 1950-1962, May 19 2015.
- 195 OWENS, R. E.; KABRA, R.; OLIPHANT, C. S. Direct oral anticoagulant use in nonvalvular atrial fibrillation with valvular heart disease: a systematic review. **Clin Cardiol**, v. 40, n. 6, p. 407-412, Jun 2017.
- 196 MAINKA, F. F. *et al.* Safety and Efficacy of Oral Anticoagulants Therapies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-Analysis. **J Cardiovasc Pharmacol Ther**, v. 25, n. 5, p. 399-408, Sep 2020.
- 197 STERNE, J. A. *et al.* Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. **Health Technol Assess**, v. 21, n. 9, p. 1-386, Mar 2017.
- 198 FUCHS, F. D.; GUS, M. Doença tromboembólica. *In:* (Ed.). **Farmacologia clínica e terapêutica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. cap. 44, p.580-593.
- 199 FERRO, J. M. *et al.* European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - Endorsed by the European Academy of Neurology. **Eur Stroke J**, v. 2, n. 3, p. 195-221, Sep 2017.
- 200 KEARON, C. *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. **Chest**, v. 149, n. 2, p. 315-352, Feb 2016.
- 201 KOZIEŁ, M. *et al.* Changes in anticoagulant prescription patterns over time for patients with atrial fibrillation around the world. **J Arrhythm**, v. 37, n. 4, p. 990-1006, Aug 2021.
- 202 SERRANO JUNIOR, C. V. *et al.* Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. **Arq Bras Cardiol**, v. 101, p. 1-93, 2013.
- 203 SERRANO JUNIOR, C. V. *et al.* Posicionamento sobre Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia – 2019. **Arq Bras Cardiol**, v. 113, n. 1, p. 111-134, 2019.

204 BRASIL. **Apixabana, rivaroxabana e dabigatana em pacientes com fibrilação atrial não valvar**. CONITEC. Brasília: Fevereiro/2016. 2016

205 BRASIL. **Dabigatana para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar e Idarucizumabe para reversão do efeito anticoagulante do Dabigatana**. CONITEC. Brasília. 2019. (Relatório de recomendação n. 436.)

206 BRASIL. **Dabigatana para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar e Idarucizumabe para reversão do efeito anticoagulante do Dabigatana**. CONITEC. Brasília: Julho/2020. 2020. (Relatório de recomendação preliminar.)

207 AROMATARIS, E.; MUNN, Z. **JBIM Manual for Evidence Synthesis**. Adelaide: The Joanna Briggs Institute, 2021. 978-0-6488488-0-6. DOI <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global>. Acesso em: 09 jun. 2023.

208 TSAFNAT, G. *et al.* The automation of systematic reviews. **BMJ**, v. 346, p. f139, Jan 10 2013.

209 YANG, Z. P.; YE, X. F.; FAN, D. M. Meta-analysis is victim to Chinese academic and educational systems. **J Formos Med Assoc**, v. 112, n. 5, p. 235-236, May 2013.

210 IOANNIDIS, J. P. Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. **J Clin Epidemiol**, v. 73, p. 82-86, May 2016.

211 SCHUIT, E.; IOANNIDIS, J. P. Network meta-analyses performed by contracting companies and commissioned by industry. **Syst Rev**, v. 5, n. 1, p. 198, Nov 25 2016.

212 HARENBERG, J.; MARX, S.; WEHLING, M. Head-to-head or indirect comparisons of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: what's next? **Thromb Haemost**, v. 108, n. 3, p. 407-409, Sep 2012.

213 MAHTTA, D. *et al.* Methodological Rigor and Temporal Trends of Cardiovascular Medicine Meta-Analyses in Highest-Impact Journals. **J Am Heart Assoc**, v. 10, n. 18, p. e021367, Sep 21 2021.

214 EISELE-METZGER, A.; BOLLIG, C.; MEERPOHL, J. J. Systematic reviews should be at the heart of continuing medical education. **J Eur CME**, v. 10, n. 1, p. 2014096, 2021.

215 ESHAGHPOUR, A. *et al.* Evaluating the quality of systematic reviews and meta-analyses published on direct oral anticoagulants in the past 5 years. **BMJ Evid Based Med**, Jun 3 2020.

216 GARRETT, E. P. *et al.* Quality of reporting among systematic reviews underpinning the ESC/ACC guidelines on ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. **BMJ Evid Based Med**, Mar 11 2022.

217 LI, L. *et al.* AMSTAR 2 appraisal of systematic reviews and meta-analyses in the field of heart failure from high-impact journals. **Syst Rev**, v. 11, n. 1, p. 147, Jul 23 2022.

218 RICHARDS, D. Handsearching still a valuable element of the systematic review. **Evid Based Dent**, v. 9, n. 3, p. 85, 2008.

219 BILANDZIC, A. *et al.* Risk of Bias in Systematic Reviews of Non-Randomized Studies of Adverse Cardiovascular Effects of Thiazolidinediones and Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Application of a New Cochrane Risk of Bias Tool. **PLoS Med**, v. 13, n. 4, p. e1001987, Apr 2016.

220 PIEPER, D.; ROMBEY, T. Where to prospectively register a systematic review. **Syst Rev**, v. 11, n. 1, p. 8, Jan 8 2022.

221 TONIN, F. S. *et al.* Description of network meta-analysis geometry: A metrics design study. **PLoS One**, v. 14, n. 2, p. e0212650, 2019.

222 BAFETA, A. *et al.* Reporting of results from network meta-analyses: methodological systematic review. **Bmj**, v. 348, p. g1741, Mar 11 2014.

223 SALANTI, G.; KAVVOURA, F. K.; IOANNIDIS, J. P. Exploring the geometry of treatment networks. **Ann Intern Med**, v. 148, n. 7, p. 544-553, Apr 1 2008.

**APÊNDICE A – ESTRATÉGIAS DE BUSCA COMPLETAS PARA O
MAPEAMENTO DAS META-ANÁLISES EM REDE**

Medline (PubMed) = 496 artigos

#1 Anticoagulants[MH] OR “Platelet Aggregation Inhibitors”[MH] OR anticoagulant*[TIAB] OR anticoagulation[TIAB] OR antiaggregant*[TIAB] OR “thrombin inhibitors”[TIAB] OR antithrombin*[TIAB] OR platelet[TIAB] OR antiplatelet*[TIAB] OR aspirin[TIAB] OR “acetylsalicylic acid”[TIAB] OR clopidogrel[TIAB] OR prasugrel[TIAB] OR ticagrelor[TIAB] OR ticlopidine[TIAB] OR dipyridamole[TIAB] OR heparin[TIAB] OR enoxaparin[TIAB] OR dalteparin[TIAB] OR warfarin[TIAB] OR phenprocoumon[TIAB] OR streptokinase[TIAB] OR alteplase[TIAB] OR tenecteplase[TIAB] OR reteplase[TIAB] OR dabigatran[TIAB] OR bivalirudin[TIAB] OR argatroban[TIAB] OR abciximab[TIAB] OR tirofiban[TIAB] OR eptifibatide[TIAB] OR fondaparinux[TIAB] OR rivaroxaban[TIAB] OR apixaban[TIAB] OR edoxaban[TIAB] OR cilostazol[TIAB] OR “vitamin K”[TIAB]

#2 “indirect treatment comparison”[TIAB] OR “indirect meta-analysis”[TIAB] OR “indirect meta-analyses”[TIAB] OR “mixed treatment meta-analysis”[TIAB] OR “mixed treatment meta-analyses”[TIAB] OR “multiple treatment meta-analysis”[TIAB] OR “multiple treatment comparison”[TIAB] OR “network meta-analysis”[TIAB] OR “network meta-analyses”[TIAB] OR “bayesian meta-analysis”[TIAB] OR “Network Meta-Analysis”[MH]

#1 AND #2

Scopus = 611 artigos

TITLE-ABS-KEY (anticoagulant* OR anticoagulation OR antiaggregant* OR antithrombin* OR platelet OR antiplatelet OR aspirin OR "acetylsalicylic acid" OR clopidogrel OR prasugrel OR ticagrelor OR ticlopidine OR dipyridamole OR heparin OR enoxaparin OR dalteparin OR warfarin OR phenprocoumon OR streptokinase OR alteplase OR tenecteplase OR reteplase OR dabigatran OR bivalirudin OR argatroban OR abciximab OR tirofiban OR eptifibatide OR fondaparinux OR rivaroxaban OR apixaban OR edoxaban OR cilostazol)

AND

TITLE-ABS-KEY ("indirect treatment comparison" OR "indirect meta-analysis" OR "indirect meta-analyses" OR "mixed treatment meta-analysis" OR "mixed treatment meta-analyses" OR "multiple treatment meta-analysis" OR "multiple treatment comparison" OR "network meta-analysis" OR "network meta-analyses" OR "bayesian meta-analysis")

TOTAL: 1107 artigos

FONTE: O autor (2023).

