

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA

**Meta-análise em rede na comparação de
anticoagulantes para tratamento de tromboembolia
venosa associada ao câncer**

Fernanda Borim da Silva

Trabalho de Conclusão de Curso

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA

Meta-análise em rede na comparação de anticoagulantes para
tratamento de tromboembolia venosa associada ao câncer

Fernanda Borim da Silva
Orientadora: **Daiane Aparecida Zuanetti**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para obtenção do título
de Bacharel em Estatística.

São Carlos
Julho de 2025

FEDERAL UNIVERSITY OF SÃO CARLOS
EXACT AND TECHNOLOGY SCIENCES CENTER
DEPARTMENT OF STATISTICS

Network meta-analysis comparing anticoagulants for the treatment
of cancer-associated venous thromboembolism

Fernanda Borim da Silva
Advisor: Daiane Aparecida Zuanetti

Bachelors dissertation submitted to the Department of Statistics, Federal University of São Carlos - DEs-UFSCar, in partial fulfillment of the requirements for the degree of Bachelor in Statistics.

São Carlos
June 2025

Fernanda Borim da Silva

Meta-análise em rede na comparação de anticoagulantes para
tratamento de tromboembolia venosa associada ao câncer

Este exemplar corresponde à redação final do trabalho de conclusão de curso devidamente corrigido e defendido por Fernanda Borim da Silva e aprovado pela banca examinadora.

Aprovado em 30 de maio de 2025

Banca Examinadora:

- Daiane Aparecida Zuanetti
- Maria Sílvia de Assis Moura
- Ricardo Felipe Ferreira

Dedico este trabalho, e toda a jornada que ele representa, à minha mãe. Esta conquista é fruto do seu incentivo, confiança e acolhimento, e reflete o exemplo de força e sabedoria que sempre me guiou.

Agradecimentos

Agradeço, em primeiro lugar, a todos os professores e professoras do curso de Estatística da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), que não apenas me ofereceram uma sólida formação técnica, mas também despertaram em mim o prazer pelo estudo. Sou profundamente grata por terem me ensinado a trilhar o caminho da pesquisa com rigor, curiosidade e autonomia. Em especial, expresso minha sincera gratidão à minha orientadora, Profa. Daiane Zuanetti, que, além de sua competência acadêmica excepcional — essencial para o desenvolvimento desta monografia —, demonstrou enorme sensibilidade e empatia, acolhendo minhas dúvidas e desafios com paciência e cuidado. Sua orientação foi, ao mesmo tempo, um aprendizado técnico e um exemplo de consideração e empatia.

À minha família, minha base mais sólida, meu mais profundo agradecimento por nunca medirem esforços para que eu pudesse seguir meu sonho de cursar Estatística na UFSCar. Sou especialmente grata à minha mãe e à minha irmã pelo incentivo constante, pela confiança depositada em mim e por me lembrarem, em todos os momentos, do meu potencial.

À minha segunda família, a República VDN, agradeço sinceramente pelo carinho, por acreditarem em mim e por me darem apoio nos momentos mais importantes, fazendo com que eu me sentisse acolhida e segura para seguir em frente. Em especial, agradeço à minha amiga Júlia, cuja companhia, escuta e cuidado foram essenciais para que eu não me sentisse sozinha e renovasse minhas forças para enfrentar esse desafio.

A todas e todos que, de diferentes formas, contribuíram para a realização deste trabalho, meu muito obrigada.

“Statistics is the science of uncertainty, and the art of using data to navigate it.”

(David Spiegelhalter)

Resumo

A tromboembolia venosa associada ao câncer (CAVTE) é uma complicação frequente em pacientes oncológicos, sendo associada a elevado risco de morbimortalidade. Diversos anticoagulantes são utilizados para seu tratamento, mas a ausência de comparações diretas entre todas as opções terapêuticas disponíveis dificulta a escolha clínica ideal. Neste contexto, esta pesquisa aplicou uma meta-análise em rede com abordagem hierárquica Bayesiana para comparar a eficácia e a segurança dos anticoagulantes Dalteparina, Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana, integrando evidências diretas e indiretas de seis ensaios clínicos randomizados. A modelagem foi conduzida com efeitos aleatórios e distribuição binomial, utilizando algoritmos de Monte Carlo via Cadeias de Markov (MCMC) no *software R*. Os resultados indicam que Apixabana apresenta o melhor desempenho em termos de eficácia, enquanto Dalteparina demonstra perfil de segurança superior, especialmente em relação aos sangramentos não maiores clinicamente relevantes. Os achados reforçam a utilidade da meta-análise em rede como ferramenta para subsidiar decisões clínicas em contextos com múltiplas alternativas terapêuticas.

Palavras-chave: *Abordagem Hierárquica Bayesiana; DOAs; Efeitos Aleatórios; Métodos MCMC.*

Abstract

Cancer-associated venous thromboembolism (CAVTE) is a common complication in oncology patients and is associated with a high risk of morbidity and mortality. Several anticoagulants are used for its treatment; however, the lack of direct comparisons among all available therapeutic options makes the optimal clinical choice challenging. In this context, this study conducted a network meta-analysis using a Bayesian hierarchical approach to compare the efficacy and safety of the anticoagulants Dalteparin, Apixaban, Rivaroxaban, and Edoxaban, integrating both direct and indirect evidence from six randomized clinical trials. The modeling was carried out using a random-effects binomial framework and Monte Carlo Markov Chain (MCMC) algorithms implemented in the *R software*. The results indicate that Apixaban performs best in terms of efficacy, while Dalteparin shows a superior safety profile, especially concerning non-major clinically relevant bleeding events. The findings reinforce the value of network meta-analysis as a decision-support tool in clinical contexts involving multiple therapeutic alternatives.

Keywords: *Bayesian Hierarchical Approach; Anticoagulants; DOACs; Random Effects; Network Meta-Analysis; MCMC Methods..*

Lista de Figuras

2.1	Representação esquemática da evolução do tromboembolismo venoso. O primeiro vaso mostra a circulação normal, o segundo apresenta formação de trombose (coágulo) e o terceiro ilustra a migração do trombo, caracterizando a embolia pulmonar. Fonte: https://rsaude.com.br/cianorte/materia/tromboembolismo-venoso-na-gestacao/21750	33
3.1	Diagrama de rede representando comparações entre três tratamentos distintos: A, B e C. As linhas contínuas conectando A a B e A a C representam comparações diretas feitas entre esses tratamentos nos estudos. A linha pontilhada entre B e C indica uma comparação indireta, que é inferida a partir das comparações diretas entre A e B e A e C. Fonte: Elaborado pela autora.	38
3.2	Diagrama de rede representando comparações entre três tratamentos distintos: A, B e C. As linhas contínuas conectando A a B, A a C e B a C representam comparações diretas feitas entre esses tratamentos nos estudos. Fonte: Elaborado pela autora.	41
4.1	Diagrama de rede ilustrando as comparações entre quatro anticoagulantes: Dalteparina, Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana. Cada nó representa um anticoagulante, e as arestas entre eles indicam as comparações diretas realizadas nos estudos. A espessura de cada aresta e o número localizado acima dela refletem a quantidade de estudos que compararam os anticoagulantes correspondentes, enquanto o tamanho de cada nó é proporcional ao número de pacientes que receberam o anticoagulante. Fonte: Elaborado pela autora.	58

4.2	Gráfico de dispersão relacionando o tamanho amostral total e o número absoluto de eventos observados para o desfecho de recorrência de trombose em pacientes oncológicos. Cada ponto representa um estudo individual, e as diferentes cores indicam o tipo específico de anticoagulante utilizado no respectivo estudo.	61
4.3	Gráfico de dispersão relacionando o tamanho amostral total e o número absoluto de eventos observados para o desfecho de sangramento maior em pacientes oncológicos. Cada ponto representa um estudo individual, e as diferentes cores indicam o tipo específico de anticoagulante utilizado no respectivo estudo.	62
4.4	Gráfico de dispersão relacionando o tamanho amostral total e o número absoluto de eventos observados para o desfecho de sangramento não maior clinicamente relevante em pacientes oncológicos. Cada ponto representa um estudo individual, e as diferentes cores indicam o tipo específico de anticoagulante utilizado no respectivo estudo.	62
4.5	Gráfico de barras apresentando as taxas empíricas de recorrência de trombose em pacientes oncológicos por tipo de anticoagulante. Cada barra representa um anticoagulante diferente, identificado por uma cor específica no gráfico, sendo a altura das barras proporcional à taxa observada, considerando todos os estudos simultaneamente.	64
4.6	Gráfico de barras apresentando as taxas empíricas de ocorrência de sangramento maior em pacientes oncológicos por tipo de anticoagulante. Cada barra representa um anticoagulante diferente, identificado por uma cor específica no gráfico, sendo a altura das barras proporcional à taxa observada, considerando todos os estudos simultaneamente.	65
4.7	Gráfico de barras apresentando as taxas empíricas de ocorrência de sangramento não maior clinicamente relevante em pacientes oncológicos por tipo de anticoagulante. Cada barra representa um anticoagulante diferente, identificado por uma cor específica no gráfico, sendo a altura das barras proporcional à taxa observada, considerando todos os estudos simultaneamente.	66

4.8	Distribuições <i>a posteriori</i> estimadas por MCMC para os parâmetros do modelo referentes ao desfecho de recorrência de trombose venosa associada ao câncer. Os três primeiros gráficos representam as diferenças de efeito entre cada anticoagulante e a Dalteparina: $d_{1,2}$ corresponde à Apixabana, $d_{1,3}$ à Rivaroxabana e $d_{1,4}$ à Edoxabana. O último gráfico apresenta a distribuição do parâmetro de heterogeneidade entre os estudos. Cada curva colorida representa uma das quatro cadeias MCMC utilizadas na simulação.	71
4.9	Gráfico de floresta com razões de chances logarítmicas e intervalos de credibilidade de 90% para as comparações entre os anticoagulantes Dalteparina, Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana no desfecho de recorrência de trombose. Valores negativos indicam maior eficácia do tratamento posicionado à direita, enquanto valores positivos favorecem o tratamento à esquerda. A linha tracejada em vermelho indica ausência de diferença entre os tratamentos comparados.	73
4.10	Distribuição das probabilidades de cada anticoagulante ocupar as posições de primeiro a quarto lugar no <i>ranking</i> de eficácia para prevenção da recorrência de trombose venosa associada ao câncer. Tratamentos com maior probabilidade de ocupar as primeiras posições são considerados mais eficazes.	74
4.11	Distribuições <i>a posteriori</i> estimadas por MCMC para os parâmetros do modelo referentes ao desfecho de sangramento maior. Os três primeiros gráficos representam as diferenças de efeito entre cada anticoagulante e a Dalteparina: $d_{1,2}$ corresponde à Apixabana, $d_{1,3}$ à Rivaroxabana e $d_{1,4}$ à Edoxabana. O último gráfico apresenta a distribuição do parâmetro de heterogeneidade entre os estudos. Cada curva colorida representa uma das quatro cadeias MCMC utilizadas na simulação.	78
4.12	Gráfico de floresta com razões de chances logarítmicas e intervalos de credibilidade de 90% para as comparações entre os anticoagulantes Dalteparina, Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana no desfecho de sangramento maior. Valores negativos indicam maior segurança do tratamento posicionado à direita, enquanto valores positivos favorecem o tratamento à esquerda. A linha tracejada em vermelho indica ausência de diferença entre os tratamentos comparados.	80

4.13	Distribuição das probabilidades de cada anticoagulante ocupar as posições de primeiro a quarto lugar no <i>ranking</i> de segurança em relação à ocorrência de sangramento maior. Tratamentos com maior probabilidade de ocupar as primeiras posições são considerados mais seguros.	81
4.14	Distribuições <i>a posteriori</i> estimadas por MCMC para os parâmetros do modelo referentes ao desfecho de sangramento não maior clinicamente relevante. Os três primeiros gráficos representam as diferenças de efeito entre cada anticoagulante e a Dalteparina: $d_{1,2}$ corresponde à Apixabana, $d_{1,3}$ à Rivaroxabana e $d_{1,4}$ à Edoxabana. O último gráfico apresenta a distribuição do parâmetro de heterogeneidade entre os estudos. Cada curva colorida representa uma das quatro cadeias MCMC utilizadas na simulação.	85
4.15	Gráfico de floresta com razões de chances logarítmicas e intervalos de credibilidade de 90% para as comparações entre os anticoagulantes Dalteparina, Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana no desfecho de sangramento não maior clinicamente relevante. Valores negativos indicam maior segurança do tratamento posicionado à direita, enquanto valores positivos favorecem o tratamento à esquerda. A linha tracejada em vermelho indica ausência de diferença entre os tratamentos comparados.	87
4.16	Distribuição das probabilidades de cada anticoagulante ocupar as posições de primeiro a quarto lugar no <i>ranking</i> de segurança para sangramentos não maiores clinicamente relevantes. Tratamentos com maior probabilidade de ocupar as primeiras posições são considerados mais seguros.	88
A.1	Gráficos de autocorrelação das cadeias para os parâmetros $d_{1,2}$, $d_{1,3}$, $d_{1,4}$ e σ no desfecho de recorrência de tromboembolia venosa. As estimativas foram obtidas após <i>thinning</i> de 10 e descarte de 500 iterações iniciais como <i>burn-in</i> . A rápida queda da autocorrelação para valores próximos de zero indica boa mistura e independência entre as amostras sucessivas.	100
A.2	Gráfico de traço das 10.000 iterações por cadeia no desfecho de recorrência de tromboembolia venosa, obtidas após <i>thinning</i> de 10 e descarte das 500 primeiras iterações como <i>burn-in</i> . As cadeias apresentam bom comportamento, com sobreposição entre elas, ausência de tendências sistemáticas e adequada exploração do espaço paramétrico.	101

A.3	Gráfico de traço das 100 primeiras iterações no desfecho de recorrência de tromboembolia venosa, após o <i>burn-in</i> e aplicação do <i>thinning</i> , permitindo avaliar a estabilização inicial das cadeias. Observa-se rápida estabilização e convergência das cadeias ao regime estacionário.	102
A.4	Gráficos de autocorrelação das cadeias para os parâmetros $d_{1,2}$, $d_{1,3}$, $d_{1,4}$ e σ no desfecho de sangramento maior. Resultados obtidos após <i>thinning</i> de 10 e descarte de 500 iterações iniciais como <i>burn-in</i> . A rápida queda da autocorrelação para valores próximos de zero indica boa mistura e independência entre as amostras sucessivas.	103
A.5	Gráfico de traço das 10.000 iterações por cadeia no desfecho de sangramento maior, obtidas após <i>thinning</i> de 10 e descarte das 500 primeiras iterações como <i>burn-in</i> . As cadeias apresentam bom comportamento, com sobreposição entre elas, ausência de tendências sistemáticas e adequada exploração do espaço paramétrico.	104
A.6	Gráfico de traço das 100 primeiras iterações no desfecho de sangramento maior, após <i>burn-in</i> e <i>thinning</i> . Observa-se rápida estabilização e convergência das cadeias ao regime estacionário.	104
A.7	Gráficos de autocorrelação das cadeias para os parâmetros $d_{1,2}$, $d_{1,3}$, $d_{1,4}$ e σ no desfecho de sangramento não maior clinicamente relevante. As estimativas foram obtidas após <i>thinning</i> de 10 e descarte de 500 iterações iniciais como <i>burn-in</i> . A rápida queda da autocorrelação para valores próximos de zero indica boa mistura e independência entre as amostras sucessivas.	105
A.8	Gráfico de traço das 10.000 iterações por cadeia no desfecho de sangramento não maior clinicamente relevante, obtidas após <i>thinning</i> de 10 e descarte das 500 primeiras iterações como <i>burn-in</i> . As cadeias apresentam bom comportamento, com sobreposição entre elas, ausência de tendências sistemáticas e adequada exploração do espaço paramétrico.	106
A.9	Gráfico de traço das 100 primeiras iterações no desfecho de sangramento não maior clinicamente relevante, após <i>burn-in</i> e <i>thinning</i> . Observa-se rápida estabilização e convergência das cadeias ao regime estacionário.	106

Lista de Tabelas

3.1	Parametrização do modelo com variáveis indicadoras para seis estudos clínicos. Cada estudo inclui dois ou três tratamentos entre Dalteparina (referência), Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana. A tabela mostra, para cada tratamento avaliado, os valores das variáveis indicadoras associadas e a expressão resultante da log-odds, com a Dalteparina representada no intercepto μ_i	49
4.1	Dados sobre recorrência de tromboembolia venosa associada ao câncer extraídos dos artigos Agnelli <i>et al.</i> (2020); McBane <i>et al.</i> (2020); Young <i>et al.</i> (2018); Planquette <i>et al.</i> (2022); Kim <i>et al.</i> (2022); Raskob <i>et al.</i> (2018) (enumerados, respectivamente, de 1 a 6) ao utilizar os anticoagulantes Dalteparina, Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana (numerados de 1 a 4, respectivamente). Os dados incluem o número de eventos observados ($r_{i,k}$), o total de participantes ($n_{i,k}$), e a probabilidade empírica de ocorrência do evento ($\hat{p}_{i,k}$) para cada k -ésimo anticoagulante em cada i -ésimo estudo.	60
4.2	Dados sobre a ocorrência de sangramento maior extraídos dos artigos Agnelli <i>et al.</i> (2020); McBane <i>et al.</i> (2020); Young <i>et al.</i> (2018); Planquette <i>et al.</i> (2022); Kim <i>et al.</i> (2022); Raskob <i>et al.</i> (2018) (enumerados, respectivamente, de 1 a 6) ao utilizar os anticoagulantes Dalteparina, Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana (numerados de 1 a 4, respectivamente). Os dados incluem o número de eventos observados ($r_{i,k}$), o total de participantes ($n_{i,k}$), e a probabilidade empírica de ocorrência do evento ($\hat{p}_{i,k}$) para cada k -ésimo anticoagulante em cada i -ésimo estudo.	60

4.3	Dados sobre a ocorrência de sangramento não maior clinicamente relevante extraídos dos artigos Agnelli <i>et al.</i> (2020); McBane <i>et al.</i> (2020); Young <i>et al.</i> (2018); Planquette <i>et al.</i> (2022); Kim <i>et al.</i> (2022); Raskob <i>et al.</i> (2018) (enumerados, respectivamente, de 1 a 6) ao utilizar os anticoagulantes Dalteparina, Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana (numerados de 1 a 4, respectivamente). Os dados incluem o número de eventos observados ($r_{i,k}$), o total de participantes ($n_{i,k}$), e a probabilidade empírica de ocorrência do evento ($\hat{p}_{i,k}$) para cada k -ésimo anticoagulante em cada i -ésimo estudo.	61
4.4	Probabilidade SUCRA e quantis (2.5%, 50%, 97.5%) das posições ocupadas no <i>ranking</i> de eficácia por cada anticoagulante.	75
4.5	Probabilidade SUCRA e quantis (2.5%, 50%, 97.5%) das posições ocupadas no <i>ranking</i> de segurança (sangramento maior) para cada anticoagulante.	82
4.6	Probabilidade SUCRA e quantis (2.5%, 50%, 97.5%) das posições ocupadas no <i>ranking</i> de segurança por cada anticoagulante quanto ao desfecho de sangramento não maior clinicamente relevante.	89

Sumário

1	Introdução	27
2	Revisão sistemática	31
3	Meta-análise em rede	37
3.1	Comparações indiretas	38
3.2	Suposições	39
3.2.1	Transitividade	40
3.2.2	Coerência	40
3.2.3	Conectividade	42
3.3	Lidando com a heterogeneidade	43
3.3.1	Modelo de efeitos fixos	44
3.3.2	Modelo de efeitos aleatórios	45
3.4	Modelo hierárquico na abordagem Bayesiana	46
3.4.1	Modelo hierárquico Bayesiano de efeitos aleatórios	48
3.4.2	Modelo Bayesiano de efeitos fixos	53
3.4.3	Algoritmos de Monte Carlo via Cadeias de Markov	54
4	Aplicação da meta-análise em rede usando dados médicos	57
4.1	Análise descritiva e exploratória dos dados	57
4.1.1	Análise dos dados por tamanho da amostra e número de eventos	59
4.1.2	Análise das taxas de ocorrência dos eventos por anticoagulante	63
4.2	Implementação no <i>R</i>	67
4.3	Desfecho de recorrência de tromboembolia venosa	69
4.3.1	Avaliando suposições	69
4.3.2	Avaliando a heterogeneidade	70
4.3.3	Resultados do modelo	71

4.4	Desfecho de sangramento maior	76
4.4.1	Avaliando suposições	76
4.4.2	Avaliando a heterogeneidade	77
4.4.3	Resultados do modelo	77
4.5	Desfecho de sangramento não maior clinicamente relevante	83
4.5.1	Avaliando suposições	83
4.5.2	Avaliando a heterogeneidade	84
4.5.3	Resultados do modelo	84
5	Conclusão e discussão	93
	Referências Bibliográficas	95
A	Resultados gráficos da análise Bayesiana	99
B	Código utilizado na análise Bayesiana	107
	Importando e formatando os dados	107
	Avaliando a coerência via <i>node-splitting</i>	108
	Avaliando a heterogeneidade	109
	Definindo e executando o modelo	110
	Gráfico de floresta	111
	<i>Rankograma</i> e SUCRA	113

Capítulo 1

Introdução

O avanço tecnológico acelerou significativamente o ritmo do desenvolvimento científico, promovendo a proliferação de publicações sobre uma ampla variedade de temáticas, muitas vezes semelhantes entre si. Embora esse fenômeno contribua para o enriquecimento do acervo acadêmico, os estudos frequentemente apresentam conclusões que variam consideravelmente — de complementares a contraditórias. Diante dessa crescente produção de dados, surge a necessidade de integrar as evidências disponíveis de maneira robusta e confiável, de modo a embasar decisões práticas com o melhor conhecimento científico existente. Nesse cenário, a meta-análise destaca-se como uma ferramenta essencial.