APÊNDICE B – ESTUDOS INCLUÍDOS (N=86)

1. S. Al Said, S. Alabed, K. Kaier, A.R. Tan, C. Bode, J.J. Meerpohl, D. Duerschmied, Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) post-percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12 (2019) Cd013252.
2. R.M. Altoukhi, R.A. Alshouimi, S.M. Al Rammah, M.Y. Alzahrani, A.R. Almutairi, A.M. Alshehri, O.M. Alfayez, M.S. Al Yami, O.A. Almohammed, Safety and efficacy of dual versus triple antithrombotic therapy (DAT vs TAT) in patients with atrial fibrillation following a PCI: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 10 (2020) e036138. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036138.
3. C. Antza, I. Doundoulakis, E. Akrivos, F. Economou, P. Vazakidis, A.B. Haidich, V. Kotsis, Non-vitamin K oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: a network meta-analysis. *Scand. Cardiovasc. J.* 53 (2019) 48-54.
4. A. Assiri, O. Al-Majzoub, A.O. Kanaan, J.L. Donovan, M. Silva, Mixed treatment comparison meta-analysis of aspirin, warfarin, and new anticoagulants for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin. Ther.* 35 (2013) 967-84.e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.05.011.
5. L. Baldetti, F. Melillo, F. Moroni, G. Gallone, M. Pagnesi, A. Venuti, A. Beneduce, F. Calvo, M. Gramegna, C. Godino, F. D'Ascenzo, G.M. De Ferrari, D. Capodanno, A.M. Cappelletti, Meta-Analysis comparing P2Y12 inhibitors in acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 125 (2020) 1815-1822.
6. G. Biondi-Zoccai, V. Malavasi, F. D'Ascenzo, A. Abbate, P. Agostoni, M. Lotrionte, D. Castagno, B. Van Tassell, E. Casali, M. Marietta, M.G. Modena, K.A. Ellenbogen, G. Frati, Comparative effectiveness of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation: evidence from pair-wise and warfarin-controlled network meta-analyses. *HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anaesth.* 5 (2013) 40-54.
7. A.D. Blann, F. Skjøth, L.H. Rasmussen, T.B. Larsen, G.Y. Lip, Edoxaban versus placebo, aspirin, or aspirin plus clopidogrel for stroke prevention in atrial fibrillation. An indirect comparison analysis. *Thromb. Haemost.* 114 (2015) 403-409.

8. W. Bunmark, P. Jinatongthai, P. Vathesatogkit, A. Thakkinstian, C.M. Reid, W. Wongcharoen, N. Chaiyakunapruk, S. Nathisuwan, Antithrombotic regimens in patients with percutaneous coronary intervention whom an anticoagulant is indicated: A systematic review and network meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 9 (2018) 1322.
9. C. Cameron, D. Coyle, T. Richter, S. Kelly, K. Gauthier, S. Steiner, M. Carrier, K. Coyle, A. Bai, K. Moulton, T. Clifford, G. Wells, Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open.* 4 (2014) e004301.
10. D. Capodanno, M. Di Maio, A. Greco, D.L. Bhatt, C.M. Gibson, A. Goette, R.D. Lopes, R. Mehran, P. Vranckx, D. J. Angiolillo, Safety and efficacy of double antithrombotic therapy with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Heart. Assoc.* 9 (2020) e017212.
11. A. Chakos, D. Jbara, K. Singh, T.D. Yan, D.H. Tian, Network meta-analysis of antiplatelet therapy following coronary artery bypass grafting (CABG): none versus one versus two antiplatelet agents. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 7 (2018) 577-585.
12. W. Chen, C. Zhang, J. Zhao, X. Xu, H. Dang, Q. Xiao, Y. Li, H. Hou, Effects of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor on prevention of stent thrombosis in patients underwent percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis. *Clin. Cardiol.* 44 (2021) 488-494.
13. S.K. Chua, L.C. Chen, K.G. Shyu, J.J. Cheng, H.F. Hung, C.Z. Chiu, C.M. Lin, Antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: A systemic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Med.* 9 (2020) 1062.
14. R. Colleran, R.A. Byrne, G. Ndrepepa, H.A. Alvarez-Covarrubias, K. Mayer, C. Kuna, H. Rai, A. Kastrati, S. Cassese, Antithrombotic therapy with or without aspirin after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome in patients taking oral anticoagulation: A meta-analysis and network analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 36 (2022) 99-106.

- 15.S. Deitelzweig, C. Farmer, X. Luo, X. Li, L. Vo, J. Mardekian, K. Fahrbach, A. Ashaye, Comparison of major bleeding risk in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving direct oral anticoagulants in the real-world setting: a network meta-analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 34 (2018) 487-498.
- 16.K. Deng, J. Cheng, S. Rao, H. Xu, L. Li, Y. Gao, Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis. *Front. Med. (Lausanne)*. 7 (2020) 107.
- 17.A. Dogliotti, E. Paolasso, R.P. Giugliano, Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. *Heart*. 100 (2014) 396-405.
- 18.A.C. Fanaroff, V. Hasselblad, M.T. Roe, D.L. Bhatt, S.K. James, P.G. Steg, C. M. Gibson, E. M. Ohman, Antithrombotic agents for secondary prevention after acute coronary syndromes: A systematic review and network meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 241 (2017) 87-96.
- 19.Y. Fei, C.K. Lam, B.M.Y. Cheung, Efficacy and safety of newer P2Y12 inhibitors for acute coronary syndrome: a network meta-analysis. *Sci. Rep.* 10 (2020) 16794.
- 20.M.M. Fernandez, J. Wang, X. Ye, W.J. Kwong, B. Sherif, S. Hogue, B. Sherrill, Systematic review and network meta-analysis of the relative efficacy and safety of edoxaban versus other nonvitamin K antagonist oral anticoagulants among patients with nonvalvular atrial fibrillation and CHADS2 score ≥ 2 . *SAGE Open Med.* 3 (2015) 2050312115613350.
- 21.W. Fu, H. Guo, J. Guo, K. Lin, H. Wang, Y. Zhang, Y. Wang, Z. Shan, Relative efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation by network meta-analysis. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 15 (2014) 873-879.
- 22.X. Gao, Z. Ge, X. Kong, Z. Wang, G. Zuo, F. Wang, S. Chen, J. Zhang, Clinical outcomes of antithrombotic strategies for patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention. *Int. Heart J.* 60 (2019) 546-553.
- 23.X. Gong, S. Tang, J. Li, X. Zhang, X. Tian, S. Ma, Antithrombotic therapy strategies for atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*.12 (2017) e0186449.

- 24.L. Guo, S. Li, P. Wang, X. Zhong, Y. Hong, Comparative efficacy of clinical events prevention of five anticoagulants in patients with atrial fibrillation (a network meta-analysis). *Am. J. Cardiol.* 119 (2017) 585-593.
- 25.R. Gupta, A.H. Malik, A. Briasoulis, A.M. Joshi, D.G. Guthier, T. Popli, W.S. Aronow, A.V. Vyas, N.C. Patel, H. Ahmad, B. Kluck, Comparative safety and effectiveness of loading doses of P2Y12 inhibitors in patients undergoing elective PCI: a network meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 13 (2021).
- 26.S. Gupta, E.P. Belley-Cote, P. Panchal, A. Pandey, A. Basha, L. Pallo, B. Rochweg, S. Mehta, J.D. Schwalm, R.P. Whitlock, Antiplatelet therapy and coronary artery bypass grafting: a systematic review and network meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 31 (2020) 354-363. doi: 10.1093/icvts/ivaa115.
- 27.K. Hesterberg, A. Rawal, S. Khan, A. Rashid, D. Jones, T. Siddiqui T, A.K. Thekayat, M. Nayyar, S. Rahman, A meta-analysis comparing aspirin alone versus dual antiplatelet therapy for the prevention of venous graft failure following coronary artery bypass surgery. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 21 (2020) 792-796.
- 28.M. Hirschl, M. Kundi, Safety and efficacy of direct acting oral anticoagulants and vitamin K antagonists in nonvalvular atrial fibrillation - a network meta-analysis of real-world data. *Vasa.* 48 (2019) 134-147.
- 29.H. Jin, K. Zhu, L. Wang, W. Zhou, H. Zhi, Efficacy and safety of non-vitamin K anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: A network meta-analysis. *Thromb. Res.* 196 (2020) 109-119. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.021. Epub 2020 Aug 14.
- 30.P. Jinatongthai, J. Kongwatcharapong, C.Y. Foo, A. Phrommintikul, S. Nathisuwan, A. Thakkinstian, C.M. Reid, N. Chaiyakunapruk, Comparative efficacy and safety of reperfusion therapy with fibrinolytic agents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 390 (2017) 747-759.
- 31.A.H. Katsanos, D. Mavridis, J. Parissis, S. Deftereos, A. Frogoudaki, A.R. Vrettou, I Ikonomidis, M. Chondrogianni, A. Safouris, A. Filippatou, K. Voumvourakis, N. Triantafyllou, J. Ellul, T. Karapanayiotides, S. Giannopoulos, A.W. Alexandrov, A.V. Alexandrov, G. Tsivgoulis, Novel oral anticoagulants for

- the secondary prevention of cerebral ischemia: a network meta-analysis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 9 (2016) 359-368.
- 32.S.U. Khan, M.A. Saleem, A. Abdullah, S. Ghimire, M. Lekkala, H. Rahman, A.N. Lone, E. Kaluski, Safety and efficacy of anti-thrombotic regimens in patients with percutaneous coronary intervention requiring oral anticoagulation: A traditional and network meta-analysis. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 18 (2017) 535-543.
- 33.S.M. Kim, E.T. Jeon, J.M. Jung, J.S. Lee, Real-world oral anticoagulants for Asian patients with non-valvular atrial fibrillation: A PRISMA-compliant article. *Medicine.* 100 (2021) e26883.
- 34.T. Kinnaird, G. Medic, G. Casella, F. Schiele, U. Kaul, P.W. Radke, I. Eijgelshoven, G. Bergman, D.P. Chew, Relative efficacy of bivalirudin versus heparin monotherapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis. *J. Blood Med.* 4 (2013) 129-140.
- 35.L. Knijnik, M. Rivera, V. Blumer, R. Cardoso, A. Fernandes, G. Fernandes, T. Ferreira, J.G. Romano, L.K. Lambrakos, M.G. Cohen, Prevention of Stroke in Atrial Fibrillation After Coronary Stenting. *Stroke.* 50 (2019) 2125-2132. Epub 2019 Jul 15.
- 36.T. Kuno, H. Takagi, T. Sugiyama, T. Ando, S. Miyashita, N. Valentin, Y.J. Shimada, M. Kodaira, Y. Numasawa, Y. Kanei, K. Hayashida, S. Bangalore, Antithrombotic strategies after transcatheter aortic valve implantation: Insights from a network meta-analysis. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 96 (2020) E177-e86.
- 37.P. Kupó, Z. Szakács, M. Solymár, T. Habon, L. Czopf, L. Hategan, B. Csányi, J. Borbás, A. Tringer, G. Varga, M. Balaskó, R. Sepp, P. Hegyi, A. Bálint, A. Komócsi, Direct anticoagulants and risk of myocardial infarction, a multiple treatment network meta-analysis. *Angiology.* 71 (2020) 27-37.
- 38.P.J. Li, J. Xiao, Q. Yang, Y. Feng, T. Wang, G.J. Liu, Z.A. Liang, Network meta-analysis of efficacy and safety of competitive oral anticoagulants in patients undergoing radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 46 (2016) 213-224.

- 39.C.T. Liao, M.C. Lee, Z.C. Chen, L.E. Ku, J.D. Wang, H.S. Toh, Cost-effectiveness analysis of oral anticoagulants in stroke prevention among patients with atrial fibrillation in Taiwan. *Acta Cardiol. Sin.* 36 (2020) 50-61.
- 40.L. Lin, W.S. Lim, H.J. Zhou, A.L. Khoo, K.T. Tan, A.P. Chew, D. Foo, J.J. Chin, B.P. Lim, Clinical and safety outcomes of oral antithrombotics for stroke prevention in atrial fibrillation: A systematic review and network meta-analysis. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 16 (2015) 1103.e1-19.
- 41.G.Y. Lip, S.A. Mitchell, X. Liu, L.Z. Liu, H. Phatak, S. Kachroo, S. Batsonet, Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. *Int. J. Cardiol.* 204 (2016) 88-94.
- 42.J. Liu, M. Fan, J. Zhao, B. Zhao, C. Zhang, C. Liu, Y. Dong, Efficacy and safety of antithrombotic regimens after coronary intervention in patients on oral anticoagulation: Traditional and Bayesian meta-analysis of clinical trials. *Int. J. Cardiol.* 205 (2016) 89-96.
- 43.X. Liu, M. Huang, C. Ye, J. Zeng, C. Zeng, J. Ma, The role of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation: A PRISMA-compliant article. *Medicine.* 99 (2020) e21025.
- 44.R.D. Lopes, H. Hong, R.E. Harskamp, D.L. Bhatt, R. Mehran, C.P. Cannon, C.B. Granger, F.W.A. Verheugt, J. Li, J.M.T. Berg, N. Sarafoff, C.M. Gibson, J.H. Alexander, Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol.* 4 (2019) 747-755.
- 45.R.D. Lopes, H. Hong, R.E. Harskamp, D.L. Bhatt, R. Mehran, C.P. Cannon, C.B. Granger, F.W.A. Verheugt, J. Li, J.M.T. Berg, N. Sarafoff, P. Vranckx, A. Goette, C.M. Gibson, J.H. Alexander, Optimal antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: An updated network meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 5 (2020) 582-589.
- 46.J.A. López-López, J.A.C. Sterne, H.H.Z. Thom, J.P.T. Higgins, A.D. Hingorani, G.N. Okoli, P.A. Davies, P.N. Bodalia, P.A. Bryden, N.J. Welton, W. Hollingworth, D.M. Caldwell, J. Savović, S. Dias, C. Salisbury, D. Eaton, A. Stephens-Boal, R. Sofat, Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial

- fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 359 (2017) j5058.
- 47.D. Lu, Q. Zhang, Q. Liu, K. Wang, S. Wang, Q. Shan, Bleeding risks with novel oral anticoagulants during catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 44 (2015) 105-111.
- 48.M. Lv, T. Wu, S. Jiang, W. Chen, J. Zhang, Risk of intracranial hemorrhage caused by direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation (from a network meta-analysis of randomized controlled trials). *Am. J. Cardiol.* 162 (2022) 92-99.
- 49.F.F. Mainka, V.L. Ferreira, A.M. Mendes, G.L. Marques, F. Fernandez-Llimos, F.S. Tonin, R. Pontarolo, Safety and efficacy of oral anticoagulants therapies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 25 (2020) 399-408.
- 50.A.H. Malik, S. Yandrapalli, W.S. Aronow, J.A. Panza, H.A. Cooper, Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves. *Heart*. 105 (2019) 1432-6.
- 51.A.H. Malik, S. Yandrapalli, W.S. Aronow, J.A. Panza, H.A. Cooper, Meta-analysis of direct-acting oral anticoagulants compared with warfarin in patients >75 years of age. *Am. J. Cardiol.* 123 (2019) 2051-2057.
- 52.D. Menichelli, F. Del Sole, A. Di Rocco, A. Farcomeni, A. Vestri, F. Violi, P. Pignatelli, G.Y.H. Lip, D. Pastori, Real-world safety and efficacy of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 605,771 patients. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 7 (2021) f11-f19.
- 53.F. Mo, J. Li, Y. Yan, W. Wu, S. Lai, Effect and safety of antithrombotic therapies for secondary prevention after acute coronary syndrome: a network meta-analysis. *Drug Des. Devel. Ther.* 12 (2018) 3583-3594.
- 54.C. Montalto, N. Morici, A.R. Munafò, A. Mangieri, A. Mandurino-Mirizzi, F. D'Ascenzo, J. Oreglia, A. Latib, I. Porto, A. Colombo, S. Savonitto, S. De Servi, G. Crimi, Optimal P2Y12 inhibition in older adults with acute coronary syndromes: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 8 (2022) 20-27.

55. T. Morimoto, B. Crawford, K. Wada, S. Ueda, Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis with the adjustment for the possible bias from open label studies. *J. Cardiol.* 66 (2015) 466-474.
56. E.P. Navarese, F. Andreotti, M. Kołodziejczak, V. Schulze, G. Wolff, S. Dias, B. Claessen, M. Brouwer, G. Tarantini, S. Iliceto, M. Brockmeyer, M. Kowalewski, Y. Lin, J. Eikelboom, G. Musumeci, L. Lee, G.Y.H. Lip, M. Valgimigli, S. Berti, M. Kelm, Comparative efficacy and safety of anticoagulant strategies for acute coronary syndromes. Comprehensive network meta-analysis of 42 randomised trials involving 117,353 patients. *Thromb. Haemost.* 114 (2015) 933-944.
57. E.P. Navarese, S.U. Khan, M. Kołodziejczak, J. Kubica, S. Buccheri, C.P. Cannon, P.A. Gurbel, S. De Servi, A. Budaj, A. Bartorelli, D. Trabattoni, E.M. Ohman, L. Wallentin, M.T. Roe, S. James, Comparative efficacy and safety of oral P2Y12 inhibitors in acute coronary syndrome: Network meta-analysis of 52,816 patients from 12 randomized trials. *Circulation.* 142 (2020)150-160.
58. A.M. Rafique, P. Nayyar, T.Y. Wang, R. Mehran, U. Baber, P.B. Berger, J. Tobis, J. Currier, R.H. Dave, T.D. Henry, Optimal P2Y12 inhibitor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 9 (2016) 1036-1046.
59. N.S. Roskell, G.Y. Lip, H. Noack, A. Clemens, J.M. Plumb, Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb. Haemost.* 104 (2010) 1106-1115.
60. A. Saglietto, F. D'Ascenzo, D. Errigo, S. Leonardi, W.J. Dewilde, F. Conrotto, P. Omedè, A. Montefusco, F. Angelini, O. De Filippo, M. Bianco, G. Gallone, F. Bruno, L. Zaccaro, F. Giannini, A. Latib, A. Colombo, F. Costa, G.M. De Ferrari, Antithrombotic strategies in patients needing oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 97 (2021) 581-588.
61. R. Shah, K. Matin, K.C. Rogers, S.V. Rao, Effect of post-primary percutaneous coronary intervention bivalirudin infusion on net adverse clinical events and