Segundo [Mancuso \(2010\)](#), a meta-análise é uma técnica estatística que combina os resultados de diversos estudos independentes sobre um mesmo tema, proporcionando uma estimativa mais precisa dos efeitos de uma intervenção ou tratamento. Essa abordagem permite agregar dados de múltiplos estudos, aumentando o poder estatístico e fornecendo uma visão mais abrangente sobre uma determinada questão de pesquisa. Ao integrar os resultados, a meta-análise supera limitações como pequenos tamanhos amostrais e a variabilidade entre estudos individuais, oferecendo conclusões mais confiáveis e relevantes para a tomada de decisão clínica, desde que os dados sejam adequados e consistentes para a aplicação dessa metodologia.

A meta-análise tradicional tem sido amplamente empregada na área da saúde, com aplicações relevantes em diversos contextos clínicos, como apresentado por [Flegal *et al.* \(2013\)](#); [Santiváñez-Acosta *et al.* \(2020\)](#); [Garcia *et al.* \(2019\)](#). No entanto, essa abordagem baseia-se exclusivamente em comparações diretas entre dois tratamentos por vez, o que pode representar uma limitação em cenários terapêuticos mais complexos. Frequentemente, contextos clínicos envolvem diversas alternativas terapêuticas, embora nem todas tenham

sido comparadas diretamente em ensaios clínicos randomizados. Como resultado, torna-se difícil construir uma base comparativa abrangente e informativa apenas com as evidências disponíveis de forma isolada.

Para superar essa limitação, a meta-análise em rede (NMA, do inglês *Network Meta-Analysis*) foi formalmente introduzida por Lumley (2002) como uma extensão da abordagem tradicional. Essa metodologia permite a comparação simultânea de três ou mais intervenções ao combinar, em um único modelo estatístico, evidências derivadas tanto de comparações diretas quanto indiretas. Dessa forma, torna-se possível estimar uma hierarquia de eficácia entre os tratamentos avaliados, mesmo na ausência de estudos que comparem diretamente todas as opções disponíveis.

A meta-análise em rede tem se consolidado, portanto, como uma ferramenta fundamental na medicina baseada em evidências, por possibilitar a avaliação comparativa estruturada de múltiplas intervenções terapêuticas. Essa abordagem é particularmente valiosa em contextos clínicos complexos, como a tromboembolia venosa associada ao câncer (CAVTE, do inglês *Cancer-Associated Venous Thromboembolism*), uma complicação frequente em pacientes oncológicos, associada a elevada morbidade e impacto significativo na sobrevida. Conforme orientam as diretrizes do INCA (2019), a escolha de um anticoagulante eficaz é fundamental não apenas para prevenir a recorrência de eventos tromboembólicos, mas também para mitigar o risco de sangramentos — aspectos centrais no manejo clínico dessa população.

De acordo com o estudo de Brandão *et al.* (2022), o risco de tromboembolismo venoso (VTE, do inglês *Venous Thromboembolism*) é de seis a sete vezes maior em pacientes oncológicos, com um risco triplicado de recorrência do VTE e duplicado de sangramento, em comparação com pacientes sem câncer. A relevância deste tema torna-se evidente devido à alta incidência de VTE associada ao câncer e como suas complicações contribuem significativamente para o aumento da morbidade, mortalidade e maior frequência de hospitalizações. Anticoagulantes, como as heparinas de baixo peso molecular (HBPM), têm sido a escolha padrão devido à sua eficácia comprovada. Entretanto, os anticoagulantes orais de ação direta (DOACs, do inglês *Direct Oral Anticoagulants*) surgem como uma alternativa promissora, oferecendo vantagens em termos de facilidade de administração e monitoramento, uma vez que a Dalteparina, por exemplo, requer injeção subcutânea.

Apesar do uso crescente dos DOACs para mitigar o risco de CAVTE, faltam estudos que comparem diretamente todas essas opções de tratamento. A meta-análise em rede, portanto,

surge como a abordagem ideal para preencher essas lacunas, ao combinar evidências de estudos disponíveis e comparar de maneira robusta e simultânea as diferentes intervenções.

Neste contexto, o presente trabalho de conclusão de curso é inspirado pela pesquisa de [Brandão *et al.* \(2022\)](#), que conduziu uma meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados para comparar os DOACs — Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana — e a Dalteparina no tratamento de CAVTE. Esta pesquisa, em parceria com graduandos do curso de Medicina da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), visa incluir publicações mais recentes em sua amostra de ensaios clínicos randomizados, buscando, por meio de uma meta-análise em rede, comparar a eficácia dos DOACs e da Dalteparina no tratamento de CAVTE. Dessa forma, esperamos fornecer uma base de evidências mais sólida para o manejo clínico dessa condição, que é tão frequente entre pacientes oncológicos.

Neste estudo, optamos pela abordagem Bayesiana para a análise da meta-análise em rede, devido à sua capacidade de lidar com incertezas e com a complexidade dos modelos, especialmente quando há poucos estudos primários ou dados limitados. A flexibilidade de incorporar informações *a priori* melhora as estimativas e a modelagem das incertezas, sendo útil em cenários com dados heterogêneos e múltiplos parâmetros, como na meta-análise em rede. Para estimar os parâmetros, utilizamos algoritmos de Monte Carlo via Cadeias de Markov (MCMC), que permitem amostrar distribuições de probabilidade complexas não resolvíveis por métodos analíticos convencionais. O MCMC é essencial para simular amostras da distribuição *a posteriori* dos parâmetros e, com base nelas, calcular estimativas precisas, possibilitando uma inferência Bayesiana robusta e confiável.

A organização deste trabalho está estruturada da seguinte maneira: o Capítulo 2 apresenta a revisão sistemática dos estudos incluídos na meta-análise em rede; o Capítulo 3 descreve os pressupostos e modelos estatísticos utilizados, abordando comparações diretas e indiretas, os conceitos de transitividade, coerência e conectividade, bem como estratégias para lidar com a heterogeneidade entre os estudos; este capítulo também detalha a modelagem com efeitos aleatórios na abordagem Bayesiana, incluindo a formulação hierárquica, a escolha de distribuições *a priori* e a implementação dos algoritmos de Monte Carlo via Cadeias de Markov (MCMC); o Capítulo 4 apresenta a aplicação da meta-análise em rede aos dados clínicos sobre tromboembolia venosa associada ao câncer, descrevendo os estudos selecionados, os desfechos avaliados, as comparações realizadas entre os anticoagulantes e os principais achados obtidos; por fim, o Capítulo 5 sintetiza os resultados encontrados, discute suas implicações clínicas e metodológicas.

Capítulo 2

Revisão sistemática

Para realizar uma meta-análise em rede é fundamental garantir que os artigos selecionados para a extração dos dados sejam de alta qualidade e que possuam homogeneidade em alguns quesitos. Esse processo inicia-se com a definição de estratégias de busca bem delineadas, acompanhadas de critérios de inclusão e exclusão de artigos.

Nesse contexto, a revisão sistemática desempenha um papel crucial, sendo uma técnica rigorosa e estruturada para selecionar evidências de estudos primários sobre uma questão de pesquisa específica. Conforme [Higgins *et al.* \(2023\)](#) os passos fundamentais para realizar uma revisão sistemática seguindo as diretrizes do PRISMA (do inglês *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), que é um conjunto de diretrizes projetado para melhorar a transparência e a qualidade do relato de revisões sistemáticas e meta-análises, são:

1. **Definir a questão de pesquisa:** Formulação de uma pergunta clara e específica utilizando a abordagem PICO (População, Intervenção, Comparação, Desfecho) a ser respondida com o estudo;
2. **Desenvolver um protocolo:** Registro de um protocolo detalhado que descreva os critérios de inclusão e exclusão de um estudo primário, estratégias de busca, métodos de extração de dados e análise;
3. **Busca sistemática da literatura:** Realização de buscas abrangentes em diversas bases de dados eletrônicas, utilizando termos de busca relevantes;
4. **Seleção dos estudos:** Seleção dos estudos que atendam aos critérios de inclusão, iniciando pela triagem de títulos e resumos, seguida pela revisão dos textos completos;

5. **Extração de dados:** Extração dos dados relevantes de cada estudo incluído utilizando formulários padronizados para assegurar a consistência;
6. **Avaliação da qualidade dos estudos:** A avaliação da qualidade dos estudos pode ser realizada utilizando ferramentas adequadas, como a abordagem GRADE (do inglês *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) e a ferramenta revisada da *Cochrane Collaboration* (RoB 2). A abordagem GRADE avalia a qualidade da evidência e a força das recomendações com base em múltiplos fatores, incluindo risco de viés, consistência e precisão dos resultados. Já a ferramenta RoB 2 foca especificamente no risco de viés em ensaios clínicos randomizados, examinando domínios como randomização, cegamento e resultados relatados;
7. **Síntese dos dados:** Combinação dos dados dos estudos incluídos. Pode-se realizar uma meta-análise se os dados forem suficientemente homogêneos.

Uma revisão sistemática bem conduzida é essencial para fornecer uma base sólida sobre a qual a meta-análise em rede pode ser construída, garantindo resultados confiáveis e aplicáveis. Com forte embasamento nos trabalhos [Brandão *et al.* \(2020\)](#) e [Brandão *et al.* \(2022\)](#), detalhamos a seguir como a revisão sistemática foi realizada para o estudo desta monografia. Vale destacar que esse procedimento foi realizado em parceria com especialistas da medicina da UFSCar. Essa colaboração é essencial, pois esses especialistas possuem um conhecimento profundo das diferenças entre os medicamentos utilizados e dos tipos de pacientes estudados, o que ajuda a identificar e manejar a heterogeneidade entre os estudos selecionados.

Iniciamos a especificação da revisão sistemática utilizando a abordagem PICO. A população-alvo inclui pacientes maiores de 18 anos diagnosticados com tromboembolia venosa associada ao câncer e em tratamento com anticoagulantes orais diretos.

A VTE é um termo amplo que abrange tanto a trombose venosa profunda (DVT, do inglês *Deep Vein Thrombosis*) quanto a embolia pulmonar (PE, do inglês *Pulmonary Embolism*). A DVT refere-se à formação de coágulos nas veias profundas (como pode ser visto no segundo vaso da Figura 2.1), enquanto a PE ocorre quando esses coágulos se deslocam e bloqueiam artérias nos pulmões (terceiro vaso da Figura 2.1). Além disso, consideramos câncer como qualquer neoplasia diagnosticada nos últimos seis meses (excluindo carcinoma basocelular ou espinocelular de pele), câncer recorrente, metastático,

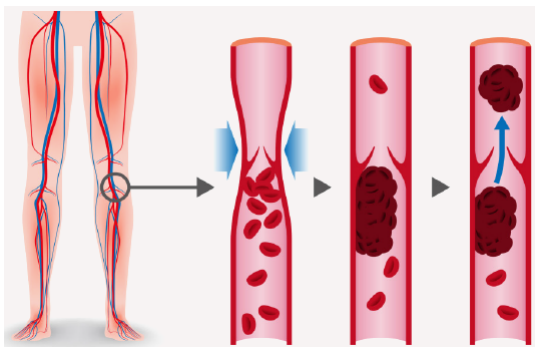


Figura 2.1: Representação esquemática da evolução do tromboembolismo venoso. O primeiro vaso mostra a circulação normal, o segundo apresenta formação de trombose (coágulo) e o terceiro ilustra a migração do trombo, caracterizando a embolia pulmonar.

Fonte: <https://rsaude.com.br/cianorte/materia/tromboembolismo-venoso-na-gestacao/21750>

não em remissão completa, ou qualquer tratamento oncológico realizado nos últimos seis meses.

No que se refere à intervenção, o foco está nos anticoagulantes orais diretos Rivaroxabana, Apixabana e Edoxabana. Já para a comparação, utilizamos a Dalteparina, uma heparina de baixo peso molecular.

Analisamos dois desfechos principais: eficácia e danos. A eficácia foi medida pela recorrência de tromboembolismo venoso, definida como trombose venosa profunda recorrente objetivamente documentada ou embolia pulmonar recorrente durante o período do estudo.

A DVT recorrente foi considerada sintomática ou incidental e confirmada por técnicas de imagem padrão. Isso incluiu a detecção de um novo segmento venoso não compressível ou um aumento substancial no diâmetro do trombo durante a compressão total de um segmento previamente anormal na ultrassonografia, ou a presença de um novo defeito de preenchimento intraluminal na venografia. Alternativamente, o diagnóstico de DVT também poderia ser confirmado por evidência de defeitos de preenchimento na ultrassonografia de compressão, angiotomografia computadorizada venosa ou ressonância magnética venosa, envolvendo veias poplíteas, femorais, ilíacas ou da panturrilha.

A PE recorrente foi definida como embolia pulmonar sintomática ou incidental, confirmada pela presença de um defeito de preenchimento intraluminal em exames de angiotomografia ou angiografia pulmonar. Outras formas de confirmação incluíram a interrupção abrupta de vasos com mais de 2.5 mm de diâmetro na angiografia pulmonar, ou um defeito de perfusão superior a 75% de um segmento pulmonar com ventilação normal correspondente, detectado na cintilografia de ventilação/perfusão. Em casos de cintilografia pulmonar não diagnóstica, a presença de nova DVT documentada por ultrassonografia

ou venografia foi utilizada como critério adicional, assim como a confirmação de PE em autópsia. Nos casos de PE incidental, a confirmação envolveu a presença de um ou mais defeitos de preenchimento em artérias segmentares ou mais proximais, conforme visualizado na angiotomografia pulmonar computadorizada.

Os danos foram avaliados com base na ocorrência de sangramentos maiores e sangramentos não maiores clinicamente relevantes. O sangramento maior é definido pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH, do inglês *International Society on Thrombosis and Haemostasis*) como: (1) qualquer sangramento fatal; (2) sangramento sintomático em áreas ou órgãos críticos, como intracraniano, intraespinhal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdico ou intramuscular, que evolui para síndrome compartimental; (3) sangramento que provoca uma queda de 20 g/L ou mais no nível de hemoglobina, ou que exige a transfusão de duas ou mais unidades de sangue total ou hemácias; (4) qualquer combinação desses critérios.

Por outro lado, o sangramento não maior clinicamente relevante, também definido pela ISTH, inclui: (1) sangramentos que, embora não atendam aos critérios de sangramento maior, são clinicamente significativos, como sangramentos subcutâneos extensos, epistaxe persistente, ou gengivorragia que requer intervenção médica; (2) sangramentos gastrointestinais ou hematúria leve que não causam uma queda significativa nos níveis de hemoglobina, mas que são persistentes ou recorrentes; (3) sangramentos que não requerem transfusão de sangue, mas que podem resultar em hospitalização ou prolongamento da internação; (4) qualquer combinação desses critérios.

Com base na abordagem PICO, nossa questão de pesquisa busca avaliar tanto a eficácia quanto os danos dos anticoagulantes orais diretos no tratamento de pacientes com VTE associada ao câncer, por meio de uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.

Os critérios de inclusão e exclusão dos estudos primários foram estabelecidos para incluir apenas aqueles que comparassem ao menos um dos anticoagulantes orais diretos — Rivaroxabana, Apixabana ou Edoxabana — com a Dalteparina. Somente ensaios clínicos randomizados (RCTs, do inglês *Randomized Clinical Trials*) foram considerados, enquanto estudos com populações duplicadas ou dados incompletos foram excluídos. Adicionalmente, limitamos a seleção a estudos publicados em inglês.

A busca de artigos incluiu os seguintes termos MeSH (*Medical Subject Headings*): Anticoagulantes, Trombose Venosa e Neoplasias, seguidos de seus respectivos termos de

entrada e dos termos livres: Novos anticoagulantes orais, NOACs, Anticoagulantes orais diretos, DOACs e DOAs. As pesquisas foram realizadas nas bases de dados PubMed, EMBASE, SciELO e Cochrane CENTRAL, que incluem tanto Clinicaltrials.gov quanto a *World Health Organization* (WHO) e *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP).

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois revisores, que avaliaram os títulos e os resumos. Quando as informações nos resumos eram insuficientes, os estudos foram mantidos para análise completa do texto. Após essa etapa, os textos completos foram revisados de maneira independente, e a inclusão dos estudos foi determinada por ambos os revisores.

A extração de dados também ocorreu de forma independente, com eventuais discordâncias resolvidas por consenso. Foram coletadas informações gerais, como título, autor, periódico, ano de publicação, desenho do estudo e critérios de inclusão e exclusão. Além disso, foram extraídos dados detalhados sobre as definições e mensuração das condições e desfechos, período de acompanhamento, indicação terapêutica, tipo de medicamento, dose e duração do tratamento.

Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados quanto à qualidade das evidências, à magnitude dos efeitos das intervenções e à totalidade dos dados disponíveis sobre os desfechos utilizando a abordagem GRADE. Para cada desfecho, essa abordagem considerou fatores como risco de viés entre os ensaios, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Ademais, o risco de viés dos ensaios foi analisado pela ferramenta revisada da *Cochrane Collaboration* (RoB 2), que abrangeu a avaliação de viés de seleção, desempenho, detecção, evasão, relato e outras potenciais fontes de viés.

Essa revisão sistemática detalhada foi essencial para garantir a robustez dos resultados da meta-análise em rede, proporcionando uma base sólida para a comparação de anticoagulantes orais diretos no tratamento de tromboembolia venosa associada ao câncer.

Dado que já especificamos como foi realizada a revisão sistemática, detalhando os critérios de seleção dos artigos e dos dados a serem analisados, seguimos agora para o aprofundamento da técnica estatística de meta-análise e meta-análise em rede.

Capítulo 3

Meta-análise em rede

Segundo [Pissini \(2006\)](#), a meta-análise é uma técnica estatística que combina os resultados de múltiplos estudos independentes para obter uma estimativa global do efeito de interesse. Esta medida meta-analítica fornece uma visão mais precisa e robusta sobre uma questão de pesquisa específica, ao integrar dados de diferentes fontes.

Existem dois tipos principais de meta-análise: a tradicional e a em rede. A meta-análise tradicional, também conhecida como meta-análise de pares, é utilizada para sintetizar os resultados de estudos que comparam diretamente duas intervenções (tratamentos). Por exemplo, ao se investigar a eficácia de um novo tratamento em relação a um tratamento padrão, essa abordagem permite combinar os resultados de diferentes estudos que realizaram essa comparação direta. Cada estudo contribui com uma estimativa do efeito baseada em evidência direta, e o objetivo da análise é obter uma estimativa global do efeito entre as duas intervenções avaliadas.

Por outro lado, a meta-análise em rede é uma extensão da meta-análise tradicional que permite a comparação simultânea de múltiplas intervenções, mesmo na ausência de comparações diretas entre todas as intervenções de interesse. Isso é particularmente útil em contextos onde há diversos tratamentos disponíveis, mas nem todos foram comparados diretamente em estudos individuais.

A meta-análise em rede constrói uma rede de comparações, representada graficamente por um diagrama de rede, onde cada nó representa uma intervenção, cada linha contínua representa uma comparação direta disponível entre duas intervenções e cada linha pontilhada representa uma comparação indireta. Dessa forma, qualquer conjunto de estudos que vincule três ou mais intervenções através de comparações diretas ou indiretas pode formar uma rede de intervenções ([Higgins *et al.*, 2023](#)).

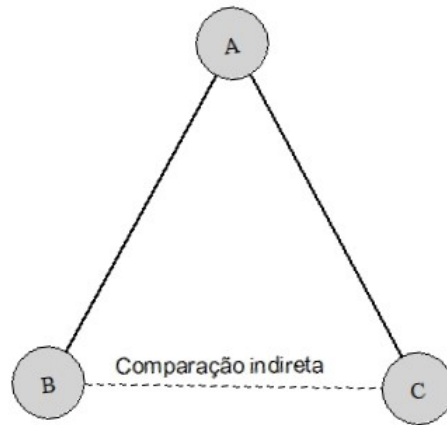


Figura 3.1: Diagrama de rede representando comparações entre três tratamentos distintos: A, B e C. As linhas contínuas conectando A a B e A a C representam comparações diretas feitas entre esses tratamentos nos estudos. A linha pontilhada entre B e C indica uma comparação indireta, que é inferida a partir das comparações diretas entre A e B e A e C. Fonte: Elaborado pela autora.

3.1 Comparações indiretas

Dentro dessa rede de intervenções, além das comparações diretas, existem também comparações indiretas entre as intervenções. Essas comparações indiretas não são feitas diretamente nos estudos, mas podem ser estimadas através de combinações matemáticas das estimativas de efeito de intervenções diretas disponíveis. A meta-análise em rede combina essas estimativas diretas e indiretas em uma única análise, proporcionando uma visão abrangente e comparativa das diferentes intervenções estudadas.

Para ilustrar, suponha que temos estudos que comparam o tratamento A com o tratamento B e outros estudos que comparam o tratamento A com o tratamento C, mas nenhum estudo compara o tratamento B com o tratamento C diretamente, a NMA pode estimar o efeito de B em relação a C usando as comparações disponíveis entre A e B e A e C. Podemos visualizar esse exemplo na Figura 3.1.

Matematicamente, esse conceito pode ser representado pela fórmula:

$$d_{BC}^{\text{ind}} = d_{AC}^{\text{dir}} - d_{AB}^{\text{dir}}, \quad (3.1)$$

em que d_{AC}^{dir} representa o efeito direto do tratamento A em relação ao tratamento C, d_{AB}^{dir} representa o efeito direto do tratamento A em relação ao tratamento B, e d_{BC}^{ind} representa o efeito indireto do tratamento B em relação ao tratamento C, inferido a partir das

comparações diretas anteriores.

3.2 Suposições

Estudos que comparam diferentes intervenções podem diferir em uma ampla gama de características. Segundo [Higgins *et al.* \(2023\)](#), essas variações podem ser classificadas em três tipos principais de diversidade: clínica, metodológica e estatística.

A diversidade clínica refere-se à variabilidade nos participantes, nas intervenções e nos desfechos avaliados. Por sua vez, a diversidade metodológica diz respeito às diferenças no delineamento dos estudos, nas ferramentas de medição e no risco de viés. Ambas podem contribuir para variações nos efeitos observados das intervenções. Quando essa variação nos efeitos entre os estudos é maior do que seria esperado apenas pelo acaso, obtemos a chamada heterogeneidade estatística.

Dentre as causas potenciais da heterogeneidade estatística estão os modificadores de efeito, que são características clínicas ou metodológicas capazes de alterar a magnitude do efeito do tratamento. Exemplos incluem idade média da população, estágio da doença, comorbidades ou a presença de terapias concomitantes. Esses modificadores são consequências da diversidade clínica ou metodológica, ou de ambas, e devem ser equilibrados entre os estudos para que as comparações indiretas em uma meta-análise em rede sejam válidas.

Segundo [Salanti *et al.* \(2008\)](#), as diversidades entre os estudos podem gerar desacordos nas estimativas provenientes de diferentes fontes de evidência, levando a resultados distorcidos na meta-análise em rede. Por exemplo, se os estudos que comparam os tratamentos A e B forem substancialmente diferentes, em termos de modificadores de efeito, daqueles que comparam os tratamentos A e C, uma comparação indireta entre B e C pode não ser apropriada. Para que tal comparação seja válida, é essencial que a intervenção A seja semelhante nos dois conjuntos de estudos, especialmente no que diz respeito às características que podem influenciar os efeitos relativos estimados.

Para que os resultados da meta-análise em rede sejam considerados válidos, é necessário que os estudos clínicos incluídos atendam a três suposições fundamentais: transitividade, coerência e conectividade.

3.2.1 Transitividade

Conforme [Higgins *et al.* \(2023\)](#), a suposição de transitividade estabelece que, em uma meta-análise em rede, é possível comparar dois tratamentos indiretamente por meio de um terceiro tratamento comum, desde que os estudos envolvidos sejam suficientemente semelhantes em termos clínicos e metodológicos. Em outras palavras, se estudos comparando os tratamentos A e B, e outros comparando A e C, forem similares quanto à distribuição de modificadores de efeito, então é possível inferir de forma válida o efeito relativo entre B e C.

Considerando a rede ilustrada na Figura 3.1, o conceito de transitividade pode ser expresso matematicamente pela Equação (3.1), a qual descreve a estimativa de um efeito indireto com base nas estimativas diretas disponíveis. A validade dessa inferência está condicionada à suposição de que os modificadores de efeito estejam distribuídos de forma semelhante entre os estudos que contribuem para as comparações envolvidas.

A transitividade é, portanto, uma suposição conceitual e não pode ser testada estatisticamente. Sua avaliação baseia-se na comparação descritiva das características clínicas e metodológicas dos estudos incluídos na rede, especialmente em relação à distribuição de potenciais modificadores de efeito. Caso haja diferenças relevantes nesses fatores, a validade das comparações indiretas pode ser comprometida e, conseqüentemente, a validade da meta-análise em rede como um todo.

3.2.2 Coerência

A coerência, também denominada consistência, é a expressão estatística da suposição de transitividade dentro da estrutura da rede de comparações. Conforme descrito por [Salanti *et al.* \(2008\)](#), esse conceito refere-se à concordância entre os resultados obtidos por comparações diretas e indiretas para um mesmo par de tratamentos.

Essa suposição aplica-se apenas a situações em que existem dois ou mais caminhos distintos conectando os mesmos tratamentos, caracterizando o que se denomina *loop* de evidência. Nessas configurações, torna-se possível estimar um mesmo efeito por fontes diferentes — uma baseada em evidência direta e outra inferida indiretamente pela rede. A comparação entre essas estimativas permite avaliar se há compatibilidade entre as informações disponíveis.

Com base na rede apresentada na Figura 3.2, a coerência pode ser expressa matemati-

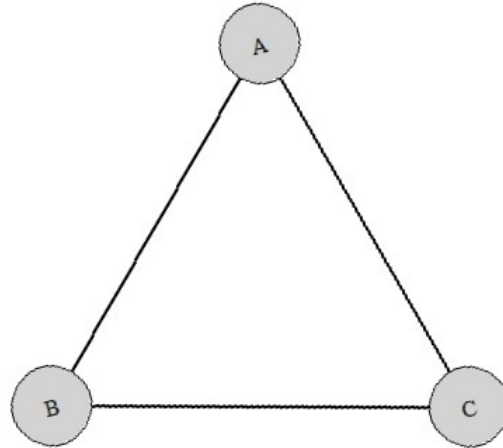


Figura 3.2: Diagrama de rede representando comparações entre três tratamentos distintos: A, B e C. As linhas contínuas conectando A a B, A a C e B a C representam comparações diretas feitas entre esses tratamentos nos estudos. Fonte: Elaborado pela autora.

camente por meio da seguinte igualdade conceitual:

$$d_{AB}^{\text{dir}} = d_{AB}^{\text{ind}}, \quad (3.2)$$

em que d_{AB}^{dir} representa o efeito verdadeiro obtido por meio de comparações diretas entre os tratamentos A e B, e d_{AB}^{ind} refere-se ao efeito inferido indiretamente por um caminho alternativo na rede, como por exemplo via o tratamento C. Quando essa igualdade não se verifica, considera-se que há incoerência entre as evidências.

Nessas situações, em que há tanto evidência direta quanto indireta para uma mesma comparação, é possível calcular uma estimativa combinada que sintetiza as duas fontes de forma ponderada, levando em conta a incerteza associada a cada uma. Essa estimativa combinada representa o conhecimento global da rede a respeito da comparação entre os tratamentos A e B.

Conforme apresentado por [Dias et al. \(2018\)](#), na abordagem Bayesiana a combinação entre evidências direta e indireta ocorre de forma implícita na própria estrutura hierárquica do modelo. Essas diferentes fontes de informação são tratadas como complementares e, ao longo do processo de inferência, a distribuição *a posteriori* resultante incorpora ambas de maneira integrada. Dessa forma, a estimativa final para o efeito de tratamento não é obtida por um cálculo separado, mas emerge naturalmente da análise conjunta conduzida sobre toda a rede de comparações.

Segundo [Van Valkenhoef et al. \(2016\)](#), a avaliação estatística da coerência pode ser

realizada por meio de diferentes métodos, sendo um dos mais utilizados o *node-splitting*. Essa abordagem separa a evidência em dois componentes: (i) estudos que oferecem comparações diretas entre dois tratamentos e (ii) evidência indireta derivada do restante da rede. Em seguida, ajustam-se dois modelos independentes e compara-se o efeito estimado por cada um. Diferenças significativas entre essas estimativas indicam incoerência e podem sugerir violações da suposição de transitividade em partes específicas da rede.

Outra estratégia complementar envolve a realização de análises de sensibilidade, avaliando a robustez dos resultados frente à inclusão ou exclusão de determinados estudos. Mudanças substanciais nas estimativas podem sinalizar instabilidade e potenciais inconsistência na rede.

Relação entre transitividade e coerência

A coerência depende da transitividade, mas não são sinônimos. A transitividade é uma condição necessária para que a coerência seja possível, dessa forma se a transitividade for violada a incoerência será inevitável. No entanto, mesmo se a transitividade for plausível, ainda pode haver incoerência devido a viés nos estudos ou erros de modelagem. Portanto, a transitividade deve ser avaliada conceitualmente antes da análise, enquanto a coerência é avaliada estatisticamente após a estimação dos efeitos, nos *loops* onde isso for viável.

Em resumo, a transitividade é uma suposição conceitual fundamental que garante a validade das comparações indiretas, enquanto a coerência é a verificação estatística dessa suposição, possível apenas em situações em que a estrutura da rede contém *loops* de evidência.

3.2.3 Conectividade

Outro requisito técnico crucial para a realização de uma meta-análise em rede é garantir a conectividade da rede. Essa suposição requer que todas as intervenções incluídas na análise formem uma rede “conectada”, onde existe um caminho que conecta cada tratamento a todos os outros. Se a rede não estiver conectada, ou seja, se existirem subgrupos de tratamentos que não foram comparados diretamente ou indiretamente, torna-se impossível combinar as evidências de toda a rede de forma significativa. Assim, os resultados da meta-análise de rede podem não ser válidos, pois representariam apenas um subconjunto das intervenções e comparações disponíveis, não refletindo o quadro completo da evidência.

A conectividade pode ser facilmente avaliada visualizando a rede usando um gráfico de rede, como o apresentado na Figura 3.1. Segundo Dias *et al.* (2018), garantir a conectividade da rede é crucial para realizar uma meta-análise de rede confiável e informativa.

3.3 Lidando com a heterogeneidade

Conforme destacado por Salanti *et al.* (2008), a variabilidade entre os efeitos de tratamento reportados pelos estudos clínicos é uma característica comum em meta-análises em rede. Mesmo após uma seleção criteriosa dos estudos incluídos, fatores clínicos e metodológicos não observados ou não controlados podem levar a discrepâncias entre os resultados das comparações diretas. Essas discrepâncias são tratadas como heterogeneidade estatística, e sua quantificação e modelagem são fundamentais para garantir a confiabilidade das estimativas geradas pela rede.

Na abordagem Bayesiana, essa heterogeneidade é quantificada por meio da estimativa do parâmetro σ , que representa o desvio-padrão da distribuição dos efeitos verdadeiros entre os estudos e que será melhor apresentado na definição do modelo mais a frente (vide página 37). Segundo Higgins *et al.* (2023), esse parâmetro é incorporado ao modelo de efeitos aleatórios e estimado por métodos de simulação, como os algoritmos de Monte Carlo via Cadeias de Markov. A interpretação da magnitude de σ fornece uma medida direta da variabilidade entre os efeitos de tratamento reportados na rede.

Para guiar a interpretação prática de σ na escala *log-odds ratio*, Turner *et al.* (2012) propõem pontos de corte amplamente utilizados na literatura: valores inferiores a 0.1 indicam heterogeneidade baixa; entre 0.1 e 0.3, heterogeneidade moderada; entre 0.3 e 0.5, heterogeneidade substancial; e valores superiores a 0.5 refletem heterogeneidade elevada. Essa classificação é útil para informar o julgamento clínico e estatístico sobre a consistência dos efeitos estimados entre os estudos.

Além disso, como indicado por Harrer *et al.* (2021), a inspeção visual do gráfico de floresta pode auxiliar na identificação da heterogeneidade ao permitir a avaliação da dispersão das estimativas individuais de efeito e a amplitude de seus intervalos de credibilidade. Embora subjetiva, essa abordagem complementar oferece uma representação intuitiva da variabilidade entre os estudos.

Uma vez incorporada ao modelo, a heterogeneidade pode ser explorada com maior profundidade por meio de abordagens específicas. Conforme detalhado por Dias *et al.*

(2018), a meta-regressão é uma dessas abordagens e permite investigar a influência de covariáveis clínicas ou metodológicas nos efeitos estimados. Por exemplo, fatores como idade média dos participantes, estágio da doença ou tempo de acompanhamento podem ser incluídos como covariáveis para explicar variações nos efeitos observados entre os estudos.

Já segundo Higgins *et al.* (2023), a análise por subgrupos é uma estratégia recomendada quando se deseja investigar se os efeitos do tratamento variam entre populações com características distintas. Essa abordagem estratifica os estudos com base em atributos compartilhados, possibilitando identificar padrões específicos de variação na eficácia ou segurança dos tratamentos avaliados.

Além dessas estratégias analíticas, o uso de modelos de efeitos fixos ou aleatórios constitui uma forma estrutural de lidar com a heterogeneidade, como argumentado por Harrer *et al.* (2021). No modelo de efeitos fixos, assume-se que o efeito de tratamento é comum a todos os estudos que comparam os mesmos tratamentos. Já no modelo de efeitos aleatórios, admite-se que os efeitos de tratamento podem variar entre os estudos, sendo modelados como variáveis aleatórias com média e variância definidas, ou então assumindo uma distribuição a priori para ela no caso de um modelo Bayesiano hierárquico.

A decisão sobre qual abordagem empregar depende do contexto específico da meta-análise em rede. Conforme destacado por Cipriani *et al.* (2013), a escolha do modelo e das técnicas de exploração da heterogeneidade deve considerar a natureza clínica da evidência, a quantidade de estudos disponíveis e os objetivos analíticos do trabalho. É fundamental interpretar os resultados com cautela, reconhecendo que a heterogeneidade residual pode persistir mesmo após a incorporação de covariáveis ou a aplicação de técnicas estatísticas apropriadas.

Nesta pesquisa, será adotada uma modelagem baseada em modelos hierárquicos, cuja estrutura será detalhada nas seções seguintes. Em ambos os casos — efeitos fixos e efeitos aleatórios — o objetivo é estimar o efeito geral do tratamento. No entanto, a interpretação dessa estimativa depende da estrutura assumida para os dados, especialmente em relação à forma como a variabilidade entre os estudos é tratada.

3.3.1 Modelo de efeitos fixos

Em um modelo de efeito fixo, assume-se que o efeito de interesse que compara um tratamento com outro é o mesmo em todos os estudos que comparam esses tratamentos. Por exemplo, se temos três estudos que comparam o tratamento A com o tratamento B e

dois estudos que comparam os tratamentos A com o tratamento C, o modelo de efeitos fixos supõe que o efeito geral d_{AB} representa o efeito comum do tratamento A comparado com o tratamento B nos três estudos. Da mesma forma, d_{AC} representa o efeito comum do tratamento A comparado com o tratamento C nos dois estudos.

O modelo de efeitos fixos assume que as diferenças observadas entre os resultados dos estudos são devidas apenas à variabilidade interna de cada estudo. Isso significa que as variações são atribuídas ao acaso e à variação genuína nos efeitos da intervenção.

Este modelo é apropriado quando os estudos são considerados suficientemente semelhantes em termos de população, intervenções e desfechos.

3.3.2 Modelo de efeitos aleatórios

O modelo de efeitos aleatórios considera a existência não apenas da variação dentro de cada estudo, mas também da variação entre os estudos.

Essa abordagem assume que o verdadeiro efeito que compara dois tratamentos pode variar entre os estudos. Por exemplo, se temos três estudos que comparam o tratamento A com o tratamento B e dois estudos que comparam o tratamentos A com o tratamento C, o modelo de efeitos aleatórios define o efeito $\delta_{i,AB}$ que representa o efeito do tratamento A comparado com o tratamento B no i -ésimo estudo e $\delta_{i,AC}$ que representa o efeito do tratamento A comparado com o tratamento C no i -ésimo estudo. Isso significa que teremos uma medida de efeito predita para cada estudo que faz essas comparações, e a medida geral entre todos os estudos que comparam esses tratamentos é a média entre esses efeitos individuais.

Conforme [DerSimonian e Laird \(1986\)](#); [Borenstein *et al.* \(2010\)](#), a meta-análise de efeitos aleatórios incorpora a suposição de que os diferentes estudos estão estimando efeitos de intervenção diferentes, mas relacionados. Esse modelo considera que os efeitos sendo preditos nos diferentes estudos seguem uma distribuição de probabilidade, pois são variáveis aleatórias. O centro da distribuição assumida descreve a média dos efeitos, enquanto sua largura (variância) descreve o grau de heterogeneidade entre os estudos. A escolha convencional de distribuição é uma distribuição Normal como

$$\delta_{i,AB} \sim \text{Normal}(d_{AB}, \sigma^2), \quad (3.3)$$

em que d_{AB} representa o efeito comum do tratamento A comparado com o tratamento B

em todos os estudos e σ^2 é a variância dos efeitos aleatórios, a medida da heterogeneidade entre os estudos. Ademais, assumimos que σ^2 é o mesmo para todos os $\delta_{i,AB}$, assim caracterizando um modelo de variância homogênea.

O modelo de efeitos aleatórios é geralmente mais apropriado quando há heterogeneidade substancial entre os estudos. Essa técnica é particularmente útil para lidar com heterogeneidade que não pode ser explicada pelos tratamentos, permitindo que essa variação seja incorporada na análise. No entanto, ela não substitui a necessidade de uma investigação completa das causas da heterogeneidade.

É interessante notar que o modelo de efeitos aleatórios e o modelo de efeitos fixos darão resultados semelhantes quando não houver heterogeneidade entre os estudos.

Por fim, a escolha entre uma meta-análise de efeitos fixos e uma de efeitos aleatórios nunca deve ser feita com base em um teste estatístico de heterogeneidade. A decisão deve ser fundamentada na compreensão de como os efeitos dos tratamentos seriam melhor representados.