- mortality: A comprehensive pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 90 (2017) 196-204.
- 62.R. Shah, A. Rashid, I. Hwang, T.M. Fan, R.N. Khouzam, G.L. Reed, Meta-analysis of the relative efficacy and safety of oral P2Y12 inhibitors in patients with acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 119 (2017) 1723-1728.
- 63.R. Shah, K.C. Rogers, A.J. Ahmed, B.J. King, S.V. Rao, Effect of post-primary percutaneous coronary intervention bivalirudin infusion on acute stent thrombosis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc. Interv.* 9 (2016) 1313-1320.
- 64.I. Shahid, M.A. Nizam, V. Motiani, R.G. Menezes, U. Naeem, T.J. Siddiqi, T. Rizwan, F. Makhdom, P. Ram, M.S. Usman, Efficacy and safety of oral P2Y12 inhibitors in older patients with acute coronary syndrome: A frequentist network meta-analysis. *Drugs Aging.* 38 (2021) 1003-1016.
- 65.S. Singh, M. Singh, N. Grewal, S. Khosla, Comparative efficacy and safety of prasugrel, ticagrelor, and standard-dose and high-dose clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis. *Am. J. Ther.* 23 (2016) e52-62.
- 66.K. Solo, S. Lavi, C. Kabali, G.N. Levine, A. Kulik, A.A. John-Baptiste, S.E. Froles, J. Martin, J.W. Eikelboom, M. Ruel, A.A. Huitema, T. Choudhury, D.L. Bhatt, N. Tzemos, M.A. Mamas, R. Bagur, Antithrombotic treatment after coronary artery bypass graft surgery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 367 (2019) l5476.
- 67.S. Steiner, D. Moertl, L. Chen, D. Coyle, G.A. Wells, Network meta-analysis of prasugrel, ticagrelor, high- and standard-dose clopidogrel in patients scheduled for percutaneous coronary interventions. *Thromb Haemost.* 108 (2012) 318-27.
- 68.Z. Sun, Y. Liu, Y. Zhang, X. Guo, Y. Xu, Differences in safety and efficacy of oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: A Bayesian analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 73 (2019) e13308. doi: 10.1111/ijcp.13308.
- 69.A. Tawfik, J.M. Bielecki, M. Krahn, P. Dorian, J.S. Hoch, H. Boon, D. Husereau, P. Pechlivanoglou, Systematic review and network meta-analysis of stroke prevention treatments in patients with atrial fibrillation. *Clin. Pharmacol.* 8 (2016) 93-107. eCollection 2016.

- 70.L. Testa, G.B. Zoccai, I. Porto, G. Trotta, P. Agostoni, F. Andreotti, F. Crea, Adjusted indirect meta-analysis of aspirin plus warfarin at international normalized ratios 2 to 3 versus aspirin plus clopidogrel after acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.* 99 (2007) 1637-1642.
- 71.H. Ueyama, H. Takagi, A. Briasoulis, M. Harrington, D. Steinberg, T. Kuno, Meta-analysis of antithrombotic strategies in patients with heart failure with reduced ejection fraction and sinus rhythm. *Am. J. Cardiol.* 127 (2020) 92-98.
- 72.P. Verdecchia, F. Angeli, C. Bartolini, V. De Filippo, A. Aita, L. Di Giacomo, C. Poltronieri, G.Y.H. Lip, G. Reboldi, Safety and efficacy of non-vitamin K oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a Bayesian meta-analysis approach. *Expert Opin. Drug Saf.* 14 (2015) 7-20.
- 73.K.L. Wang, H.R. Büller, S. Goto, C.Y. Lin, E.Y. Lai, C.C. Chiu, C.E. Chiang, R.P. Giugliano, Extracranial arterial and venous thromboembolism in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Rhythm.* 14 (2017) 599-605.
- 74.K.L. Wang, R.P. Giugliano, S. Goto, C.C. Chiu, C.Y. Lin, E.Y. Lai, C.E. Chiang, Standard dose versus low dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. *Heart Rhythm.* 13 (2016) 2340-2347.
- 75.S. Wang, Y. Liu, L. Wang, H. Zuo, Y. Tian, Y. Wang, D. Yin, H. Zhang, Y. Tian, Optimisation of oral anticoagulants for patients with atrial fibrillation within 12 months after percutaneous coronary intervention: A meta-analysis and systematic review. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 36 (2021) 100850.
- 76.G. Wells, D. Coyle, C. Cameron, S. Steiner, K. Coyle, S. Kelly, A. Tang, J. Healey, S.C. Hsieh, J.V. Berkow, Safety, Effectiveness, and Cost-Effectiveness of New Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa, 2012.
- 77.P.C. Westman, M.J. Lipinski, R. Torguson, R.Waksman, A comparison of cangrelor, prasugrel, ticagrelor, and clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 18 (2017) 79-85.

- 78.Q. Xiong, C. Wang, H. Liu, Z. Tan, C. Chen, J. Li, G.Y.H Lip, K. Hong, Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asians with nonvalvular atrial fibrillation: A network meta-analysis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 25 (2019) 1076029619885188.
- 79.W.W. Xu, S.J. Hu, T. Wu, Risk analysis of new oral anticoagulants for gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients: a systematic review and network meta-analysis. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 18 (2017) 567-76.
- 80.W. Xu, M. Lv, S. Wu, S. Jiang, Z. Zeng, Z. Fang, J. Qian, M. Chen, J. Chen, J. Zhang, Severe bleeding risk of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for stroke prevention and treatment in patients with atrial fibrillation: A systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 26 (2021).
- 81.S.M. Yang, C.J. Huang, C.H. Chen, W.C. Yu, S.H. Sung, C.Y. Guo, S.Y. Chuang, H.M. Cheng, C.E. Chiang, Network meta-analysis and trial sequential analysis for atrial fibrillation patients receiving PCI or with ACS. *J. Chin. Med. Assoc.* 85 (2022) 59-66.
- 82.Y. Ye, H. Xie, Y. Zeng, X. Zhao, Z. Tian, S. Zhang, Optimal oral antithrombotic regimes for patients with acute coronary syndrome: a network meta-analysis. *PLoS One.* 9 (2014) e90986.
- 83.C. Zhang, N. Wang, N.N. Shen, L.C. Kong, J. He, Y. Wu, D. Feng, Z.C. Gu, Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with heart failure and sinus rhythm: A network meta-analysis from 5 clinical trials. *Thromb. Res.* 190 (2020) 122-128.
- 84.J. Zhang, J. Tang, X. Cui, B. Wang, M. Bu, Y. Bai, K. Wang, J. Guo, D. Shen, J. Zhanget, Indirect comparison of novel Oral anticoagulants among Asians with non-Valvular atrial fibrillation in the real-world setting: a network meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 19 (2019) 182.
- 85.Y. Zhu, Z. Zou, Y. Huang, L. Zhang, H. Chen, Y. Li, C. Liu, X. Li, D. Xu, Q. Zeng, Comparative efficacy and safety of antithrombotic therapy for transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and network meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 57 (2020) 965-976.
- 86.H. Zhu, X. Xu, X. Fang, F. Ying, L. Song, B. Gao, G. Tong, L. Zhou, T. Chen, J. Huang, Efficacy and safety of long-term antithrombotic strategies in patients

with chronic coronary syndrome: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Heart. Assoc.* 10 (2021) 019184.

APÊNDICE C – ESTUDOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA DE TEXTO COMPLETO E JUSTIFICATIVAS (N=148)

Author, year	Article titles	Motivo(s) da Exclusão
Al Said, 2020	Cochrane corner: NOACs in atrial fibrillation patients post-percutaneous coronary intervention	Dados incompletos
Alotaibi, 2014	Dabigatran, rivaroxaban and apixaban for extended venous thromboembolism treatment: network meta-analysis	Doença
Aronow, 2020	Comparative clinical outcomes of edoxaban in adults with nonvalvular atrial fibrillation	Delineamento do estudo
Aryal, 2019	Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of apixaban compared to rivaroxaban in acute VTE in the real world	Doença
Bálint, 2021	Network meta-analysis of ticagrelor for stroke prevention in patients at high risk for cardiovascular or cerebrovascular events	Doença
Balk, 2017	AHRQ Comparative effectiveness reviews	Doença
Barbarawi, 2019	Best duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: an updated network meta-analysis of randomised controlled trials	Tratamento
Batson, 2016	Exploratory network meta regression analysis of stroke prevention in atrial fibrillation fails to identify any interactions with treatment effect	Desfecho
Baumgartner, 2008	Network meta-analysis of antiplatelet treatments for secondary stroke prevention	Delineamento do estudo
Benenati, 2022	Duration of dual antiplatelet therapy and subsequent monotherapy type in patients undergoing drug-eluting stent implantation: a network meta-analysis	Tratamento
Biondi-Zoccai, 2011	Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes	Delineamento do estudo
Biondi-Zoccai, 2011	Agreement between adjusted indirect comparison and simplified network meta-analyses on prasugrel and ticagrelor	Delineamento do estudo
Burr, 2017	Risk of gastrointestinal bleeding with direct oral anticoagulants: a systematic review and network meta-analysis	Doença
Cameron, 2016	Evaluating the importance of heterogeneity of treatment effect: variation in patient utilities can influence choice of the "optimal" oral anticoagulant for atrial fibrillation	Desfecho
Carnicelli, 2022	Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation: patient-level network meta-analyses of randomised clinical trials with interaction testing by age and sex	Tratamento
Castellucci, 2013	Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis	Doença
Castellucci, 2014	Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis	Delineamento do estudo
Chatterjee, 2013	Comparing newer oral anti-platelets prasugrel and ticagrelor in reduction of ischemic events-evidence from a network meta-analysis	Dados incompletos
Chatterjee, 2013	New oral anticoagulants and the risk of intracranial haemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomised trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation	Dados incompletos
Chen, 2019	Intravenous thrombolysis with 0.9 mg/kg alteplase for acute ischaemic stroke: a network meta-analysis of treatment delay	Doença
Chen, 2021	Efficacy and safety of different low-molecular-weight heparins in preventing thrombotic disease in patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis	Idioma
Choudhary, 2020	Aspirin versus P2Y12 inhibitor-based monotherapy after percutaneous coronary intervention	Delineamento do estudo
Cohen, 2015	Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and	Doença