3.4 Modelo hierárquico na abordagem Bayesiana

Conforme [Dias et al. \(2018\)](#) a abordagem Bayesiana é amplamente preferida na condução de meta-análise em rede devido à sua flexibilidade na modelagem de estruturas complexas e sua habilidade de incorporar o conhecimento prévio na análise, o que muitas vezes é uma limitação na abordagem frequentista.

Segundo [Harrer et al. \(2021\)](#) o modelo hierárquico Bayesiano aproveita a flexibilidade das distribuições *a priori* para capturar a variabilidade tanto dentro quanto entre os estudos. Dessa forma, é possível estimar parâmetros através de sua distribuição *a posteriori* que consideram simultaneamente as variações em todos os níveis do modelo. Essa capacidade de capturar a incerteza de maneira abrangente resulta em estimativas que refletem a complexidade dos dados, permitindo inferências mais robustas e informativas.

No entanto, a abordagem Bayesiana não está isenta de desvantagens. Uma das principais é a necessidade de especificar distribuições *a priori*, o que pode introduzir subjetividade na análise, especialmente se as informações prévias não forem bem fundamentadas. A escolha inadequada das distribuições *a priori* pode influenciar de maneira indesejada os resultados finais, exigindo cuidado na sua definição. Além disso, a implementação de modelos Bayesianos pode ser computacionalmente mais intensiva, especialmente em casos

onde os modelos são altamente complexos ou os dados são volumosos. Isso pode resultar em maior demanda de tempo e recursos computacionais para a convergência dos algoritmos que simulam amostras das distribuições *a posteriori*.

Contudo, as vantagens oferecidas pela abordagem Bayesiana frequentemente compensam essas dificuldades, tornando-a uma escolha eficaz para a modelagem de meta-análises em rede, especialmente em contextos de alta complexidade e incerteza.

Para definir com precisão a metodologia Bayesiana hierárquica aplicada à meta-análise em rede é essencial primeiro compreender a natureza dos dados utilizados. Nesta pesquisa, os dados observados indicam se os pacientes foram acometidos ou não por determinados eventos relacionados a desfechos específicos. Por exemplo, no desfecho de eficácia, analisamos quantos pacientes tiveram recidiva de tromboembolia venosa e quantos não tiveram sob determinado tratamento em um estudo específico. Dessa forma, os dados que são considerados se tratam da soma de variáveis binárias independentes, portanto, resultam em dados binomiais.

Seja $R_{i,k}$ o número de indivíduos que apresentou o desfecho em análise sob o k -ésimo tratamento no i -ésimo estudo entre os $n_{i,k}$ indivíduos testado sob esse mesmo k -ésimo tratamento no i -ésimo estudo. Consideramos $i \in \{1, \dots, s\}$, em que s representa o total de estudos analisados, e $k \in M_i$, em que M_i corresponde ao conjunto dos tratamentos avaliados no i -ésimo estudo. Dessa forma, os dados são modelados como resultados de um processo binomial, em que a probabilidade de ocorrência do desfecho sob o k -ésimo tratamento no i -ésimo estudo é representada por $p_{i,k}$.

Portanto, dado que $R_{i,k} \sim \text{Binomial}(n_{i,k}, p_{i,k})$ e assumindo independência entre eles, a função de verossimilhança é definida como

$$\begin{aligned} L(\mathbf{p} \mid \mathbf{r}, \mathbf{n}) &= \prod_{i=1}^s \prod_{k \in M_i} \Pr(R_{i,k} = r_{i,k}) \\ &= \prod_{i=1}^s \prod_{k \in M_i} \binom{n_{i,k}}{r_{i,k}} p_{i,k}^{r_{i,k}} (1 - p_{i,k})^{n_{i,k} - r_{i,k}}, \end{aligned} \quad (3.4)$$

em que $\mathbf{p} = (\mathbf{p}_1, \dots, \mathbf{p}_s)$, sendo $\mathbf{p}_i = \{p_{i,k} : k \in M_i\}$; $\mathbf{r} = (\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_s)$, com $\mathbf{r}_i = \{r_{i,k} : k \in M_i\}$; e $\mathbf{n} = (\mathbf{n}_1, \dots, \mathbf{n}_s)$, com $\mathbf{n}_i = \{n_{i,k} : k \in M_i\}$.

A probabilidade de sucesso associada a cada tratamento dentro de cada estudo pode ser escrita como função de efeitos fixos e/ou aleatórios usando a função de ligação logito, em que $\text{logit}(p_{i,k}) = \log\left(\frac{p_{i,k}}{1-p_{i,k}}\right)$.

Para facilitar a notação, a partir daqui, os tratamentos antes rotulados como A, B, C, ... agora serão chamados de 1, 2, 3, O tratamento 1 será o tratamento de referência, que geralmente é escolhido como aquele que foi comparado ao maior número de outros tratamentos.

3.4.1 Modelo hierárquico Bayesiano de efeitos aleatórios

Uma das maneiras mais tradicionais de definirmos o modelo de efeitos aleatórios é

$$\text{logit}(p_{i,k}) = \mu_i + \delta_{i,1,k} \quad \Rightarrow \quad p_{i,k} = \text{logit}^{-1}(\mu_i + \delta_{i,1,k}), \quad (3.5)$$

em que μ_i representa a razão de chances (*log-odds*) associada ao tratamento de referência, denotado por $k = 1$, no i -ésimo estudo, visto que $\delta_{i,1,1} = 0 \forall i \in \{1, \dots, s\}$, enquanto $\delta_{i,1,k}$ corresponde ao efeito aleatório do k -ésimo tratamento em comparação ao tratamento de referência no i -ésimo estudo, com $\mu_i, \delta_{i,1,k} \in \mathbb{R}$. Observe que a probabilidade $p_{i,k}$ pode ser obtida se aplicarmos a transformação inversa logit^{-1} na combinação linear dos efeitos fixos e/ou aleatórios (Van Valkenhoef *et al.*, 2012).

Esse modelo também pode ser representado por uma regressão logística com variáveis indicadoras que codificam os tratamentos avaliados em cada estudo, resultando na expressão

$$\text{logit}(p_{i,k}) = \mu_i + \sum_{\substack{j \in M_i \\ j \neq 1}} \delta_{i,1,j} \cdot X_{ik}^{(j)}, \quad (3.6)$$

em que

$$X_{ik}^{(j)} = \begin{cases} 1, & \text{se } k = j \\ 0, & \text{caso contrário,} \end{cases} \quad (3.7)$$

para todo $i \in \{1, \dots, s\}$, $k \in M_i$, e $j \in M_i \setminus \{1\}$.

Nessa parametrização, o intercepto μ_i corresponde ao *log-odds* do tratamento de referência, enquanto os coeficientes $\delta_{i,1,j}$ capturam os desvios relativos dos demais tratamentos. As variáveis indicadoras ativam cada termo $\delta_{i,1,j}$ apenas quando o tratamento observado é j , tornando explícita a codificação da comparação entre tratamentos em relação à referência. Essa formulação preserva a estrutura do modelo da Equação (3.5) sob a perspectiva de uma regressão logística.

Para ilustrar essa equivalência, considere um conjunto de seis estudos clínicos, cada um

avaliando dois ou três dos seguintes tratamentos: Dalteparina, Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana, enumerados respectivamente como $k = 1, 2, 3, 4$. Nesse cenário, as variáveis indicadoras são definidas apenas para os tratamentos $k = 2, 3, 4$, uma vez que a Dalteparina é o tratamento de referência e, portanto, não possui variável indicadora associada — seu efeito está incorporado no intercepto μ_i . O modelo específico para este exemplo pode ser expresso como

$$\text{logit}(p_{i,k}) = \mu_i + \delta_{i,1,2} \cdot X_{ik}^{(2)} + \delta_{i,1,3} \cdot X_{ik}^{(3)} + \delta_{i,1,4} \cdot X_{ik}^{(4)}. \quad (3.8)$$

A Tabela 3.1 apresenta a aplicação da Equação (3.8) aos seis estudos considerados, detalhando a forma como os tratamentos são codificados por meio de variáveis indicadoras e como se expressam as respectivas log-odds para cada combinação de estudo e tratamento.

Tabela 3.1: Parametrização do modelo com variáveis indicadoras para seis estudos clínicos. Cada estudo inclui dois ou três tratamentos entre Dalteparina (referência), Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana. A tabela mostra, para cada tratamento avaliado, os valores das variáveis indicadoras associadas e a expressão resultante da log-odds, com a Dalteparina representada no intercepto μ_i .

Estudo	Tratamento	$X^{(2)}$	$X^{(3)}$	$X^{(4)}$	Logit($p_{i,k}$)
1	Dalteparina	0	0	0	μ_1
1	Apixabana	1	0	0	$\mu_1 + \delta_{1,1,2}$
2	Dalteparina	0	0	0	μ_2
2	Apixabana	1	0	0	$\mu_2 + \delta_{2,1,2}$
3	Dalteparina	0	0	0	μ_3
3	Rivaroxabana	0	1	0	$\mu_3 + \delta_{3,1,3}$
4	Dalteparina	0	0	0	μ_4
4	Rivaroxabana	0	1	0	$\mu_4 + \delta_{4,1,3}$
5	Dalteparina	0	0	0	μ_5
5	Apixabana	1	0	0	$\mu_5 + \delta_{5,1,2}$
5	Rivaroxabana	0	1	0	$\mu_5 + \delta_{5,1,3}$
6	Dalteparina	0	0	0	μ_6
6	Edoxabana	0	0	1	$\mu_6 + \delta_{6,1,4}$

Tendo estabelecido a equivalência entre as duas formas de parametrização, retomamos o modelo da Equação (3.5) como base para o desenvolvimento da abordagem Bayesiana.

Assumindo independência condicional tanto entre os tratamentos dentro de um mesmo estudo quanto entre os diferentes estudos, obtemos a função de verossimilhança dada por

$$L(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\delta} \mid \mathbf{r}, \mathbf{n}) = \prod_{i=1}^s \prod_{k \in M_i} \binom{n_{i,k}}{r_{i,k}} \text{logit}^{-1}(\mu_i + \delta_{i,1,k})^{r_{i,k}} (1 - \text{logit}^{-1}(\mu_i + \delta_{i,1,k}))^{n_{i,k} - r_{i,k}}, \quad (3.9)$$

em que $\boldsymbol{\mu} = (\mu_1, \dots, \mu_s)$ e $\boldsymbol{\delta} = (\boldsymbol{\delta}_1, \dots, \boldsymbol{\delta}_s)$, com $\boldsymbol{\delta}_i = \{\delta_{i,1,k} : k \in M_i, k \neq 1\}$

Na abordagem Bayesiana, é essencial definir distribuições *a priori* para os parâmetros desconhecidos. Neste caso, em vez de atribuir distribuições *a priori* diretamente à probabilidade $p_{i,k}$, optamos por definir as distribuições *a priori* para os parâmetros que determinam $p_{i,k}$ na Equação (3.5), ou seja, μ_i e $\delta_{i,1,k}$.

Para garantir que as inferências finais sejam fortemente influenciadas pelos dados observados, escolhemos distribuições *a priori* não informativas ou vagas para μ_i e $\delta_{i,1,k}$. Distribuições não informativas são aquelas que oferecem pouca ou nenhuma informação prévia sobre o valor dos parâmetros, permitindo que os dados observados sejam o principal fator na estimativa final.

Utilizaremos distribuições Normais como *prioris* para μ_i e $\delta_{i,1,k}$ devido à sua flexibilidade e capacidade de assumir qualquer valor real. A escolha da Normal é coerente com a natureza dos parâmetros na escala *log-odds*, visto que $-\infty < \text{logit}(p_{i,k}) < \infty$, e pela Equação (3.5), μ_i e $\delta_{i,1,k}$ também variam nesse intervalo. Além disso, ao atribuir uma alta variância a essas distribuições, garantimos que *a priori* seja essencialmente plana, o que reflete nossa intenção de que seja minimamente informativa. Ademais, essas *prioris* são as mais tradicionalmente utilizadas em modelos de efeitos aleatórios para dados com distribuição binomial.

Conforme Lu e Ades (2006) e Van Valkenhoef *et al.* (2012), a distribuição *a priori* atribuída ao parâmetro μ_i é dada por

$$\mu_i \sim \text{Normal}(0, a), \quad (3.10)$$

para todo $i \in \{1, \dots, s\}$, em que a representa o hiper-parâmetro associado à variância da distribuição, com $a > 0$. A especificação adotada para a será detalhada no Capítulo 4.

A distribuição *a priori* para o parâmetro $\delta_{i,1,k}$ é definida para todo $k \neq 1$ como

$$\delta_{i,1,k} \sim \text{Normal}(d_{1,k}, \sigma^2), \quad (3.11)$$

em que $d_{1,k}$ representa o efeito relativo do k -ésimo tratamento comparado com o tratamento de referência, independentemente do i -ésimo estudo. Em outras palavras, $d_{1,k}$ é a medida meta-analítica de interesse. A variância σ^2 reflete a heterogeneidade entre os estudos, sendo uma medida da dispersão dos efeitos aleatórios. Note que assumimos que σ^2 é o mesmo para todos $d_{1,k}$, logo possuímos um modelo de variância homogênea.

Vale ressaltar que $\delta_{i,1,k}$ é definido como zero quando $k = 1$ para garantir que o tratamento de referência não tenha um efeito aleatório em si mesmo.

Dado que a variância σ^2 é assumida como constante, podemos inferir que as comparações entre os tratamentos são consistentes. Conforme descrito por Lu e Ades (2006), ao assumir que os ensaios são intercambiáveis condicionalmente ao verdadeiro valor dos hiperparâmetros $d_{1,k}$ e σ , a consistência é implícita no modelo. Dessa forma, podemos aplicar as equações de consistência nas estimativas baseadas apenas nas comparações dos tratamentos k com o tratamento de referência. Isso permite utilizar o parâmetro $d_{1,k}$ para derivar qualquer outro efeito relativo que compare outros tratamentos entre si.

Por exemplo, na equação de consistência $d_{2,3} = d_{1,3} - d_{1,2}$, os parâmetros do lado direito da equação são conhecidos como parâmetros básicos. Estes são os parâmetros para os quais estimamos distribuições de probabilidade. Por outro lado, $d_{2,3}$ é um parâmetro funcional, completamente definido em termos dos parâmetros básicos $d_{1,2}$ e $d_{1,3}$ (Dias *et al.*, 2018).

Como estamos utilizando uma abordagem Bayesiana hierárquica, devemos também definir distribuições *a priori* para os parâmetros desconhecidos das distribuições anteriores. Sabendo que a variância assume valores positivos, os autores Lu e Ades (2006) definem a distribuição *a priori* para σ como

$$\sigma \sim \text{Uniforme}(0, b). \quad (3.12)$$

A escolha do hiper-parâmetro deve satisfazer $0 < b < \infty$, de forma que b seja grande na escala *log odds*. Detalharemos essa escolha no Capítulo 4.

Conforme Lu e Ades (2006), a distribuição *a priori* atribuída ao efeito relativo $d_{1,k}$ é definida para todo $k \neq 1$ como

$$d_{1,k} \sim \text{Normal}(0, c), \quad (3.13)$$

em que c representa o hiper-parâmetro associado à variância da distribuição. A média da distribuição *a priori* da Equação (3.13) é definida como zero para que o viés não seja direcionado para algum efeito específico e também garantir identificabilidade do modelo. A especificação adotada para c será detalhada no Capítulo 4.

Em uma meta-análise em rede, alguns estudos comparam múltiplos tratamentos ao tratamento de referência, caracterizando-se como estudos multibraços. Por exemplo, considere um i -ésimo estudo que avalia um conjunto de tratamentos $M_i = \{1, 2, 3\}$, em que

1 representa o tratamento de referência e os números 2 e 3 referem-se a outros tratamentos avaliados. Nesse contexto, o estudo compara mais de um tratamento com o tratamento de referência.

Devido à sua estrutura distinta, a definição da distribuição *a priori* dos efeitos aleatórios em estudos multibraços deve ser ajustada para levar em conta as covariâncias entre as diferentes comparações. Conforme descrito por [Salanti et al. \(2008\)](#), em estudos multibraços essas covariâncias são modeladas como $\sigma^2/2$, assim refletindo a dependência entre os braços do estudo.

Especificamente, para um estudo multibraço com m_i braços, *a priori* para $\boldsymbol{\delta}_i$ é modelada por uma distribuição Normal multivariada de dimensão $m_i - 1$. A matriz de covariância resultante reflete a relação entre as comparações, conforme

$$\boldsymbol{\delta}_{i,1} = \begin{pmatrix} \delta_{i,1,2} \\ \vdots \\ \delta_{i,1,m_i} \end{pmatrix} \sim \text{Normal}_{m_i-1} \left(\begin{pmatrix} d_{1,2} \\ \vdots \\ d_{1,m_i} \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma^2 & \frac{\sigma^2}{2} & \cdots & \frac{\sigma^2}{2} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\sigma^2}{2} & \frac{\sigma^2}{2} & \cdots & \sigma^2 \end{pmatrix} \right). \quad (3.14)$$

Assumindo independência *a priori* de todos parâmetros obtemos a distribuição *a priori* conjunta, dada por

$$\begin{aligned} \pi(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\delta}, \mathbf{d}, \sigma) &\propto \pi(\boldsymbol{\delta} \mid \mathbf{d}, \sigma) \pi(\mathbf{d}) \pi(\boldsymbol{\mu}) \pi(\sigma) \\ &= \left[\prod_{i=1}^s \prod_{\substack{k \in M_i \\ k \neq 1}} \pi(\delta_{i,1,k} \mid d_{1,k}, \sigma) \right] \left[\prod_{\substack{k \in M_i \\ k \neq 1}} \pi(d_{1,k}) \right] \left[\prod_{i=1}^s \pi(\mu_i) \right] \pi(\sigma). \end{aligned} \quad (3.15)$$

Com base no teorema de Bayes, podemos combinar a distribuição *a priori* conjunta da Equação (3.15) com a função de verossimilhança da Equação (3.9) assim obtendo a *posteriori* conjunta dada por

$$\pi(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\delta}, \mathbf{d}, \sigma \mid \mathbf{r}, \mathbf{n}) \propto L(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\delta} \mid \mathbf{r}, \mathbf{n}) \pi(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\delta}, \mathbf{d}, \sigma). \quad (3.16)$$

A distribuição *a posteriori* apresentada na Equação (3.16) é muito complexa (multivariada e com elementos positivos e outros definidos na reta real) de forma que não possui solução analítica, assim sendo desconhecida. No entanto, com o desenvolvimento de métodos baseados em simulação Monte Carlo em Cadeias de Markov tem sido possível simular amostras de distribuições muito complexas como essa e, a partir dessa amostra,

conhecer suas características. Dessa forma, conhecendo ou tendo uma amostra aleatória da distribuição *a posteriori* conjunta do modelo é possível gerar os resultados da meta-análise em rede.

3.4.2 Modelo Bayesiano de efeitos fixos

Considerando que o efeito de interesse que compara um tratamento com outro é o mesmo em todos os estudos que comparam esses tratamentos, apresentaremos a metodologia Bayesiana utilizando o modelo de efeitos fixos. Assim, considerando a transformação da probabilidade de sucesso, podemos aplicar a inversa logit^{-1} para definir $p_{i,k}$ em termos de efeitos fixos na escala de *log odds*, conforme

$$\text{logit}(p_{i,k}) = \mu_i + d_{1,k} \quad \Rightarrow \quad p_{i,k} = \text{logit}^{-1}(\mu_i + d_{1,k}), \quad (3.17)$$

em que μ_i e $d_{1,k}$ são os mesmos especificados anteriormente.

Assumindo independência condicional tanto entre os tratamentos dentro de um mesmo estudo quanto entre os diferentes estudos, obtemos a função de verossimilhança como

$$L(\boldsymbol{\mu}, \mathbf{d} \mid \mathbf{r}, \mathbf{n}) = \prod_{i=1}^s \prod_{k \in M_i} \binom{n_{i,k}}{r_{i,k}} \text{logit}^{-1}(\mu_i + d_{1,k})^{r_{i,k}} (1 - \text{logit}^{-1}(\mu_i + d_{1,k}))^{n_{i,k} - r_{i,k}}, \quad (3.18)$$

em que $\boldsymbol{\mu} = (\mu_1, \dots, \mu_s)$, $\mathbf{d} = \{d_{1,k} : k \in M_i, k \neq 1\}$ e $d_{1,1} = 0$ por definição e sentido.

Definimos as distribuições *a priori* para μ_i e $d_{1,k}$ respectivamente nas Equações (3.10) e (3.13). Assumindo independência *a priori* de todos parâmetros obtemos a distribuição *a priori* conjunta, dada por

$$\begin{aligned} \pi(\boldsymbol{\mu}, \mathbf{d}) &\propto \pi(\mathbf{d})\pi(\boldsymbol{\mu}) \\ &= \left[\prod_{\substack{k \in M_i \\ k \neq 1}} \pi(d_{1,k}) \right] \left[\prod_{i=1}^s \pi(\mu_i) \right]. \end{aligned} \quad (3.19)$$

A distribuição *a posteriori* conjunta desse modelo também é complexa e precisamos conhecê-la através de amostras simuladas via métodos MCMC.

3.4.3 Algoritmos de Monte Carlo via Cadeias de Markov

Os algoritmos de Monte Carlo via Cadeias de Markov, propostos por [Gelfand e Smith \(1990\)](#), são uma classe de métodos computacionais utilizados para amostragem de distribuições de probabilidade complexas, especialmente em contextos que a distribuição conjunta dos parâmetros de interesse não é conhecida sendo impossível calcular suas medidas (média, variância, quantis, etc) de maneira analítica e fechada. Esses algoritmos são fundamentais na estatística Bayesiana, onde se busca amostrar da distribuição *a posteriori* dos parâmetros dado um conjunto de dados.

O funcionamento dos algoritmos MCMC baseia-se na construção de uma cadeia de Markov, que é uma sequência de valores ou vetores onde o próximo estado (ou valor ou vetor) depende apenas do estado atual, e não da sequência de estados anteriores. Essa propriedade de “memória curta” é conhecida como a propriedade de Markov. O algoritmo MCMC explora o suporte da distribuição de interesse ao longo dessa cadeia, gerando uma série de valores ou vetores que, após um certo período de aquecimento (*burn-in*), converge para a distribuição *a posteriori* desejada.

Um dos algoritmos mais conhecidos dentro da família MCMC é o algoritmo *Metropolis-Hastings* proposto por [Hastings \(1970\)](#), que sugere novos estados para a cadeia a partir de uma distribuição proposta e decide se aceita ou rejeita o novo estado com base em uma regra de aceitação. Outro algoritmo popular é o *Gibbs Sampling*, proposto por [Geman e Geman \(1984\)](#), que se destaca por sua utilidade na simulação de distribuições multivariadas, ao permitir a amostragem sucessiva de cada distribuição condicional completa de forma separada.

No caso dos modelos em estudo, que combinam uma verossimilhança Binomial com distribuições *a priori* Normais e Uniforme, a distribuição *a posteriori* conjunta dos parâmetros é multivariada e altamente complexa, não admitindo solução analítica. Para contornar essa limitação, utilizamos o método *Gibbs Sampling*, que permite simular amostras da distribuição *a posteriori* conjunta ao fatorá-la como o produto das distribuições condicionais completas de cada parâmetro desconhecido. No entanto, como algumas dessas distribuições condicionais são complexas ou não tradicionais, o algoritmo *Metropolis-Hastings* é empregado dentro do ciclo de *Gibbs* para gerar amostras desses parâmetros. Essa abordagem híbrida é implementada de forma automática por pacotes Bayesianos consolidados como o *JAGS* [Plummer \(2021a\)](#), de modo que não apresentaremos mais detalhes sobre esse processamento neste momento.

Dessa maneira, os resultados da meta-análise em rede serão obtidos através da aplicação de algoritmos MCMC, utilizando pacotes específicos no *software R*. Em análises anteriores disponíveis na literatura, foram utilizados os pacotes *JAGS* e *RJAGS* para realizar uma meta-análise em rede Bayesiana. De acordo com [Plummer \(2021a\)](#), o *JAGS* (do inglês *Just Another Gibbs Sampler*) é uma ferramenta dedicada às análises Bayesianas que emprega amostragem de Gibbs para realizar simulações de Monte Carlo em Cadeias de Markov. Conforme [Plummer \(2021b\)](#), o *RJAGS* funciona como uma interface entre o *R* e o *JAGS*, permitindo a execução de modelos Bayesianos diretamente no ambiente *R*. Isso facilita a integração com outras análises estatísticas e manipulações de dados.

Adicionalmente, pode ser utilizado o pacote *gemtc*, especificamente projetado para executar meta-análise em rede utilizando uma abordagem Bayesiana. Segundo [Van Valkenhoef et al. \(2020\)](#), esse pacote permite a construção e análise de uma rede de tratamentos, facilitando a visualização dos resultados através de plotagens de redes (também podem ser realizadas pelo pacote *igraph*), gráficos de floresta e diagramas de *rank* de tratamento. Estas ferramentas auxiliam na interpretação dos resultados ao visualizar a eficácia relativa e a incerteza dos diversos tratamentos comparados. O *gemtc* também oferece funcionalidades para testar a consistência da rede, um passo crucial para verificar se os efeitos indiretos, calculados a partir de diferentes caminhos na rede, são compatíveis com os efeitos diretos observados.

De acordo com [Harrer et al. \(2021\)](#), a integração desses pacotes é realizada da seguinte maneira para uma meta-análise em rede Bayesiana: o *JAGS* é utilizado para definir o modelo estatístico Bayesiano complexo, tratando da distribuição *a priori* e da verossimilhança dos dados. O *RJAGS* é empregado para ativar o modelo *JAGS* a partir do *R*, facilitando a execução das simulações MCMC e a coleta dos resultados. O *gemtc* é usado para construir a rede de comparações de tratamento, analisar a consistência da rede, e visualizar os resultados da meta-análise em rede, potencialmente utilizando as saídas do *RJAGS* como entrada. Esta combinação oferece uma abordagem poderosa e flexível, permitindo sintetizar efetivamente uma vasta gama de evidências clínicas e tomar decisões informadas baseadas nas melhores informações disponíveis.

Capítulo 4

Aplicação da meta-análise em rede usando dados médicos

Com as bases teóricas e os modelos estabelecidos, passamos agora para a aplicação prática da meta-análise em rede nos dados de tromboembolia venosa associada ao câncer. Esta seção descreve detalhadamente os dados que serão utilizados e como serão analisados.

4.1 Análise descritiva e exploratória dos dados

Os dados para esta análise provêm de seis estudos selecionados por especialistas na área, conforme identificado na revisão sistemática prévia. Os estudos incluídos são: [Agnelli *et al.* \(2020\)](#); [McBane *et al.* \(2020\)](#); [Young *et al.* \(2018\)](#); [Planquette *et al.* \(2022\)](#); [Kim *et al.* \(2022\)](#); [Raskob *et al.* \(2018\)](#). É importante destacar que os trabalhos de [Brandão *et al.* \(2022\)](#) já contemplavam os resultados dos estudos de [Agnelli *et al.* \(2020\)](#); [McBane *et al.* \(2020\)](#); [Young *et al.* \(2018\)](#); [Raskob *et al.* \(2018\)](#). Nossa análise expande essa base ao incorporar os estudos de [Planquette *et al.* \(2022\)](#); [Kim *et al.* \(2022\)](#), enriquecendo o conjunto de dados sobre DOACs e aumentando a precisão dos resultados obtidos.

No decorrer deste estudo, realizaremos três meta-análises em rede, abordando distintos desfechos médicos. A primeira análise focará na eficácia dos anticoagulantes, especificamente avaliando a reincidência de tromboembolia venosa. As outras duas análises examinarão os danos associados aos anticoagulantes, uma delas considerando a ocorrência de sangramento maior e a outra focando em sangramentos não maiores clinicamente relevantes.

Cada uma das análises conduzidas nesta pesquisa contempla os seis ensaios clínicos

previamente mencionados, todos eles realizando comparações diretas entre diferentes anticoagulantes. Três destes estudos, [Agnelli *et al.* \(2020\)](#); [McBane *et al.* \(2020\)](#); [Kim *et al.* \(2022\)](#), realizaram comparações entre Apixabana e Dalteparina. De forma análoga, a Rivaroxabana é comparada com a Dalteparina nos estudos de [Young *et al.* \(2018\)](#); [Planquette *et al.* \(2022\)](#); [Kim *et al.* \(2022\)](#). Adicionalmente, o estudo [Raskob *et al.* \(2018\)](#) é o único que compara a Edoxabana com a Dalteparina, completando o conjunto de dados para nossa análise.

Essas conexões são visualmente representadas na Figura 4.1, que apresenta um diagrama de rede evidenciando as interações diretas entre os anticoagulantes avaliados.

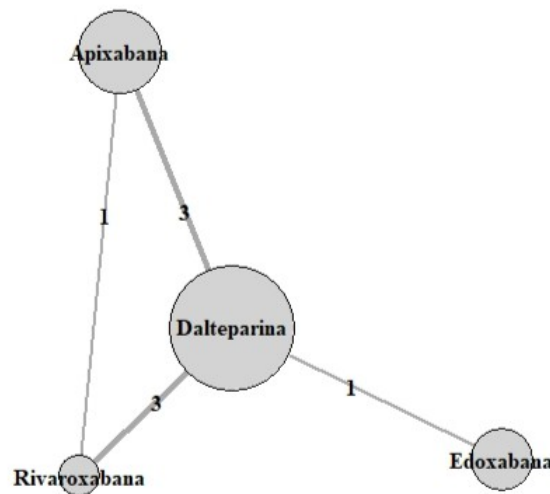


Figura 4.1: Diagrama de rede ilustrando as comparações entre quatro anticoagulantes: Dalteparina, Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana. Cada nó representa um anticoagulante, e as arestas entre eles indicam as comparações diretas realizadas nos estudos. A espessura de cada aresta e o número localizado acima dela refletem a quantidade de estudos que compararam os anticoagulantes correspondentes, enquanto o tamanho de cada nó é proporcional ao número de pacientes que receberam o anticoagulante. Fonte: Elaborado pela autora.

O estudo de [Kim *et al.* \(2022\)](#) apresenta um desenho de múltiplos braços, sendo particularmente relevante por permitir comparações diretas entre três pares de tratamentos: Apixabana e Dalteparina, Rivaroxabana e Dalteparina, além de Apixabana e Rivaroxabana.

Dalteparina serve como o tratamento de referência devido ao seu uso comparativo mais frequente.

Para simplificar a notação e facilitar as análises, rotulamos os anticoagulantes da seguinte maneira:

- Dalteparina como 1, sendo considerada o tratamento de referência;
- Apixabana como 2;
- Rivaroxabana como 3;
- Edoxabana como 4.

Os estudos são numerados de 1 a 6, correspondendo à ordem de citação: [Agnelli *et al.* \(2020\)](#); [McBane *et al.* \(2020\)](#); [Young *et al.* \(2018\)](#); [Planquette *et al.* \(2022\)](#); [Kim *et al.* \(2022\)](#); [Raskob *et al.* \(2018\)](#).

Apresentamos a seguir os dados específicos para cada desfecho em análise. As Tabelas [4.1](#), [4.2](#) e [4.3](#) detalham os dados para os desfechos de eficácia e danos, respectivamente. Cada tabela inclui o número de eventos observados ($r_{i,k}$), o total de participantes ($n_{i,k}$), e a probabilidade empírica de ocorrência do evento ($\hat{p}_{i,k}$) para cada k -ésimo anticoagulante em cada i -ésimo estudo.

Adicionalmente, visando uma compreensão visual dos dados, foram construídos gráficos de dispersão apresentados nas Figuras [4.2](#), [4.3](#) e [4.4](#), bem como gráficos de barra apresentados nas Figuras [4.5](#), [4.6](#) e [4.7](#), que serão analisados detalhadamente nas subseções seguintes.

4.1.1 Análise dos dados por tamanho da amostra e número de eventos

Na análise do desfecho de recorrência de tromboembolia venosa em pacientes oncológicos, com base na Tabela [4.1](#) e na Figura [4.2](#), observa-se que o anticoagulante Dalteparina frequentemente apresenta um número elevado de eventos, mesmo em estudos com tamanhos amostrais intermediários. Em contrapartida, Apixabana geralmente está associada a um número reduzido de eventos absolutos, sugerindo um possível desempenho superior em termos de eficácia preventiva desse desfecho.

Para o desfecho de sangramento maior, conforme indicado na Tabela [4.2](#) e na Figura [4.3](#), observa-se que o anticoagulante Rivaroxabana frequentemente apresenta um número elevado de eventos, inclusive em estudos com tamanhos amostrais intermediários. Edoxabana, por sua vez, destaca-se por apresentar uma taxa elevada de eventos, ainda que representada por um único estudo de grande porte. Por outro lado, Apixabana mantém-se consistentemente como o tratamento com menor número absoluto de eventos observados,

Tabela 4.1: Dados sobre recorrência de tromboembolia venosa associada ao câncer extraídos dos artigos [Agnelli *et al.* \(2020\)](#); [McBane *et al.* \(2020\)](#); [Young *et al.* \(2018\)](#); [Planquette *et al.* \(2022\)](#); [Kim *et al.* \(2022\)](#); [Raskob *et al.* \(2018\)](#) (enumerados, respectivamente, de 1 a 6) ao utilizar os anticoagulantes Dalteparina, Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana (numerados de 1 a 4, respectivamente). Os dados incluem o número de eventos observados ($r_{i,k}$), o total de participantes ($n_{i,k}$), e a probabilidade empírica de ocorrência do evento ($\hat{p}_{i,k}$) para cada k -ésimo anticoagulante em cada i -ésimo estudo.

i	k	$r_{i,k}$	$n_{i,k}$	$\hat{p}_{i,k}$
1	1	32	579	0.0553
1	2	19	576	0.0330
2	1	1	142	0.0070
2	2	0	145	0.0000
3	1	9	203	0.0443
3	3	4	203	0.0197
4	1	10	84	0.1190
4	3	6	74	0.0811
5	1	1	46	0.0217
5	2	0	13	0.0000
5	3	1	31	0.0323
6	1	28	524	0.0534
6	4	27	522	0.0517

Tabela 4.2: Dados sobre a ocorrência de sangramento maior extraídos dos artigos [Agnelli *et al.* \(2020\)](#); [McBane *et al.* \(2020\)](#); [Young *et al.* \(2018\)](#); [Planquette *et al.* \(2022\)](#); [Kim *et al.* \(2022\)](#); [Raskob *et al.* \(2018\)](#) (enumerados, respectivamente, de 1 a 6) ao utilizar os anticoagulantes Dalteparina, Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana (numerados de 1 a 4, respectivamente). Os dados incluem o número de eventos observados ($r_{i,k}$), o total de participantes ($n_{i,k}$), e a probabilidade empírica de ocorrência do evento ($\hat{p}_{i,k}$) para cada k -ésimo anticoagulante em cada i -ésimo estudo.

i	k	$r_{i,k}$	$n_{i,k}$	$\hat{p}_{i,k}$
1	1	23	579	0.0397
1	2	22	576	0.0382
2	1	2	142	0.0141
2	2	0	145	0.0000
3	1	6	203	0.0296
3	3	11	203	0.0542
4	1	3	84	0.0357
4	3	1	74	0.0135
5	1	2	46	0.0435
5	2	3	13	0.2308
5	3	5	31	0.1613
6	1	21	524	0.0401
6	4	36	522	0.0690

Tabela 4.3: Dados sobre a ocorrência de sangramento não maior clinicamente relevante extraídos dos artigos [Agnelli *et al.* \(2020\)](#); [McBane *et al.* \(2020\)](#); [Young *et al.* \(2018\)](#); [Planquette *et al.* \(2022\)](#); [Kim *et al.* \(2022\)](#); [Raskob *et al.* \(2018\)](#) (enumerados, respectivamente, de 1 a 6) ao utilizar os anticoagulantes Dalteparina, Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana (numerados de 1 a 4, respectivamente). Os dados incluem o número de eventos observados ($r_{i,k}$), o total de participantes ($n_{i,k}$), e a probabilidade empírica de ocorrência do evento ($\hat{p}_{i,k}$) para cada k -ésimo anticoagulante em cada i -ésimo estudo.

i	k	$r_{i,k}$	$n_{i,k}$	$\hat{p}_{i,k}$
1	1	35	579	0.0604
1	2	52	576	0.0903
2	1	7	142	0.0493
2	2	9	145	0.0621
3	1	7	203	0.0345
3	3	25	203	0.1232
4	1	5	84	0.0595
4	3	8	74	0.1081
5	1	4	46	0.0870
5	2	3	13	0.2308
5	3	5	31	0.1613
6	1	58	524	0.1107
6	4	76	522	0.1456

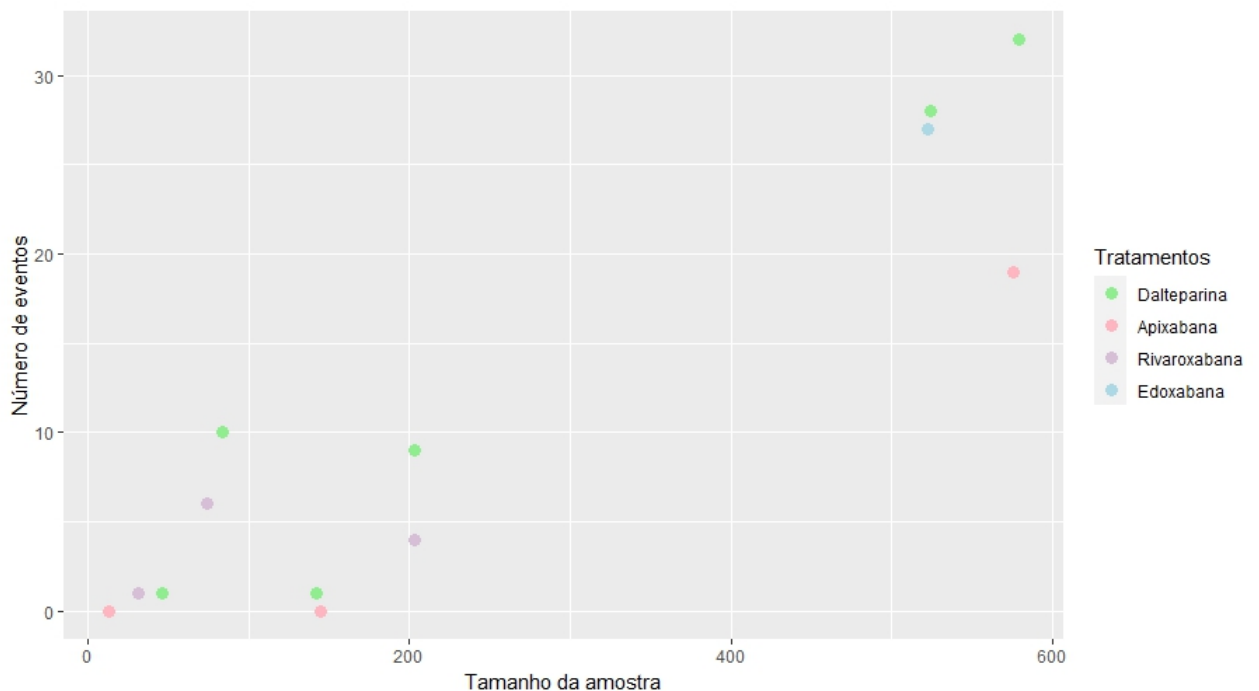


Figura 4.2: Gráfico de dispersão relacionando o tamanho amostral total e o número absoluto de eventos observados para o desfecho de recorrência de trombose em pacientes oncológicos. Cada ponto representa um estudo individual, e as diferentes cores indicam o tipo específico de anticoagulante utilizado no respectivo estudo.