	network meta-analysis	
Cohen, 2016	Comparison of the non-VKA oral anticoagulants apixaban, dabigatran, and rivaroxaban in the extended treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis	Doença
Cohen, 2016	Correction: Comparison of the non-VKA oral anticoagulants apixaban, dabigatran, and rivaroxaban in the extended treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis	Delineamento do estudo e doença
Cohen, 2018	A systematic review of network meta-analyses among patients with nonvalvular atrial fibrillation: A comparison of efficacy and safety following treatment with direct oral anticoagulants	Delineamento do estudo
Coleman, 2022	Combination anticoagulant or P2Y12 inhibitor with low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone in patients at risk or with documented coronary and/or peripheral artery disease	Doença
Cope, 2014	Critical appraisal of network meta-analyses evaluating the efficacy and safety of new oral anticoagulants in atrial fibrillation stroke prevention trials	Delineamento do estudo
Coyle, 2013	Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation	Delineamento do estudo
Cuisset, 2016	Optimal P2Y12 inhibitor for primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: network meta-analysis in the data-free zone: do you believe in magic?	Delineamento do estudo
de Jong, 2019	Cost-effectiveness of apixaban compared to other anticoagulants in patients with atrial fibrillation in the real-world and trial settings	Delineamento do estudo
Del Giovane, 2021	Antiplatelet drugs for secondary prevention in patients with ischaemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis	Doença
Diener, 2018	Stroke prevention. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: Network meta-analysis	Idioma
Djulgovic, 2020	Which patients with unprovoked venous thromboembolism should receive extended anticoagulation with direct oral anticoagulants? A systematic review, network meta-analysis, and decision analysis	Doença
Dong, 2020	Cost-effectiveness of dabigatran compared with rivaroxaban for prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation in China	Delineamento do estudo
Fazel, 2020	Comparison of reperfusion strategies for ST-segment–elevation myocardial infarction: A multivariate network meta-analysis	Tratamento
Ferrante, 2017	Cual antiplatelet therapy continuation beyond 1 year after drug-eluting stents: a meta-analysis of randomised trials	Tratamento
Folkerts, 2019	Cost-effectiveness of rivaroxaban versus apixaban for the initial treatment of venous thromboembolism and extended prevention of recurrences in the UK	Doença
Fox, 2012	Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials	Doença
Gajulapalli, 2017	Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation: a network meta-analysis	Tratamento
Galli, 2021	Comparative effects of guided vs. potent P2Y12 inhibitor therapy in acute coronary syndrome: a network meta-analysis of 61 898 patients from 15 randomised trials	Tratamento
Garg, 2020	Safety and efficacy of antiplatelet regimens after percutaneous coronary intervention using drug eluting stents: A network meta-analysis of randomised controlled trials	Tratamento
Goto, 2021	Is the answer to clinical questions provided by Bayesian network meta-analysis? Regarding the optimal duration of DAPT and the best subsequent SAPT	Delineamento do estudo
Grajek, 2021	Non-vitamin k antagonist oral anticoagulants and risk of myocardial infarction in patients with atrial fibrillation with or without percutaneous coronary interventions: a meta-analysis	Delineamento do estudo

Grajek, 2022	Do non-vitamin K antagonist oral anticoagulants increase the risk of myocardial infarction?	Delineamento do estudo
Greving, 2019	Antiplatelet therapy after non-cardioembolic stroke	Doença
Guan, 2020	Comparative efficacy and safety of duration of dual antiplatelet therapy in patients with cad undergoing drug-eluting stent implantation: A systematic review and network meta-analysis	Tratamento
Harenberg, 2012	Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis	Dados incompletos
He, 2017	Perioperative management of antithrombotic therapy in patients receiving cardiovascular implantable electronic devices: a network meta-analysis	Doença
Hill, 2020	A systematic review of network meta-analyses and real-world evidence comparing apixaban and rivaroxaban in nonvalvular atrial fibrillation	Delineamento do estudo
Hori, 2020	Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in the Japanese healthcare setting	Delineamento do estudo
Huang, 2017	Comparative efficacy and safety of nine anti-platelet therapies for patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a mixed treatment comparison	Doença
Huang, 2020	Major bleeding risk with non-vitamin K antagonist oral anticoagulant vs. aspirin in heart failure: network meta-analysis	Delineamento do estudo
Huo, 2019	Network meta-analysis of the effectiveness and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation	Idioma
Jin, 2019	Effects of six types of aspirin combination medications for treatment of acute cerebral infarction in China: A network meta-analysis	Doença e tratamento
Jin, 2021	A network meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and diabetes mellitus	Doença
Jonas, 2018	U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews	Delineamento do estudo
Jones, 2013	AHRQ Comparative effectiveness reviews	Doença
Kang, 2014	Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism	Doença
Khan, 2020	Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents: a systematic review and network meta-analysis	Tratamento
Kansal, 2012	Dabigatran versus rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Canada. Comparative efficacy and cost-effectiveness	Delineamento do estudo
Katsanos, 2015	Comparative efficacy and safety of different antiplatelet agents for prevention of major cardiovascular events and leg amputations in patients with peripheral arterial disease: a systematic review and network meta-analysis	Doença
Kheiri, 2018	Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cardioversion of atrial fibrillation: a network meta-analysis	Delineamento do estudo
Kheiri, 2018	Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischemic stroke: a pairwise and network meta-analysis of randomised clinical trials	Doença
Kheiri, 2019	Personalised antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis of randomised clinical trials	Tratamento
Kido, 2020	Network meta-analysis comparing apixaban versus rivaroxaban in morbidly obese patients with atrial fibrillation	Doença
Klarenbach, 2016	CADTH Health Technology Assessments	Delineamento do estudo e doença
Lanitis, 2016	Cost-effectiveness of apixaban versus other oral anticoagulants for the initial treatment of venous thromboembolism and prevention of recurrence	Doença
Kumar, 2021	Revascularisation or optimal medical therapy for stable ischemic	Tratamento

	heart disease: A Bayesian meta-analysis of contemporary trials	
Kuno, 2020	Choosing between aspirin or P2Y12 monotherapy after short course of DAPT	Delineamento do estudo
Kuno, 2020	P2Y12 inhibitor monotherapy versus aspirin monotherapy after short-term dual antiplatelet therapy for percutaneous coronary intervention: Insights from a network meta-analysis of randomised trials	Tratamento
Kuno, 2021	Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: insights from a network meta-analysis of randomised trials	Tratamento
Kuno, 2021	Duration of antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve replacement: Systematic review and network meta-analysis	Tratamento
Lanitis, 2017	Cost-effectiveness of apixaban versus low molecular weight heparin/vitamin k antagonist for the treatment of venous thromboembolism and the prevention of recurrences	Doença
Laskier, 2019	Effectiveness and safety of betrixaban extended prophylaxis for venous thromboembolism compared with standard-duration prophylaxis intervention in acute medically ill patients: a systematic literature review and network meta-analysis	Doença
Lhermusier, 2015	Meta-analysis of direct and indirect comparison of ticagrelor and prasugrel effects on platelet reactivity	Desfecho
Li, 2020	Intraventricular fibrinolytic for the treatment of intraventricular haemorrhage: a network meta-analysis	Doença
Lin, 2020	Efficacy and safety of antiplatelet therapy after percutaneous coronary drug-eluting stenting: A network meta-analysis	Idioma
Lip, 2014	Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation	Delineamento do estudo
Lip, 2015	Cost-effectiveness of apixaban compared with edoxaban for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation	Delineamento do estudo
Lipinski, 2016	Comparison of heparin, bivalirudin, and different glycoprotein IIb/IIIa inhibitor regimens for anticoagulation during percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis	Tratamento
Liu, 2017	Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation	Idioma
Liu, 2018	Efficacy and safety of antithrombotic regimens after coronary intervention in patients on oral anticoagulation: Traditional and Bayesian meta-analysis of clinical trials	Delineamento do estudo
Ma, 2021	Comparative risk for intracranial haemorrhage related to new oral anticoagulants: A network meta-analysis	Doença
Madhavan, 2021	Antiplatelet strategies in acute coronary syndromes: design and methodology of an international collaborative network meta-analysis of randomised controlled trials	Delineamento do estudo
Mai, 2019	Extended anticoagulation for the secondary prevention of venous thromboembolic events: An updated network meta-analysis	Doença
Marquis-Gravel, 2021	Precision medicine in TAVR: how to select the right device for the right patient	Delineamento do estudo
Meng, 2014	Cost-effectiveness of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease	Doença
Messori, 2013	Comparing new anticoagulants in atrial fibrillation using the number needed to treat	Delineamento do estudo
Messori, 2013	New and old anti-thrombotic treatments for patients with atrial fibrillation	Tratamento
Messori, 2015	Cardiovascular safety of new oral anticoagulants: re-analysis of 27 randomised trials based on Bayesian network meta-analysis	Delineamento do estudo
Messori, 2015	Testing the therapeutic equivalence of novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis in orthopaedic surgery and for prevention of stroke in atrial fibrillation	Delineamento do estudo
Miller, 2016	Cost-effectiveness of edoxaban versus rivaroxaban for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) in the US	Delineamento do estudo
Moreno, 2018	Bayesian meta-analysis: The role of the between-sample	Delineamento