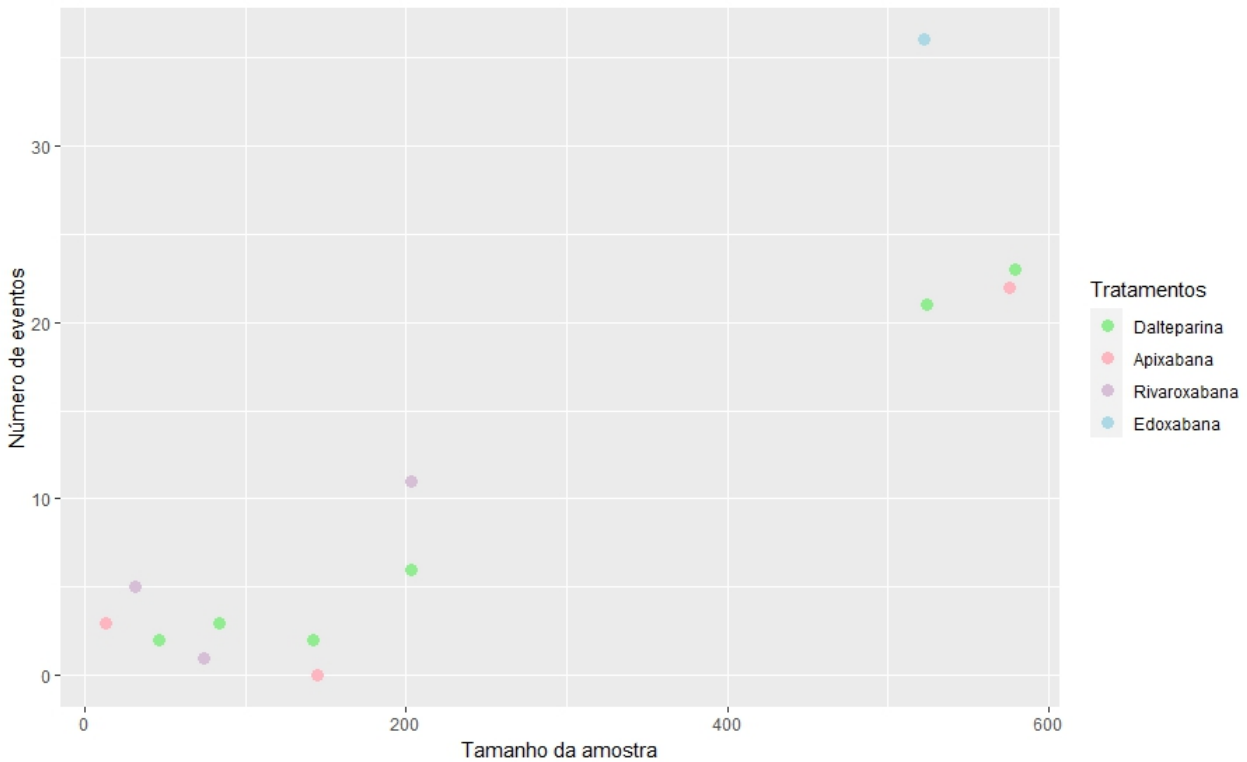


Figura 4.3: Gráfico de dispersão relacionando o tamanho amostral total e o número absoluto de eventos observados para o desfecho de sangramento maior em pacientes oncológicos. Cada ponto representa um estudo individual, e as diferentes cores indicam o tipo específico de anticoagulante utilizado no respectivo estudo.

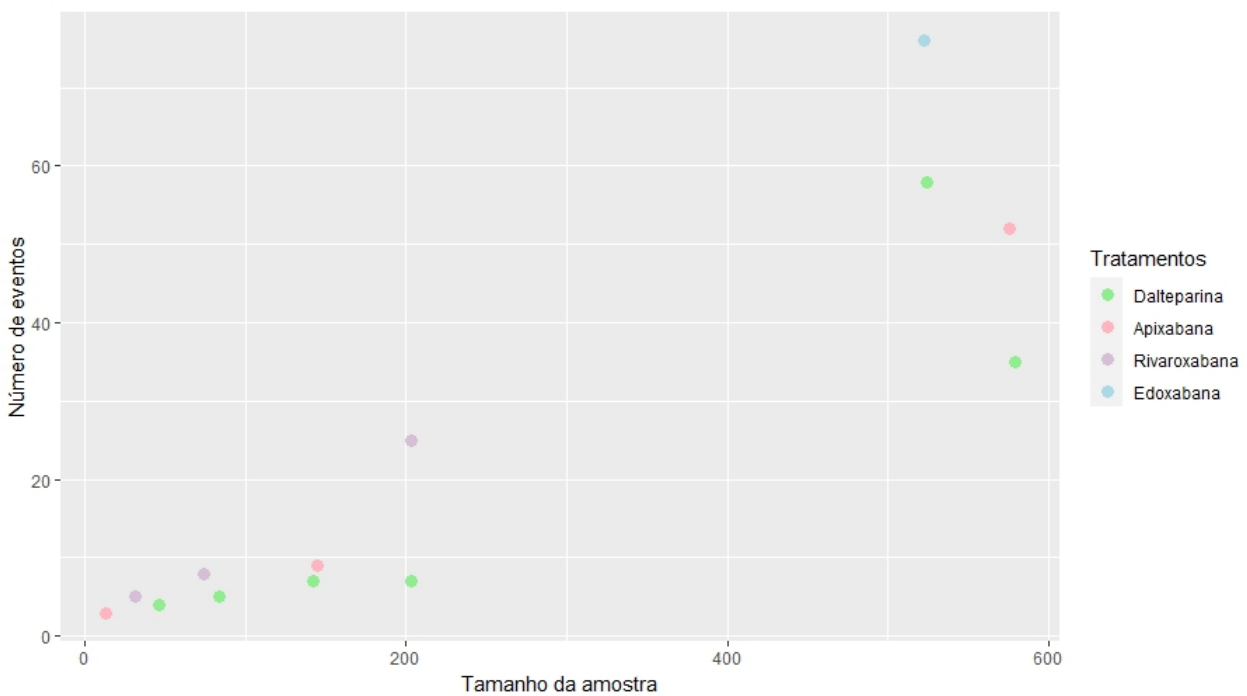


Figura 4.4: Gráfico de dispersão relacionando o tamanho amostral total e o número absoluto de eventos observados para o desfecho de sangramento não maior clinicamente relevante em pacientes oncológicos. Cada ponto representa um estudo individual, e as diferentes cores indicam o tipo específico de anticoagulante utilizado no respectivo estudo.

sugerindo novamente um perfil potencialmente mais favorável em termos de segurança comparado aos demais anticoagulantes, mesmo em estudos com tamanhos semelhantes.

Já em relação ao sangramento não maior clinicamente relevante, a análise da Tabela 4.3 e da Figura 4.4 revelam que Edoxabana e Rivaroxabana frequentemente apresentam o maior número de eventos observados. Por outro lado, Dalteparina tende a mostrar resultados menores, indicando um potencial perfil mais favorável desse anticoagulante em relação ao risco desse tipo específico de sangramento.

De maneira geral, os gráficos de dispersão reforçam a importância do tamanho amostral como fator associado ao número de eventos observados. Nota-se que independentemente do desfecho, Edoxabana frequentemente está associada a um número maior de eventos, enquanto Apixabana tende a ter um número reduzido, sugerindo possíveis diferenças intrínsecas entre os tratamentos que serão avaliadas nas análises estatísticas posteriores.

4.1.2 Análise das taxas de ocorrência dos eventos por anticoagulante

Em sequência, analisamos os gráficos em barra, apresentados nas Figuras 4.5, 4.6 e 4.7, que apresentam a taxa empírica de ocorrência dos eventos para cada tipo de anticoagulante, permitindo uma comparação inicial entre eles.

Analisando a Figura 4.5, observa-se que, para o desfecho de recorrência de tromboembolia venosa, os anticoagulantes Dalteparina e Edoxabana apresentam as maiores taxas empíricas observadas, ambas próximas a 5%. Por outro lado, Apixabana exibe a menor taxa entre os tratamentos avaliados, abaixo de 3%, sugerindo indicativos preliminares de um possível desempenho superior desse anticoagulante na prevenção desse evento adverso em comparação aos demais tratamentos.

Na análise referente ao sangramento maior, apresentada na Figura 4.6, destaca-se Edoxabana com a taxa mais elevada, seguida por Rivaroxabana. Já Dalteparina e Apixabana demonstram taxas menores, situando-se abaixo de 4%, com valores próximos entre si. Esse padrão sugere possíveis diferenças quanto à segurança entre os tratamentos, ressaltando especialmente Edoxabana como potencialmente associada a um maior risco desse tipo específico de sangramento.

Ademais, a Figura 4.7 revela que, no caso do sangramento não maior clinicamente relevante, Edoxabana novamente apresenta a maior taxa observada, atingindo aproximada-

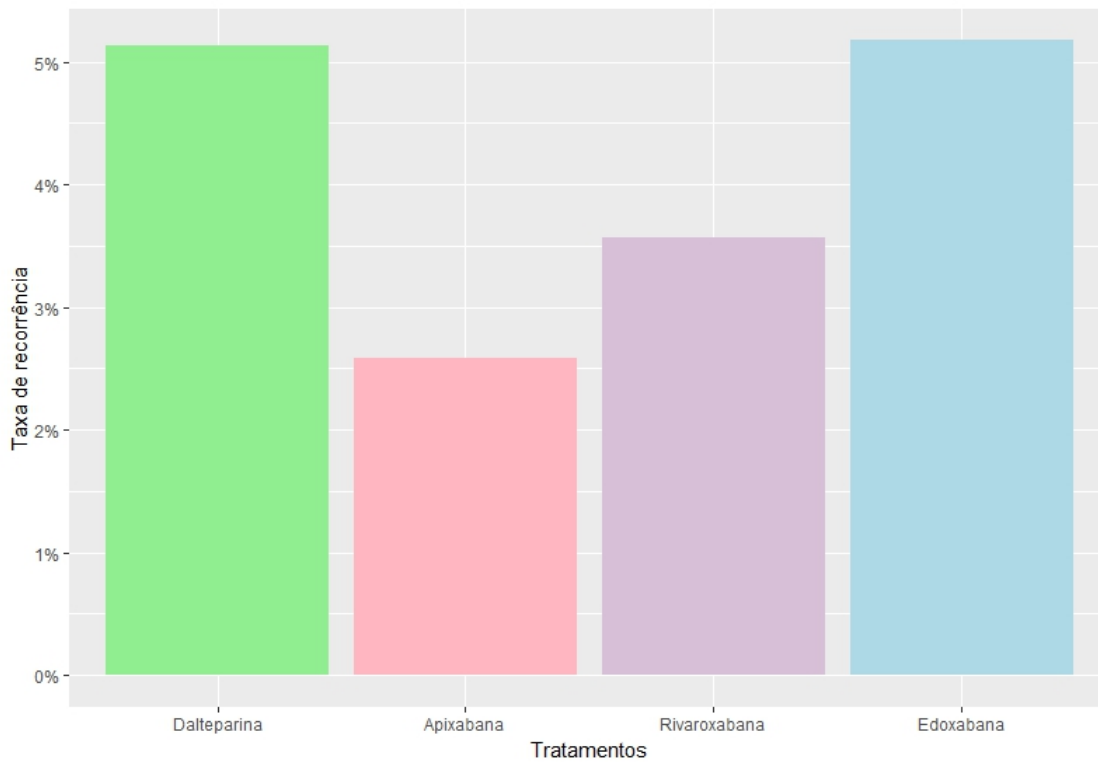


Figura 4.5: Gráfico de barras apresentando as taxas empíricas de recorrência de trombose em pacientes oncológicos por tipo de anticoagulante. Cada barra representa um anticoagulante diferente, identificado por uma cor específica no gráfico, sendo a altura das barras proporcional à taxa observada, considerando todos os estudos simultaneamente.

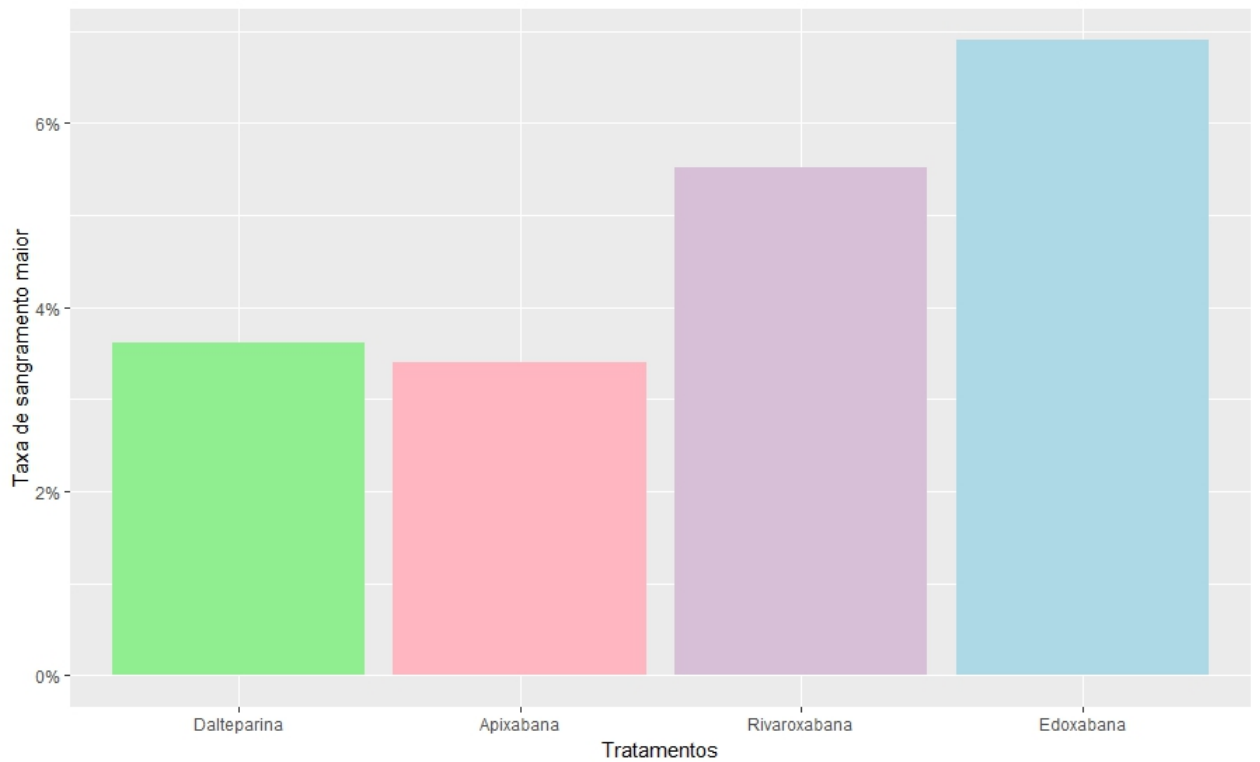


Figura 4.6: Gráfico de barras apresentando as taxas empíricas de ocorrência de sangramento maior em pacientes oncológicos por tipo de anticoagulante. Cada barra representa um anticoagulante diferente, identificado por uma cor específica no gráfico, sendo a altura das barras proporcional à taxa observada, considerando todos os estudos simultaneamente.

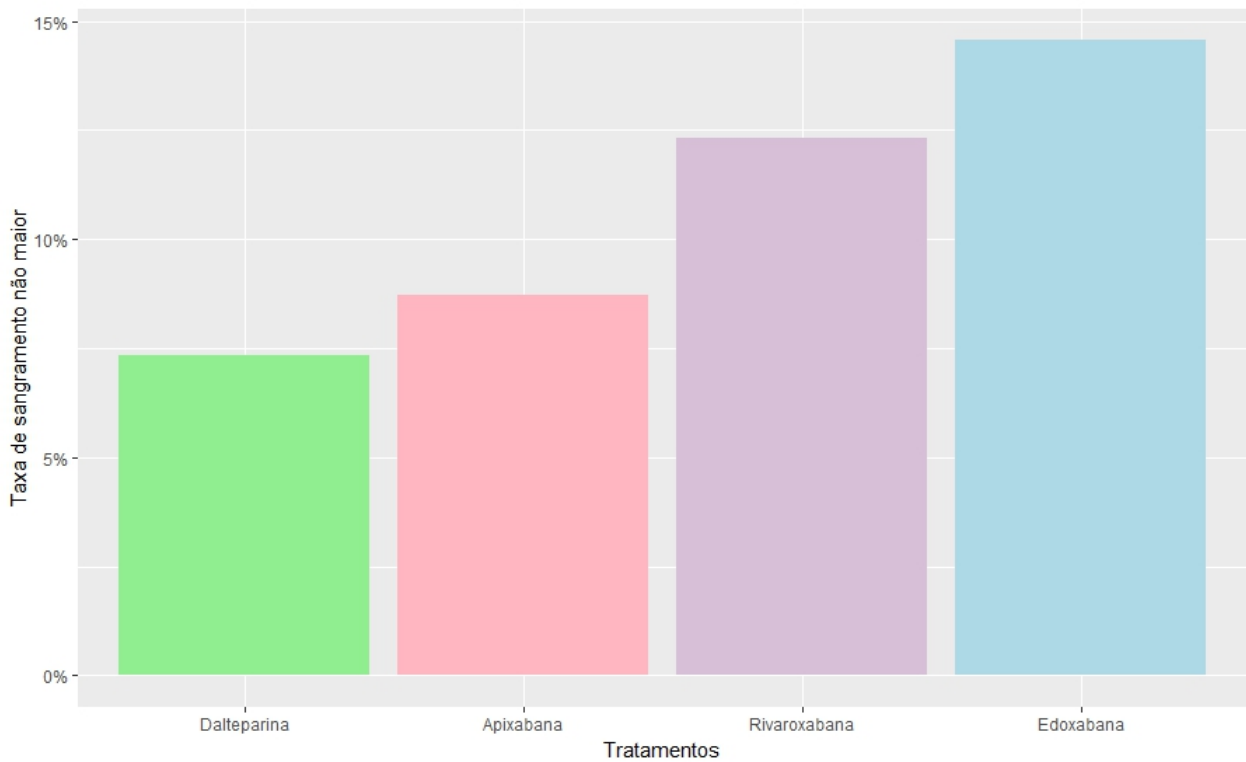


Figura 4.7: Gráfico de barras apresentando as taxas empíricas de ocorrência de sangramento não maior clinicamente relevante em pacientes oncológicos por tipo de anticoagulante. Cada barra representa um anticoagulante diferente, identificado por uma cor específica no gráfico, sendo a altura das barras proporcional à taxa observada, considerando todos os estudos simultaneamente.

mente 15%, seguida por Rivaroxabana. Dalteparina e Apixabana permanecem com taxas mais baixas, reforçando mais uma vez os indicativos de que Apixabana pode oferecer um perfil de segurança mais favorável em relação aos demais anticoagulantes analisados.

Comparando os três desfechos, é interessante notar uma consistência relativa no padrão observado: Edoxabana geralmente apresenta maiores taxas de eventos adversos em todas as categorias, enquanto Apixabana consistentemente apresenta taxas menores. Estes resultados preliminares são indicativos importantes e sugerem que a análise estatística formal poderá confirmar tais tendências, ajudando a validar essas diferenças e definir recomendações clínicas mais robustas.

4.2 Implementação no *R*

A meta-análise em rede foi implementada no *software R* (R Core Team, 2019) utilizando o pacote *gemtc* (Van Valkenhoef *et al.*, 2020), que permite a modelagem Bayesiana para comparar múltiplos tratamentos tanto de forma direta quanto indireta. Esse pacote interage com o *software JAGS* (Plummer, 2021a) por meio da interface *RJAGS* (Plummer, 2021b), possibilitando a amostragem via o algoritmo de Monte Carlo via Cadeias de Markov.

Os códigos utilizados para a modelagem estão disponíveis no Apêndice B, incluindo a importação dos dados, definição do modelo Bayesiano, execução das cadeias MCMC e obtenção dos principais resultados.

O modelo adotado foi de efeitos aleatórios, com verossimilhança binomial e função de ligação logit, conforme especificado no Capítulo 3. Nas chamadas das funções e dos modelos as configurações principais incluíram os seguintes parâmetros: $factor = 2.5$, $om.scale = 2.5$ e $re.prior.sd = 15 \times om.scale = 37.5$.

O parâmetro *factor* atua como um fator de escala da variância, utilizado para inicializar os valores dos parâmetros, e assim, considerarmos diferentes pontos iniciais para diferentes cadeias MCMC do mesmo modelo. Mantivemos o valor padrão do pacote, uma vez que ele proporciona equilíbrio entre a exploração e a estabilidade nas iterações iniciais do algoritmo MCMC.

O parâmetro *om.scale* estabelece a escala da variância do modelo, refletindo a heterogeneidade entre os estudos na meta-análise em rede. Considerando que a variância é modelada na escala *log-odds*, adotamos o valor 2.5 para esse parâmetro, conforme reco-

mendado na literatura para representar uma variabilidade relativamente alta nessa escala. Com base nisso, a distribuição *a priori* para o desvio-padrão entre estudos foi especificada como:

$$\sigma \sim \text{Uniforme}(0, 2.5^2 = 6.25). \quad (4.1)$$

O valor de `re.prior.sd` determina o desvio-padrão da distribuição *a priori* da razão de chances associada ao tratamento de referência, bem como dos efeitos aleatórios do k -ésimo tratamento em relação a esse tratamento no i -ésimo estudo. As distribuições *a priori* foram definidas como:

$$\mu_i \sim \text{Normal}(0, 37.5^2 = 1406.25), \quad (4.2)$$

$$d_{1,k} \sim \text{Normal}(0, 37.5^2 = 1406.25). \quad (4.3)$$

Para avaliar a robustez dos resultados, conduzimos uma análise de sensibilidade as distribuições *a priori* escolhidas, variando `om.scale` e `factor` de forma independente. Observamos que as conclusões permaneceram inalteradas, indicando que os valores escolhidos para os hiperparâmetros conduzem a distribuições *a posteriori* bem ajustadas.

Como a amostragem da distribuição *a posteriori* conjunta foi realizada por meio do algoritmo MCMC, foi necessário avaliar a convergência das cadeias para garantir a qualidade das estimativas. Para assegurar a reprodutibilidade dos resultados, fixamos uma semente inicial, a partir da qual foram geradas quatro sementes distintas para inicializar quatro cadeias de forma independente. O processo de aleatorização utilizou o gerador de números pseudoaleatórios conhecido como *Mersenne Twister*. Cada cadeia foi manualmente inicializada com sua respectiva semente, garantindo que todas partissem de condições controladas e não compartilhassem a mesma sequência aleatória.

Foram executadas quatro cadeias independentes com um período de adaptação (*burn-in*) de 500 iterações, seguido de 100 mil iterações destinadas à amostragem, com aplicação de um intervalo de saltos (*thinning*) de 10. Dessa forma, cada cadeia produziu 10 mil observações da distribuição *a posteriori*, resultando em um total de 40 mil observações combinadas. Essa configuração permitiu uma exploração eficiente do espaço paramétrico, favorecendo a convergência das cadeias e proporcionando estimativas estáveis e confiáveis para a análise dos efeitos dos tratamentos.

A convergência foi avaliada por meio de diagnósticos gráficos e testes formais, cujos resultados estão apresentados no Apêndice A. As evidências obtidas indicam que todas as cadeias atingiram a distribuição de equilíbrio, confirmando que as amostras simuladas são representativas da distribuição *a posteriori* desejada.

4.3 Desfecho de recorrência de tromboembolia venosa

Nesta seção, apresentamos os resultados obtidos para o desfecho de recorrência de tromboembolia venosa.

4.3.1 Avaliando suposições

No presente estudo, assumimos que a suposição de transitividade foi atendida, dado que a revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados foi conduzida de forma rigorosa em parceria com especialistas da área médica. Essa avaliação considerou aspectos clínicos e metodológicos relevantes dos estudos incluídos, como características da população, definição dos desfechos, intervenções utilizadas e critérios de elegibilidade, garantindo homogeneidade conceitual suficiente entre os comparadores indiretos.

Quanto à suposição de coerência, ela foi avaliada estatisticamente para a comparação entre Apixabana e Rivaroxabana, única comparação da rede com evidência direta e indireta suficientes para aplicação do método. Utilizou-se o teste de *node-splitting*, implementado no pacote *gemtc*, o qual permite separar a evidência direta da indireta e testar sua concordância. Ressalta-se que os hiper-parâmetros da função *mtc.nodesplit* não permitem fixar manualmente uma semente para as cadeias MCMC, o que ocasiona pequenas variações nas estimativas a cada execução. Para contornar essa limitação e verificar a robustez das conclusões, realizamos cinco rodadas independentes da função. Em todas as execuções, o *p-valor* de inconsistência permaneceu acima do limiar convencional de significância, variando entre 0.13 e 0.21, o que indica que não foi detectada incoerência estatisticamente significativa.

Além disso, observou-se uma ampla interseção entre os intervalos de credibilidade das estimativas direta e indireta nas cinco rodadas do teste, reforçando a concordância entre as duas fontes de evidência. A consistência entre os *p-valores* e a sobreposição dos intervalos de credibilidade sugere que não há indícios relevantes de incoerência para essa comparação, indicando que a suposição de coerência foi atendida nesse segmento da rede.

Por fim, em relação à suposição de conectividade, observa-se na Figura 4.1 que todos os tratamentos estão interligados por meio de comparações diretas, formando um componente único e conexo. Essa configuração garante que cada par de tratamentos esteja conectado, direta ou indiretamente, por uma sequência de estudos clínicos comparativos, o que assegura a possibilidade de estimação de efeitos relativos entre quaisquer intervenções. Dessa forma, verifica-se que a suposição de conectividade foi atendida na rede analisada.

4.3.2 Avaliando a heterogeneidade

A avaliação da heterogeneidade estatística entre os estudos foi conduzida por meio da comparação entre um modelo de efeitos fixos e um modelo de efeitos aleatórios, ambos ajustados com o pacote *gemtc*. As estimativas dos efeitos relativos entre os tratamentos ($d_{1,2}$, $d_{1,3}$ e $d_{1,4}$) mostraram-se semelhantes nos dois modelos, o que sugere, em um primeiro momento, uma baixa variabilidade entre os estudos incluídos. Além disso, os valores do critério de informação DIC (do inglês *Deviance Information Criterion*) também foram próximos — 20.56 para o modelo de efeitos fixos e 22.00 para o modelo de efeitos aleatórios — indicando que a complexidade adicional introduzida pelo modelo hierárquico não resultou em uma melhora substancial no ajuste aos dados.

Apesar dos indícios de baixa heterogeneidade estatística, optou-se por manter a modelagem com efeitos aleatórios em razão de aspectos metodológicos e clínicos que justificam sua adoção. Primeiramente, trata-se de uma abordagem mais prudente diante do número limitado de estudos disponíveis e da possibilidade de existirem diferenças clínicas ou metodológicas entre os ensaios que, embora não estatisticamente detectáveis, são relevantes do ponto de vista prático.

Além disso, a modelagem hierárquica permite incorporar a incerteza associada à variação entre os estudos, favorecendo estimativas mais conservadoras e robustas — característica desejável em avaliações clínicas, nas quais decisões terapêuticas são sensíveis à imprecisão. Outro ponto importante é que o modelo de efeitos aleatórios admite que os efeitos de tratamento variem entre os estudos, possibilitando inferências mais generalizáveis para além dos estudos analisados, ao invés de restringir as conclusões ao conjunto específico incluído na análise.

Por fim, ao relaxar a suposição de homogeneidade entre os efeitos, esse modelo acomoda de forma mais flexível potenciais violações da transitividade, reduzindo o risco de superestimar a precisão das comparações indiretas e contribuindo para a robustez das

conclusões obtidas a partir da rede.

4.3.3 Resultados do modelo

A análise do desfecho de recorrência de trombose venosa profunda foi conduzida utilizando modelos Bayesianos para avaliar as diferenças entre os tratamentos. Para isso, foram geradas distribuições *a posteriori* das diferenças de efeito entre os anticoagulantes, bem como da heterogeneidade entre os estudos incluídos na análise.

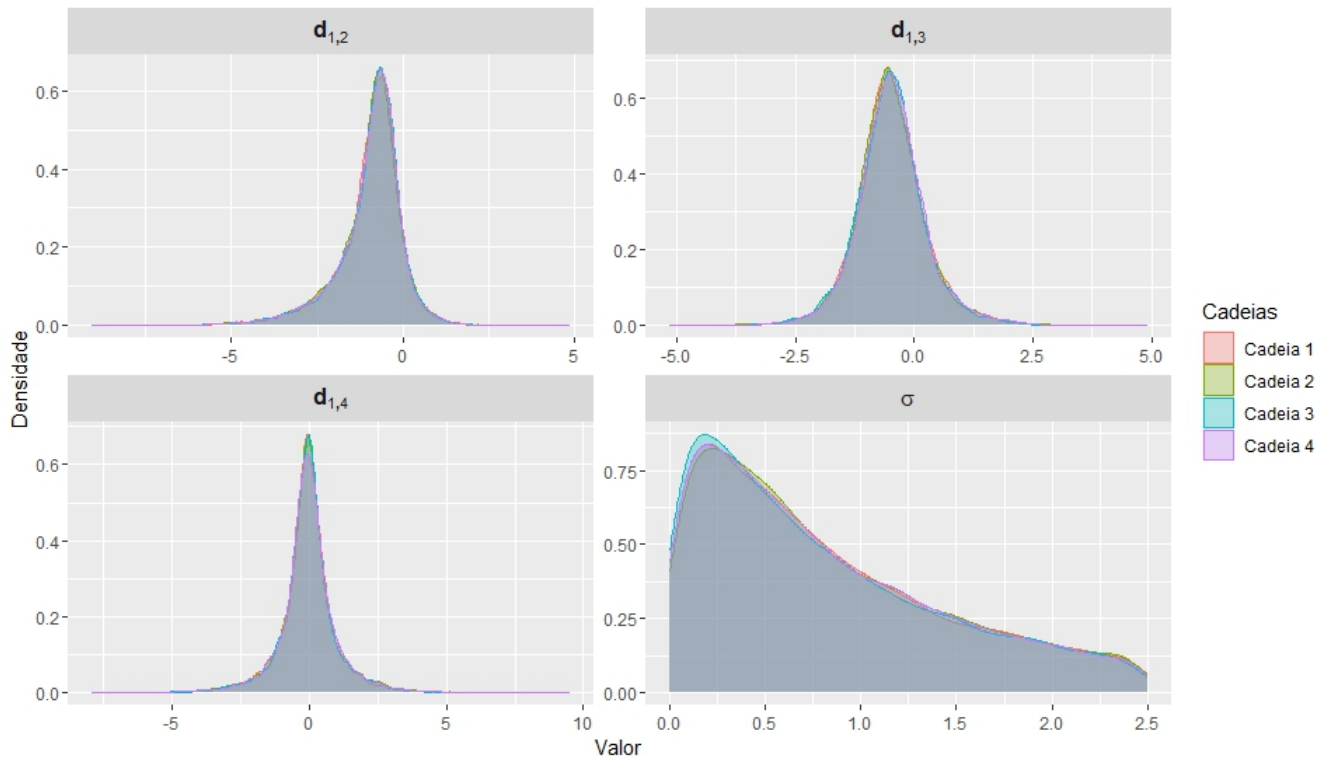


Figura 4.8: Distribuições *a posteriori* estimadas por MCMC para os parâmetros do modelo referentes ao desfecho de recorrência de trombose venosa associada ao câncer. Os três primeiros gráficos representam as diferenças de efeito entre cada anticoagulante e a Dalteparina: $d_{1,2}$ corresponde à Apixabana, $d_{1,3}$ à Rivaroxabana e $d_{1,4}$ à Edoxabana. O último gráfico apresenta a distribuição do parâmetro de heterogeneidade entre os estudos. Cada curva colorida representa uma das quatro cadeias MCMC utilizadas na simulação.

Com base na análise da Figura 4.8 notamos que as distribuições *a posteriori* das diferenças de efeito apresentam formato aproximadamente Normal e são relativamente concentradas.

Observa-se que a distribuição de $d_{1,2}$ apresenta deslocamento à esquerda em relação ao zero, com densidade reduzida ao redor da neutralidade. Esse comportamento sugere um indicativo de que a Apixabana pode estar associada a maior eficácia na prevenção da recorrência de trombose quando comparada à Dalteparina. Em contraste, a distribuição

de $d_{1,4}$, correspondente à Edoxabana, apresenta maior simetria e centralidade em torno do zero, sugerindo equivalência entre Edoxabana e Dalteparina nesse desfecho.

A baixa dispersão dessas distribuições, em comparação à distribuição *a priori* especificada na Equação (4.3), evidencia que os dados foram informativos e atualizaram significativamente as crenças iniciais.

A distribuição *a posteriori* de σ apresenta assimetria à direita, contrastando com a distribuição *a priori* especificada na Equação (4.1), que assume forma Uniforme. Esse contraste indica que os dados observados foram suficientemente informativos para concentrar a distribuição *a posteriori* em uma região mais estreita e plausível do espaço paramétrico, contribuindo para estimativas mais precisas da variabilidade entre os estudos.

Observa-se que a distribuição *a posteriori* de σ possui moda próxima de 0.25, o que indica a presença de heterogeneidade entre os estudos, embora em magnitude moderada. Na escala log-odds, esse valor implica que aproximadamente 90% dos efeitos individuais estão contidos no intervalo de ± 0.41 em torno do efeito médio. Isso sugere que, embora exista variação entre os estudos, essa diferença não é suficientemente expressiva a ponto de comprometer a consistência geral das evidências.

A Figura 4.9 exibe as estimativas pontuais e os intervalos de credibilidade de 90% para as razões de chances logarítmicas associadas a cada comparação entre anticoagulantes, considerando a recorrência de trombose venosa em pacientes com câncer.

De modo geral, os intervalos são amplos, refletindo incerteza considerável nas estimativas obtidas. Essa incerteza pode estar associada à heterogeneidade entre os estudos e ao número reduzido de comparações diretas, especialmente envolvendo a Edoxabana — cuja análise se baseia em apenas um ensaio clínico.

Com base na amostra observada, todas as comparações apresentam intervalos de credibilidade que incluem o valor zero, indicando ausência de evidências estatísticas suficientes para afirmar a superioridade de um tratamento sobre outro com 90% de credibilidade.

No entanto, o intervalo referente à comparação entre Dalteparina e Apixabana encontra-se mais concentrado em valores negativos, o que sugere uma possível vantagem da Apixabana em termos de eficácia. Ainda assim, essa tendência não pode ser considerada estatisticamente conclusiva no nível de credibilidade adotado.

Do ponto de vista clínico, a sobreposição dos intervalos de credibilidade reforça a interpretação de que nenhum dos tratamentos avaliados demonstra benefício evidente

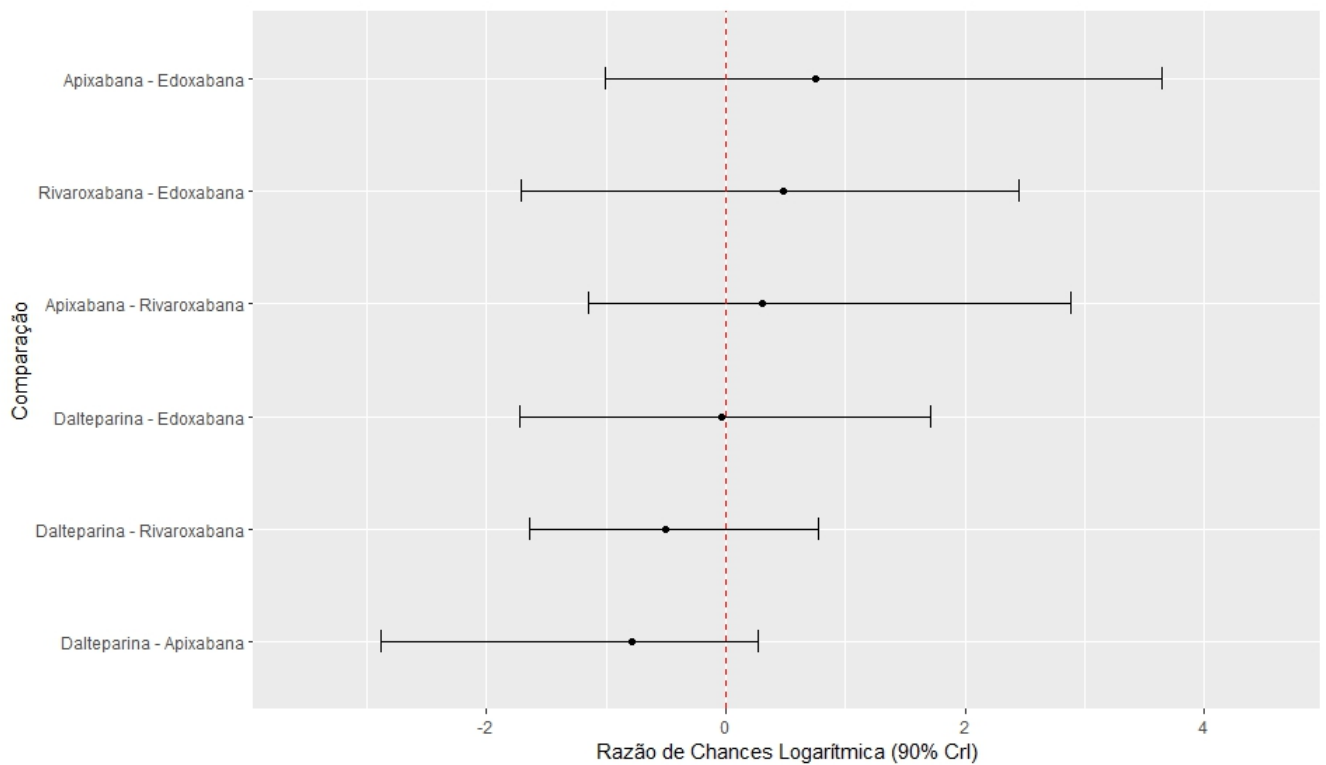


Figura 4.9: Gráfico de floresta com razões de chances logarítmicas e intervalos de credibilidade de 90% para as comparações entre os anticoagulantes Dalteparina, Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana no desfecho de recorrência de trombose. Valores negativos indicam maior eficácia do tratamento posicionado à direita, enquanto valores positivos favorecem o tratamento à esquerda. A linha tracejada em vermelho indica ausência de diferença entre os tratamentos comparados.

em relação aos demais na prevenção da recorrência de trombose venosa profunda. A decisão clínica, portanto, pode considerar outros fatores, como perfil de segurança, custo ou conveniência de uso.

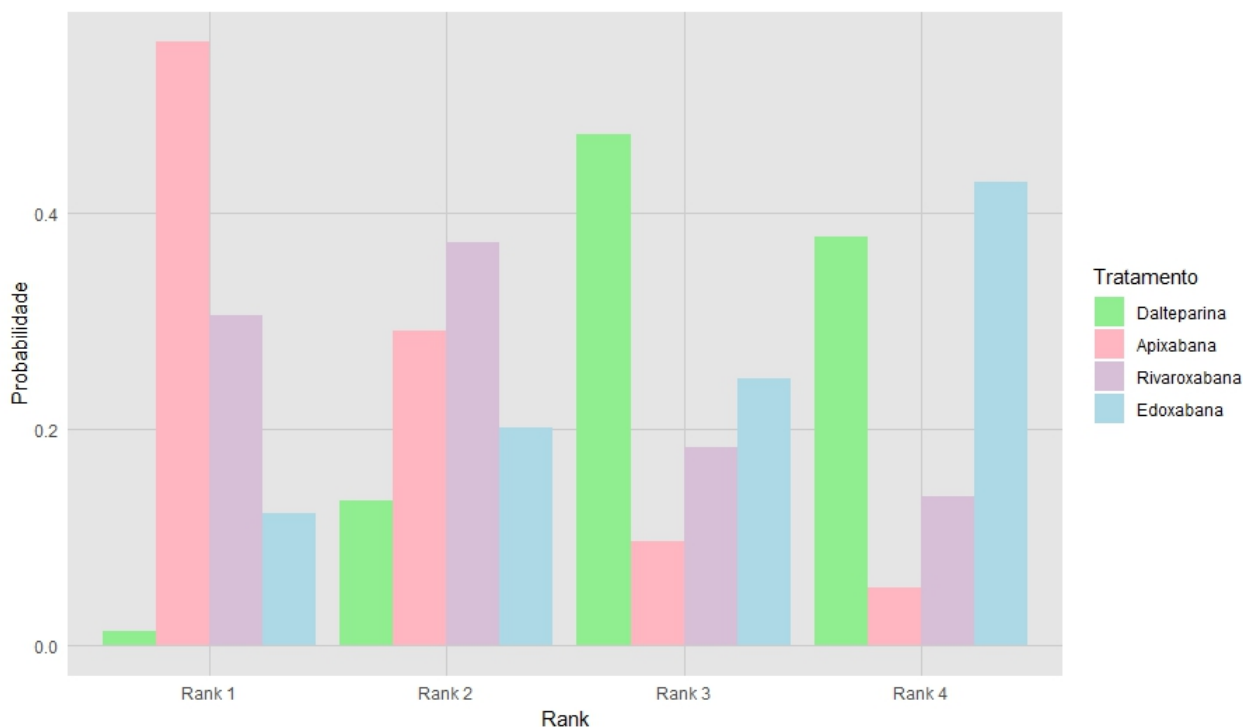


Figura 4.10: Distribuição das probabilidades de cada anticoagulante ocupar as posições de primeiro a quarto lugar no *ranking* de eficácia para prevenção da recorrência de trombose venosa associada ao câncer. Tratamentos com maior probabilidade de ocupar as primeiras posições são considerados mais eficazes.