	heterogeneity	do estudo
Nagler, 2014	Patient self-management of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in everyday practice: efficacy and safety in a nationwide long-term prospective cohort study	Tratamento
Nana, 2020	In ACS, ticagrelor and prasugrel each reduce some ischemic events but increase major bleeding vs. clopidogrel	Delineamento do estudo
Ng, 2020	Comparative efficacy and safety of warfarin care bundles and novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis	Doença e tratamento
Niu, 2016	Antiplatelet regimens in the long-term secondary prevention of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: an updated network meta-analysis	Doença
Niu, 2017	Effectiveness and safety of thrombolytics for patients with ST-segment elevation myocardial infarction in China: A network meta-analysis	Idioma
No authors listed, 2017	Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis	Delineamento do estudo
No authors listed, 2018	Correction: Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a systematic review and network meta-analysis incorporating complementary external evidence	Delineamento do estudo
No authors listed, 2018	Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis	Delineamento do estudo
Owen, 2010	Antithrombotic treatment for the primary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation: a reappraisal of the evidence and network meta-analysis	Delineamento do estudo
Oyagüez, 2020	Cost-effectiveness analysis of apixaban versus edoxaban in patients with atrial fibrillation for stroke prevention	Delineamento do estudo
Palmerini, 2015	Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials	Tratamento
Palmerini, 2015	Short- versus long-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: an individual patient data pairwise and network meta-analysis	Tratamento
Palmerini, 2017	Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomised trials and 11,473 patients	Tratamento
Palmerini, 2021	Risk-Benefit of 1-Year DAPT After DES implantation in patients stratified by bleeding and ischaemic risk	Tratamento
Passaro, 2011	Anti-platelet treatments in acute coronary syndrome: simplified network meta-analysis	Delineamento do estudo
Pellegrini, 2020	Antithrombotic therapy with or without clopidogrel after transcatheter aortic valve replacement. A meta-analysis of randomised controlled trials	Tratamento
Quon, 2016	Clinical and economic benefits of extended treatment with apixaban for the treatment and prevention of recurrent venous thromboembolism in Canada	Doença
Radadiya, 2021	Major gastrointestinal bleeding risk with direct oral anticoagulants: Does type and dose matter? A systematic review and network meta-analysis	Doença
Rasmussen, 2012	Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: Indirect comparison analysis	Delineamento do estudo
Rollins, 2014	Evaluation of oral anticoagulants for the extended treatment of venous thromboembolism using a mixed-treatment comparison, meta-analytic approach	Doença
Rudakova, 2014	Cost-effectiveness of apixaban compared to other new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation	Idioma
Saber, 2018	Network meta-analysis of patent foramen ovale management	Doença

	strategies in cryptogenic stroke	
Sacquegna, 2015	Old and new oral anticoagulants for secondary stroke prevention in atrial fibrillation	Delineamento do estudo
Sardar, 2013	New oral anticoagulants are not superior to warfarin in secondary prevention of stroke or transient ischemic attacks, but lower the risk of intracranial bleeding: insights from a meta-analysis and indirect treatment comparisons	Delineamento do estudo
Shah, 2019	Safety and efficacy of switching from unfractionated heparin to bivalirudin during primary percutaneous coronary intervention	Tratamento
Shen, 2021	Treatment strategies for cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale: what do we choose?	Doença
Shoji, 2021	De-escalation of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromes	Tratamento
Sobieraj, 2015	Comparative efficacy and safety of anticoagulants and aspirin for extended treatment of venous thromboembolism: A network meta-analysis	Doença
Sun, 2017	The efficacy and safety of 3 types of interventions for stroke prevention in patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases: a network meta-analysis	Doença
Testa, 2012	Adjusted indirect comparison of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation	Delineamento do estudo
Thijs, 2008	Network meta-analysis: simultaneous meta-analysis of common antiplatelet regimens after transient ischaemic attack or stroke	Doença
Thom, 2019	Directly acting oral anticoagulants for the prevention of stroke in atrial fibrillation in England and Wales: cost-effectiveness model and value of information analysis	Delineamento do estudo
Verdecchia, 2014	Edoxaban in the evolving scenario of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants imputed placebo analysis and multiple treatment comparisons	Delineamento do estudo
Villa, 2013	Evaluating the efficacy and safety of apixaban, a new oral anticoagulant, using Bayesian meta-analysis	Doença
Wa, 2019	Comparative efficacy and safety of antiplatelet agents in cerebral ischemic disease: A network meta-analysis	Doença
Wang, 2016	Antiplatelet agents for the secondary prevention of ischemic stroke or transient ischemic attack: a network meta-analysis	Doença
Wang, 2019	Extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and network meta-analysis	Doença
Wolfe, 2018	A systematic review and Bayesian network meta-analysis of risk of intracranial haemorrhage with direct oral anticoagulants	Doença
Wouters, 2013	Cost-effectiveness of dabigatran etexilate in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation in Belgium	Delineamento do estudo
Wu, 2021	Bleeding risk in randomised controlled trials comparing aspirin, clopidogrel, and vitamin k antagonists: a network meta-analysis of 204,989 patients	Doença
Xiang, 2019	Comparative efficacy and safety of multiple antiplatelet therapies for secondary prevention of ischemic stroke or transient ischemic attack: A network meta-analysis	Doença
Xie, 2015	Long-term antiplatelet mono- and dual therapies after ischemic stroke or transient ischemic attack: network meta-analysis	Doença
Xie, 2016	Different durations of dual anti-platelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in patients with coronary disease: A systematic review	Idioma
Xu, 2017	Efficacy of antiplatelet therapy for treating lacunar infarct: Meta-analysis	Idioma
Xu, 2018	Efficacy and risks of anticoagulation for cerebral venous thrombosis	Doença
Xu, 2021	Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy in patients undergoing coronary stent implantation: a systematic review and network meta-analysis	Tratamento
Yang, 2020	Interrupted or uninterrupted oral anticoagulants in patients undergoing atrial fibrillation ablation	Tratamento
Yin, 2019	Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary	Tratamento

	intervention with drug-eluting stent: systematic review and network meta-analysis	
You, 2020	Association of ticagrelor vs clopidogrel with net adverse clinical events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention	Delineamento do estudo
Yuan, 2019	Review: After PCI with DESs, long: After standard-term DAPT increase some adverse outcomes vs short-term DAPT	Delineamento do estudo
Zhang, 2018	Aspirin plus dipyridamole has the highest surface under the cumulative ranking curves (SUCRA) values in terms of mortality, intracranial haemorrhage, and adverse event rate among 7 drug therapies in the treatment of cerebral infarction	Doença
Zhang, 2021	Inhibition of aspirin-induced gastrointestinal injury: systematic review and network meta-analysis	Doença
Zhao, 2016	Cost-effectiveness modelling of novel oral anticoagulants incorporating real-world elderly patients with atrial fibrillation	Dados incompletos
Zheng, 2014	Comparison of the cost-effectiveness of new oral anticoagulants for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in a UK setting	Delineamento do estudo
Zia-Behbahani, 2019	Tenecteplase versus reteplase in acute myocardial infarction: A network meta-analysis of randomised clinical trials	Delineamento do estudo

FONTE: O autor (2023).

APÊNDICE D – CUMPRIMENTO DAS META-ANÁLISES EM REDE AOS ITENS DO PRISMA-NMA

Seção/Tópico	Item do PRISMA-NMA, n (%)	N=86
TÍTULO	1. Identifica o relatório como uma revisão sistemática incorporando uma NMA (ou forma relacionada de MA).	68 (79.1)
RESUMO	2. Fornece um resumo estruturado incluindo o contexto, métodos, resultados, discussão/conclusões, outros.	35 (40.7)
INTRODUÇÃO		
Justificativa	3. Descreve a justificativa para a revisão no contexto do que já é conhecido, <i>incluindo a menção do motivo pelo qual uma MA de rede foi realizada.</i>	64 (74.4)
Objetivos	4. Fornece uma declaração explícita das questões a serem abordadas, com referência aos participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho do estudo (PICOS).	61 (70.9)
MÉTODOS		
Protocolo e registro	5. Indica, se existe, um protocolo de revisão e onde pode ser acessado (por exemplo, endereço da Web); e, se disponível, fornece informações de registro, incluindo o número do registro.	24 (27.9)
Critérios de elegibilidade	6. Especifica as características do estudo (por exemplo, PICOS, duração do acompanhamento) e as características do relatório (por exemplo, anos considerados, idioma, <i>status</i> da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, justificando-os. <i>Descreve claramente os tratamentos elegíveis incluídos na rede de tratamento e observa se algum foi agrupado ou mesclado no mesmo nó (com justificativa).</i>	30 (34.9)
Fontes de informação	7. Descreve todas as fontes de informação (por exemplo, bancos de dados com datas de cobertura, contato com os autores do estudo para identificar estudos adicionais) na pesquisa e data da última pesquisa.	69 (80.2)
Pesquisa	8. Apresenta estratégia de busca eletrônica completa para pelo menos uma base de dados, incluindo quaisquer limites utilizados, de modo que a busca possa ser repetida.	40 (46.5)
Seleção dos estudos	9. Declara o processo de seleção de estudos (ou seja, triagem, elegibilidade, inclusão na revisão sistemática e, se aplicável, inclusão na MA).	70 (81.4)
Processo de coleta de dados	10. Descreve o método de extração de dados dos relatórios (por exemplo, formulários piloto, independentemente, em duplicata) e quaisquer processos para obter e confirmar dados de investigadores.	34 (39.5)
Dados coletados	11. Lista e define todas as variáveis para as quais os dados foram buscados (por exemplo, PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições e simplificações feitas.	56 (65.1)
Geometria da NMA	11. Descreve os métodos usados para explorar a geometria da rede de tratamento no estudo e possíveis vieses relacionados a ela. Isso deve incluir como a base de evidências foi resumida graficamente para apresentação e quais características foram compiladas e usadas para descrever a base de evidências para os leitores.	11 (12.8)
Risco de viés nos estudos individuais	12. Descreve os métodos usados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais (incluindo a especificação se isso foi feito no nível do estudo ou do resultado) e como essa informação deve ser usada em qualquer síntese de dados.	67 (77.9)
Medidas sumárias	13. Indica as principais medidas sumárias (por exemplo, razão de risco, diferença de médias). <i>Também descreve o uso de medidas resumidas adicionais avaliadas, como rankings de tratamento e valores de análise da superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA), bem como abordagens modificadas usadas para apresentar resultados resumidos de MA.</i>	83 (96.5)
Métodos planejados de análise	14. Descreve os métodos de manipulação dos dados e combinação dos resultados dos estudos para cada NMA. Isso deve incluir, mas não se limitar ao <i>tratamento de ensaios multibraços, seleção da estrutura de variância, seleção de distribuições anteriores em análises bayesianas e avaliação do modelo fit.</i>	71 (82.6)

Avaliação da inconsistência	S2. Descreve os métodos estatísticos utilizados para avaliar a concordância das evidências diretas e indiretas na(s) rede (s) de tratamento estudada (s). Descreve os esforços feitos para lidar com sua presença, quando encontrada.	48 (55.8)
Risco de viés entre os estudos	15. Especifica qualquer avaliação de risco de viés que possa afetar a evidência cumulativa (por exemplo, viés de publicação, relato seletivo dentro dos estudos).	33 (38.4)
Análises adicionais	16. Descreve os métodos de análises adicionais, se realizadas, indicando quais foram pré-especificadas. Isso pode incluir, entre outros, <i>análises de sensibilidade ou subgrupo, análises de meta-regressão, formulações alternativas da rede de tratamento e uso de distribuições anteriores alternativas para análises Bayesianas (se aplicável)</i> .	50 (58.1)
RESULTADOS		
Seleção dos estudos	17. Fornece o número de estudos selecionados, avaliados quanto à elegibilidade e incluídos na revisão, com os motivos para exclusões em cada estágio, de preferência com um fluxograma.	86 (100.0)
Apresentação da estrutura da rede	S3. Fornece um gráfico de rede dos estudos incluídos para permitir a visualização da geometria da rede de tratamento.	67 (77.9)
Resumo da geometria da rede	S4. Fornece uma breve visão geral das características da rede de tratamento. Isso pode incluir comentários sobre a abundância de ensaios e pacientes randomizados para as diferentes intervenções e comparações pareadas na rede, lacunas de evidências na rede de tratamento e possíveis vieses refletidos pela estrutura da rede.	46 (53.5)
Características dos estudos	18. Para cada estudo, apresenta as características para as quais os dados foram extraídos (por exemplo, tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e fornece as citações.	80 (93.0)
Risco de viés nos estudos	19. Apresenta dados sobre o risco de viés de cada estudo e, se disponível, qualquer avaliação de nível do resultado.	61 (70.9)
Resultados dos estudos individuais	20. Para todos os desfechos considerados (benefícios ou danos), apresenta, para cada estudo: 1) dados resumidos simples para cada grupo de intervenção e 2) estimativas de efeito e intervalos de confiança. <i>Abordagens modificadas podem ser necessárias para lidar com informações de redes maiores.</i>	44 (51.2)
Síntese dos resultados	21. Apresenta os resultados de cada MA realizada, incluindo intervalos de confiança/credibilidade. <i>Em redes maiores, os autores podem se concentrar em comparações versus um comparador específico (por exemplo, placebo ou tratamento padrão), com resultados completos apresentados em um apêndice. Tabelas de classificação e gráficos de floresta podem ser considerados para resumir as comparações pareadas. Se medidas resumidas adicionais foram exploradas (como rankings de tratamento), elas também devem ser apresentadas.</i>	85 (98.8)
Exploração de inconsistência	S5. Descreve os resultados das investigações de inconsistência. Isso pode incluir informações como medidas do modelo fit para comparar modelos de consistência e inconsistência, valores P de testes estatísticos ou resumo de estimativas de inconsistência de diferentes partes da rede de tratamento.	42 (48.8)
Risco de viés entre os estudos	22. Apresenta os resultados de qualquer avaliação de risco de viés entre estudos para a base de evidências que está sendo estudada.	31 (36.0)
Resultados de análises adicionais	23. Se feitas, fornece resultados de análises adicionais (por exemplo, análises de sensibilidade ou subgrupo, análises de meta-regressão, <i>geometrias de rede alternativas estudadas, escolha alternativa de distribuições anteriores para análises bayesianas e assim por diante</i>).	55 (64.0)
DISCUSSÃO		
Resumo das evidências	24. Resume as principais descobertas, incluindo a força da evidência para cada resultado principal; considera sua relevância para grupos-chave (por exemplo, profissionais de saúde, usuários e formuladores de políticas).	83 (96.5)
Limitações	25. Discute as limitações no nível do estudo e do resultado (por exemplo, risco de viés) e no nível da revisão (por exemplo, recuperação incompleta de pesquisas identificadas, viés de reporte). <i>Comenta a validade dos pressupostos, como transitividade e consistência. Comenta sobre quaisquer preocupações em relação à geometria da rede (por exemplo, evitar certas comparações).</i>	80 (93.0)

CONCLUSÕES	26. Fornece uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para pesquisas futuras.	60 (69.8)
FINANCIAMENTO	27. Descreve as fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros apoios (por exemplo, fornecimento de dados); papel dos financiadores para a revisão sistemática. Isso também deve incluir informações sobre se o financiamento foi recebido dos fabricantes dos tratamentos da rede e/ou se alguns dos autores são especialistas em conteúdo com conflitos de interesse profissionais que podem afetar o uso de tratamentos da rede.	58 (67.4)

LEGENDA: MA: meta-análise; NMA: network meta-analyse (meta-análise em rede); PICOS: população, intervenção, controle, outcomes (desfechos) e study (desenho do estudo).

FONTE: O autor (2023).

APÊNDICE E – CUMPRIMENTO DAS META-ANÁLISES EM REDE AOS ITENS DO AMSTAR-2

Domínio do AMSTAR-2, N (%)	N=86
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO? Sim Não	86 (100.0) 0 (0)
2. O relatório contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justifica quaisquer desvios significativos do protocolo? Sim Parcialmente sim Não	8 (9.3) 11 (12.8) 67 (77.9)
3. Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos dos estudos para inclusão na revisão? Sim Não	53 (61.6) 33 (38.4)
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? Sim Parcialmente sim Não	9 (10.5) 44 (51.2) 33 (38.4)
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata? Yes No	61 (70.9) 25 (29.1)
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata? Yes No	64 (74.4) 22 (25.6)
7. Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões? Sim Parcialmente sim Não	6 (7.0) 0 (0) 80 (93.0)
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes? Sim Parcialmente sim Não	14 (16.3) 45 (52.3) 27 (31.4)
9.a Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o RoB nos estudos individuais que foram incluídos na revisão (ECR)? Sim Parcialmente sim Não Incluiu somente EINR	58 (67.4) 0 (0) 22 (25.6) 6 (7.0)
9.b Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o RoB nos estudos individuais que foram incluídos na revisão (EINR)? Sim Parcialmente sim Não Incluiu somente ECR	20 (23.3) 0 (0) 3 (3.5) 62 (72.1)
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão? Sim Não	10 (11.6) 76 (88.4)
11a. Se a MA foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados (ECR)? Sim Não Nenhuma MA realizada	57 (66.3) 23 (26.7) 0 (0)

Incluiu somente EINR	6 (7.0)
11b. Se a MA foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados (EINR)?	
Sim	11 (12.8)
Não	12 (14.0)
Nenhuma MA realizada	0 (0)
Incluiu somente ECR	63 (73.3)
12. Se a MA foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do RoB em estudos individuais sobre os resultados da MA ou outra síntese de evidências?	
Sim	20 (23.3)
Não	66 (76.7)
Nenhuma MA realizada	0 (0)
13. Os autores da revisão consideraram o RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	
Sim	38 (44.2)
Não	48 (55.8)
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão sobre qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	
Sim	43 (50.0)
Não	43 (50.0)
15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	
Sim	29 (33.7)
Não	57 (66.3)
Nenhuma MA realizada	0 (0)
16. Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?	
Sim	69 (80.2)
Não	17 (19.8)

NOTA: Domínios críticos em negrito.

LEGENDA: ECR: ensaio clínico randomizado; EINR: estudo de intervenção não randomizado; PICO: população, intervenção, controle e *outcomes* (desfechos); MA: meta-análise; RoB: risco de viés.

FONTE: O autor (2023).

APÊNDICE F – RESULTADO DAS AVALIAÇÕES DE CADA ESTUDO PELO PRISMA-NMA E AMSTAR-2

Autor, ano	Pontuação no PRISMA-NMA (0 to 32)	Classificação pelo AMSTAR-2 (alta, moderada, baixa, criticamente baixa)
Al Said, 2019	29	ALTA
Altoukhi, 2020	15	CRITICAMENTE BAIXA
Antza, 2019	23	CRITICAMENTE BAIXA
Assiri, 2013	20	CRITICAMENTE BAIXA
Baldetti, 2020	21	CRITICAMENTE BAIXA
Biondi-Zoccai, 2013	22	BAIXA
Blann, 2015	12	CRITICAMENTE BAIXA
Bunmark, 2018	28	CRITICAMENTE BAIXA
Cameron, 2014	24	CRITICAMENTE BAIXA
Capodanno, 2020	22	CRITICAMENTE BAIXA
Chakos, 2018	20	CRITICAMENTE BAIXA
Chen, 2021	16	CRITICAMENTE BAIXA
Chua, 2020	14	CRITICAMENTE BAIXA
Colleran, 2021	23	CRITICAMENTE BAIXA
Deitelzweig, 2018	21	CRITICAMENTE BAIXA
Deng, 2020	22	CRITICAMENTE BAIXA
Dogliotti, 2014	21	CRITICAMENTE BAIXA
Fanaroff, 2017	22	CRITICAMENTE BAIXA
Fei, 2020	22	CRITICAMENTE BAIXA
Fernandez, 2015	14	CRITICAMENTE BAIXA
Fu, 2014	17	CRITICAMENTE BAIXA
Gao, 2019	28	CRITICAMENTE BAIXA
Gong, 2017	23	CRITICAMENTE BAIXA
Guo, 2017	17	CRITICAMENTE BAIXA
Gupta, 2020	25	CRITICAMENTE BAIXA
Gupta, 2021	11	CRITICAMENTE BAIXA
Hesterberg, 2019	10	CRITICAMENTE BAIXA
Hirschl, 2019	20	CRITICAMENTE BAIXA
Jin, 2020	23	CRITICAMENTE BAIXA
Jinatongthai, 2017	30	BAIXA
Katsanos, 2016	21	MODERADA
Khan, 2017	17	CRITICAMENTE BAIXA
Kim, 2021	26	CRITICAMENTE BAIXA
Kinnaird, 2013	14	CRITICAMENTE BAIXA
Knijnenik, 2019	22	CRITICAMENTE BAIXA
Kuno, 2019	21	CRITICAMENTE BAIXA
Kupo, 2020	26	BAIXA
Li, 2016	22	CRITICAMENTE BAIXA
Liao, 2020	7	CRITICAMENTE BAIXA
Lin, 2015	28	CRITICAMENTE BAIXA
Lip, 2016	17	CRITICAMENTE BAIXA
Liu, 2016	25	CRITICAMENTE BAIXA
Liu, 2020	17	CRITICAMENTE BAIXA
Lopes, 2019	28	BAIXA
Lopes, 2020	14	CRITICAMENTE BAIXA
Lopez-Lopez, 2017	28	CRITICAMENTE BAIXA
Lu, 2015	18	CRITICAMENTE BAIXA
Lv, 2022	24	CRITICAMENTE BAIXA
Mainka, 2020	27	CRITICAMENTE BAIXA
Malik, 2019	18	CRITICAMENTE BAIXA
Malik, 2019	13	CRITICAMENTE BAIXA
Menichelli, 2021	26	CRITICAMENTE BAIXA
Mo, 2018	17	CRITICAMENTE BAIXA
Montalto, 2022	27	CRITICAMENTE BAIXA
Morimoto, 2015	17	CRITICAMENTE BAIXA

Navarese, 2015	26	CRITICAMENTE BAIXA
Navarese, 2020	26	CRITICAMENTE BAIXA
Rafique, 2016	15	CRITICAMENTE BAIXA
Roskell, 2010	16	CRITICAMENTE BAIXA
Saglietto, 2021	20	CRITICAMENTE BAIXA
Shah, 2016	16	CRITICAMENTE BAIXA
Shah, 2017	19	CRITICAMENTE BAIXA
Shah, 2017	15	CRITICAMENTE BAIXA
Shahid, 2021	30	CRITICAMENTE BAIXA
Singh, 2016	21	CRITICAMENTE BAIXA
Solo, 2019	30	BAIXA
Steiner, 2012	20	CRITICAMENTE BAIXA
Sun, 2019	11	CRITICAMENTE BAIXA
Tawfik, 2016	27	CRITICAMENTE BAIXA
Testa, 2007	20	CRITICAMENTE BAIXA
Ueyama, 2020	16	CRITICAMENTE BAIXA
Verdecchia, 2015	13	CRITICAMENTE BAIXA
Wang, 2016	13	CRITICAMENTE BAIXA
Wang, 2017	21	CRITICAMENTE BAIXA
Wang, 2021	21	CRITICAMENTE BAIXA
Wells, 2012	21	BAIXA
Westman, 2017	22	CRITICAMENTE BAIXA
Xiong, 2019	19	CRITICAMENTE BAIXA
Xu, 2017	23	CRITICAMENTE BAIXA
Xu, 2021	27	CRITICAMENTE BAIXA
Yang, 2022	23	CRITICAMENTE BAIXA
Ye, 2014	24	CRITICAMENTE BAIXA
Zhang, 2019	26	BAIXA
Zhang, 2020	22	CRITICAMENTE BAIXA
Zhu, 2019	31	CRITICAMENTE BAIXA
Zhu, 2021	22	BAIXA

LEGENDA: PRISMA-NMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis-Network Meta-Analyse* (itens necessários para reporte de revisões sistemáticas e meta-análise em rede); AMSTAR-2: *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews – version 2* (ferramenta de medida para avaliar revisões sistemáticas – versão 2).

FONTE: O autor (2023).

APÊNDICE G – ARTIGO PUBLICADO (PRIMEIRA PÁGINA)

ARTICLE IN PRESS

International Journal of Cardiology xxx (xxxx) xxx



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

Mapping the characteristics, methodological quality and standards of reporting of network meta-analyses on antithrombotic therapies: An overview

Patricia Guerrero de Sousa^a, Felipe Fernando Mainka^b, Fernanda Stumpf Tonin^{b,d}, Roberto Pontarolo^{c,*}

^a Department of Medical and Pharmaceutical Sciences, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, Brazil

^b Pharmaceutical Sciences Postgraduate Programme, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil

^c Department of Pharmacy, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil

^d Health & Technology Research Centre, Escola Superior de Tecnologia da Saúde (H&TRC-ESTeSL), Instituto Politécnico de Lisboa, Lisbon, Portugal

ARTICLE INFO

Keywords:

Anticoagulants
Cardiac surgical procedures
Evidence-based practice
Methodological quality
Systematic review

ABSTRACT

Background: Although a large number of network meta-analyses (NMAs) in the field of cardiology are available, little is known about their methodological quality. We aimed to map the characteristics and critically appraised the standards of conduct and evidence reporting of NMAs assessing antithrombotic therapies for the treatment or prophylaxis of heart diseases and cardiac surgical procedures.

Methods: We systematically searched PubMed and Scopus to identify NMAs comparing the clinical effects of antithrombotic therapies. Overall characteristics of the NMAs were extracted and their reporting quality and methodological quality were evaluated using the PRISMA-NMA checklist and AMSTAR-2, respectively.

Results: We found 86 NMAs published between 2007 and 2022. Comparisons among direct-acting oral anticoagulants were available in 61 (71%) NMAs. Although around 75% of NMAs stated that they followed international guidelines for conduct and reporting, only one third provided a protocol/register. Complete search strategies and publication bias assessment were lacking in around 53% and 59% of studies, respectively. Most NMAs ($n = 77$, 90%) provided supplemental material; however, only 5 (6%) made the complete raw data available. Network diagrams were depicted in most studies ($n = 67$, 78%), yet network geometry was described in only 11 (12.8%) of them. Mean adherence to the PRISMA-NMA checklist was $65.1 \pm 16.5\%$. AMSTAR-2 assessment showed 88% of the NMAs had critically low methodological quality.

Conclusion: Although there is a wide diffusion of NMA-type studies on antithrombotics for heart diseases, their methodological and reporting quality remains suboptimal. This may reflect fragile clinical practices due to misleading conclusions from critically low-quality NMAs.

1. Introduction

Mortality rates associated with thromboembolic events are extremely high worldwide, especially in low- and middle-income countries, overall accounting for 1 in every 4–5 deaths [1,2]. Between 2010 and 2013, estimates per 100,000 global deaths per condition were 105.5 for ischaemic heart disease, 42.3 for ischaemic stroke, 32.3 for venous thromboembolism and 1.7 for atrial fibrillation [2].

Patients with these conditions benefit significantly from

antithrombotic interventions used as treatment or prophylaxis (e.g., anticoagulants and antiplatelet agents used alone or combined with other therapies), as they can reduce thromboembolic events [3,4]. The introduction of direct-acting oral anticoagulants (DOACs), including direct inhibitors of thrombin (dabigatran) or of factor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) has provided additional therapeutic alternatives aimed at overcoming some challenges in the management of vitamin K antagonists (VKAs). This last is associated with several drug–drug and drug–food interactions, increased risk of bleeding, longer half-life and

* Corresponding author at: Department of Pharmacy, Universidade Federal do Paraná, Campus III, Av. Prof. Lothário Meissner, 632, Jardim Botânico, Curitiba, PR 80210-170, Brazil.

E-mail addresses: patricia.guerrero@unioeste.br (P.G. de Sousa), felipemainka@ufpr.br (F.F. Mainka), fer_stumpf_tonin@hotmail.com (F.S. Tonin), pontarolo@ufpr.br (R. Pontarolo).

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.05.036>

Received 28 February 2023; Received in revised form 20 April 2023; Accepted 19 May 2023

Available online 23 May 2023

0167-5273/© 2023 Elsevier B.V. All rights reserved.