A análise das probabilidades de *ranking*, apresentada na Figura 4.10, indica que a Apixabana possui a maior probabilidade de ser considerada o tratamento mais eficaz na prevenção da recorrência de trombose venosa, ocupando a primeira posição em mais de 55% das simulações. Em segundo lugar, destaca-se a Rivaroxabana, que apresenta maior probabilidade de ocupar a segunda posição no *ranking* de eficácia.

A Dalteparina tende a ocupar as posições intermediárias, com maior probabilidade associada ao terceiro lugar. Já a Edoxabana concentra maior probabilidade de ocupar a última posição, sendo o tratamento com menor desempenho relativo. Observa-se ainda que Dalteparina e Edoxabana apresentam probabilidades semelhantes de estarem entre os piores colocados, sugerindo desempenho inferior em comparação aos demais anticoagulantes avaliados.

A análise da Tabela 4.4 permite avaliar o desempenho relativo dos quatro anticoagu-

Tabela 4.4: Probabilidade SUCRA e quantis (2.5%, 50%, 97.5%) das posições ocupadas no *ranking* de eficácia por cada anticoagulante.

Tratamento	SUCRA	2,5%	Mediana	97,5%
Dalteparina	0.261	2	3	4
Apixabana	0.785	1	1	4
Rivaroxabana	0.615	1	2	4
Edoxabana	0.340	1	3	4

lantes em termos de eficácia na prevenção da recorrência de trombose venosa profunda, com base na medida SUCRA e nos quantis das posições ocupadas no *ranking*. A medida SUCRA representa a probabilidade de um tratamento ser considerado mais eficaz em relação aos demais. Valores mais próximos de 1 indicam maior probabilidade de ocupar as primeiras posições no *ranking*. Já os quantis representam a incerteza associada à posição de cada tratamento, sendo a mediana a posição mais provável, e os quantis de 2.5% e 97.5% delimitando um intervalo de credibilidade de 95%.

Entre os anticoagulantes avaliados, Apixabana apresentou o desempenho mais expressivo, com maior valor de SUCRA. Sua posição mais provável no *ranking* foi a primeira, com 95% das simulações indicando colocação entre os três primeiros lugares, o que demonstra alta consistência quanto à sua superioridade na prevenção da recorrência de trombose.

Em seguida, Rivaroxabana obteve SUCRA de 0.661, com mediana de posição igual a 2 e intervalo entre 1 e 4. Esses resultados sugerem uma boa performance, embora acompanhada de maior incerteza em relação à Apixabana.

A Edoxabana, por sua vez, obteve SUCRA igual a 0.340 e também mediana de posição 3. No entanto, seu intervalo de credibilidade é mais amplo, variando da primeira à quarta posição. Isso sugere que as evidências sobre sua eficácia apresentam maior instabilidade em comparação à Dalteparina.

No caso da Dalteparina, o valor de SUCRA igual a 0.261 e a mediana de posição 3 também indicam um desempenho intermediário. No entanto, seu intervalo de credibilidade é mais estreito, limitado entre as posições 2 e 4, o que sugere maior precisão nas simulações. Ainda que a Dalteparina não esteja entre os tratamentos mais eficazes, tende a apresentar desempenho mais previsível do que a Edoxabana.

Esses resultados, somados às evidências fornecidas pelas distribuições *a posteriori* e pelo gráfico de floresta, reforçam a conclusão de que a Apixabana é o tratamento mais promissor na prevenção da recorrência de trombose venosa profunda em pacientes com câncer, seguida pela Rivaroxabana, enquanto Dalteparina e Edoxabana demonstram eficácia relativamente

inferior.

A interpretação clínica desses resultados sugere que, apesar da vantagem estatística da Apixabana, a escolha do tratamento deve considerar fatores individuais, como perfil de risco do paciente e potenciais efeitos adversos de cada medicamento. Dessa forma, os anticoagulantes orais diretos, especialmente a Apixabana, aparecem como as opções mais eficazes para prevenir a recorrência da trombose, mas a variabilidade nos dados reforça a necessidade de uma decisão terapêutica individualizada.

4.4 Desfecho de sangramento maior

Nesta seção, apresentamos os resultados obtidos para o desfecho de sangramento maior.

4.4.1 Avaliando suposições

A suposição de coerência foi avaliada estatisticamente para a comparação entre Apixabana e Rivaroxabana, única comparação da rede com evidência direta e indireta suficiente para aplicação do teste. Utilizou-se o método de *node-splitting*, implementado no pacote *gemtc*, em cinco execuções independentes, uma vez que a função *mtc.nodesplit* não permite a fixação manual de uma semente para o algoritmo MCMC. Em todas as rodadas, os *p-valores* de inconsistência permaneceram elevados, variando entre 0.53 e 0.54, o que indica ausência de incoerência estatisticamente significativa entre as evidências direta e indireta.

Além dos *p-valores*, também foi observada uma ampla sobreposição entre os intervalos de credibilidade das estimativas direta e indireta nas cinco rodadas, o que reforça a concordância entre as duas fontes de informação. A consistência entre os testes de incoerência e a interseção dos intervalos de credibilidade contribuem para a confiabilidade da estimativa de efeito nessa comparação, sustentando a validade da suposição de coerência nesse segmento da rede.

No que se refere às suposições de transitividade e conectividade, estas foram igualmente consideradas atendidas neste desfecho. Embora o evento avaliado seja distinto, os critérios metodológicos e clínicos adotados na revisão sistemática permaneceram inalterados, assegurando comparabilidade entre os estudos. A estrutura da rede também se manteve constante, com todos os tratamentos conectados por meio de comparações diretas com Dalteparina, formando um componente único e conexo. Assim, não há evidências de que tais suposições tenham sido violadas no contexto do desfecho de sangramento maior.

4.4.2 Avaliando a heterogeneidade

A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada por meio da comparação entre os modelos de efeitos fixos e efeitos aleatórios, ambos ajustados com o pacote *gemtc*. As estimativas pontuais dos efeitos relativos ($d_{1,2}$, $d_{1,3}$ e $d_{1,4}$) foram semelhantes entre os modelos, mas os intervalos de credibilidade no modelo de efeitos aleatórios se mostraram substancialmente mais amplos, refletindo a incerteza adicional introduzida pela modelagem da variabilidade entre os estudos.

A estimativa do parâmetro de heterogeneidade foi de 1.12, com intervalo de credibilidade entre 0.06 e 2.39, o que sugere a presença de heterogeneidade estatística. Segundo a classificação proposta por Turner *et al.* (2012), esse valor se enquadra na categoria de heterogeneidade elevada na escala do *log-odds ratio*.

Os valores do critério de informação DIC foram semelhantes entre os modelos — 26.21 para o modelo de efeitos aleatórios e 27.08 para o modelo de efeitos fixos — indicando que a maior complexidade do modelo hierárquico resultou em uma leve melhora no ajuste aos dados. Assim, embora as estimativas centrais dos efeitos sejam próximas, a presença de heterogeneidade estimada e a incerteza associada a ela justificam a adoção do modelo de efeitos aleatórios, sobretudo diante do número limitado de estudos disponíveis e da possibilidade de diferenças clínicas ou metodológicas não totalmente capturadas nas análises estatísticas.

4.4.3 Resultados do modelo

A análise do desfecho de sangramento maior foi conduzida utilizando os mesmos modelos Bayesianos empregados anteriormente, com o objetivo de comparar a segurança dos anticoagulantes quanto a esse evento adverso. As distribuições *a posteriori* das diferenças de efeito em relação à Dalteparina, bem como da heterogeneidade entre os estudos, são apresentadas na Figura 4.11.

As distribuições *a posteriori* das diferenças de efeito apresentam formato aproximadamente Normal e são razoavelmente concentradas. Observa-se que a distribuição $d_{1,2}$ está centrada em torno de zero, sugerindo que Apixabana não difere substancialmente da Dalteparina quanto ao risco de sangramento maior. As distribuições $d_{1,3}$ e $d_{1,4}$, correspondentes à Rivaroxabana e Edoxabana, exibem leve deslocamento positivo, indicando uma possível tendência a maior risco em comparação à Dalteparina, embora a densidade

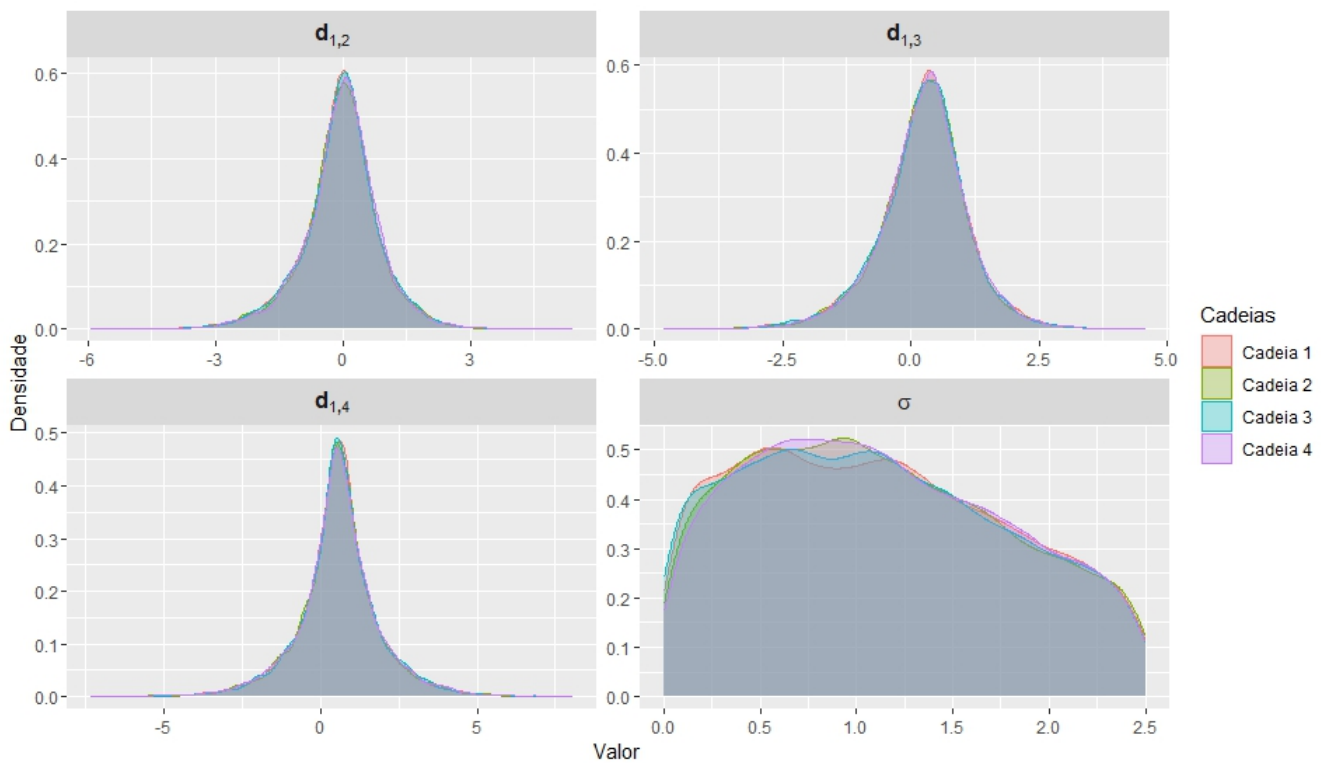


Figura 4.11: Distribuições *a posteriori* estimadas por MCMC para os parâmetros do modelo referentes ao desfecho de sangramento maior. Os três primeiros gráficos representam as diferenças de efeito entre cada anticoagulante e a Dalteparina: $d_{1,2}$ corresponde à Apixabana, $d_{1,3}$ à Rivaroxabana e $d_{1,4}$ à Edoxabana. O último gráfico apresenta a distribuição do parâmetro de heterogeneidade entre os estudos. Cada curva colorida representa uma das quatro cadeias MCMC utilizadas na simulação.

ainda seja significativa ao redor do zero. Isso demonstra que a incerteza nas estimativas não permite concluir de forma definitiva a superioridade de nenhum tratamento em termos de segurança.

A comparação entre essas distribuições e a distribuição *a priori* especificada na Equação (4.3) revela que os dados foram informativos, pois restringiram a variabilidade esperada inicialmente, resultando em distribuições *a posteriori* mais concentradas.

A distribuição *a posteriori* de σ apresenta uma leve assimetria à direita e moda próxima de 1, o que indica presença de heterogeneidade ou incerteza entre os estudos em magnitude mais elevada do que no desfecho anterior. A forma da distribuição se assemelha a uma distribuição Gama truncada, o que reforça a ideia de que os dados foram suficientemente informativos para restringir o suporte da *priori* Uniforme definida na Equação (4.1).

Na escala *log-odds*, um valor de σ próximo de 1 implica que aproximadamente 90% dos efeitos individuais podem variar até cerca de ± 1.64 em torno do efeito médio. Essa amplitude indica que os estudos podem diferir consideravelmente entre si quanto ao risco de sangramento maior, sendo necessário cautela na generalização dos resultados. Ainda assim, a distribuição *a posteriori* sugere que há um núcleo informativo comum entre os estudos, embora com maior dispersão.

Adicionalmente, realizamos uma simulação alternativa utilizando *om.scale* igual a 4, o que expandiu o suporte da distribuição *a priori* de σ para o intervalo $[0, 16]$. Nessas condições, a distribuição *a posteriori* passou a assumir uma forma mais assimétrica à direita, semelhante à observada no desfecho de recorrência.

Apesar dessa mudança, as conclusões das comparações entre tratamentos permaneceram inalteradas em relação à simulação original com *om.scale* igual a 2.5. Isso indica que o aumento da variabilidade entre os estudos observada neste desfecho não compromete os resultados da análise. Assim, a robustez das conclusões diante de alterações na especificação da *priori* de heterogeneidade reforça a robustez do modelo empregado.

A Figura 4.12 apresenta as estimativas pontuais e os intervalos de credibilidade de 90% das razões de chances logarítmicas para cada comparação entre anticoagulantes no desfecho de sangramento maior. Observa-se que todos os intervalos de credibilidade cruzam a linha de neutralidade, indicando que não há evidência estatística suficiente para afirmar superioridade ou maior risco de um tratamento em relação ao outro com 90% de credibilidade.

Além disso, os intervalos são amplos em todas as comparações, refletindo elevada incer-

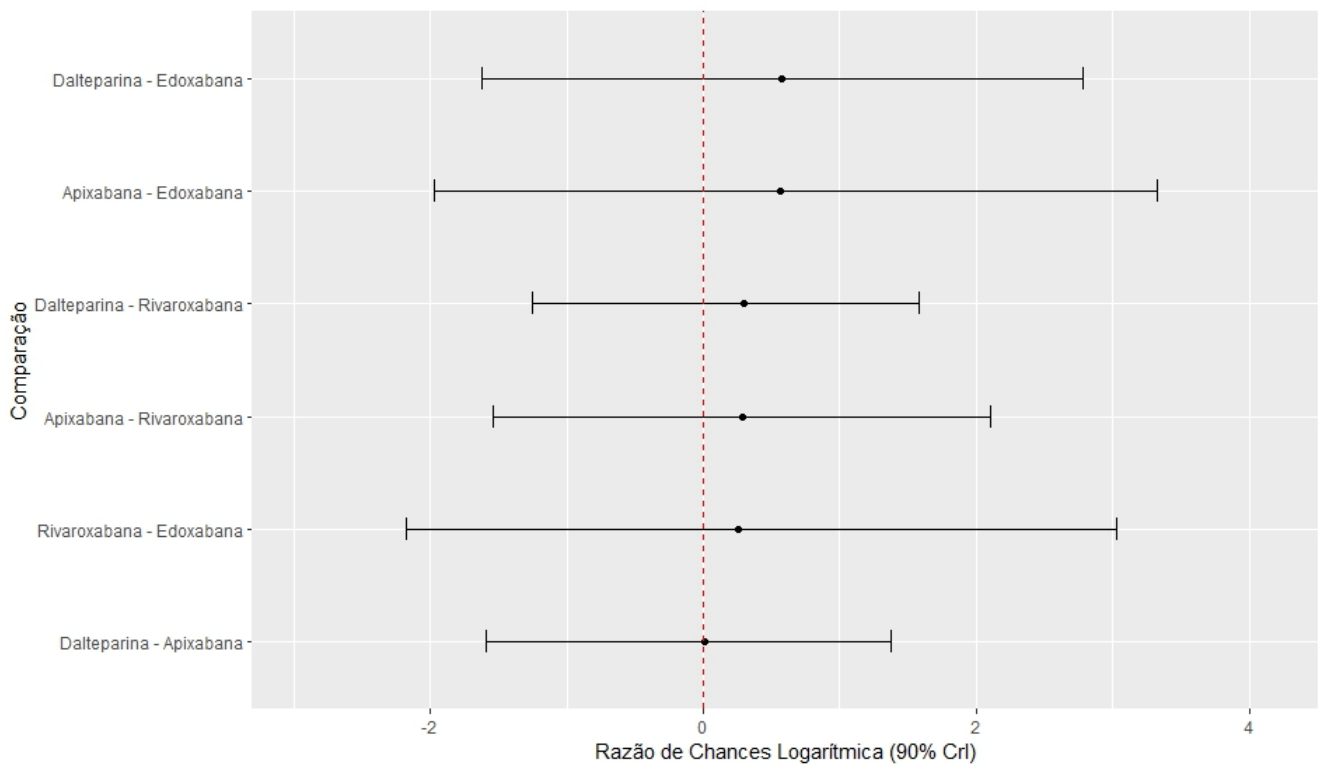


Figura 4.12: Gráfico de floresta com razões de chances logarítmicas e intervalos de credibilidade de 90% para as comparações entre os anticoagulantes Dalteparina, Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana no desfecho de sangramento maior. Valores negativos indicam maior segurança do tratamento posicionado à direita, enquanto valores positivos favorecem o tratamento à esquerda. A linha tracejada em vermelho indica ausência de diferença entre os tratamentos comparados.

teza nas estimativas. Essa imprecisão pode estar relacionada à presença de heterogeneidade entre os estudos, conforme evidenciado pela forma da distribuição *a posteriori* de σ , e também ao número limitado de evidências diretas disponíveis para algumas comparações, especialmente aquelas que envolvem a Edoxabana.

As estimativas pontuais são ligeiramente positivas em todas as comparações, sugerindo uma tendência a maior risco de sangramento para Edoxabana e Rivaroxabana em relação à Dalteparina e Apixabana. No entanto, essa tendência não é conclusiva, dada a ampla sobreposição dos intervalos de credibilidade. A comparação Dalteparina versus Apixabana se aproxima da neutralidade, indicando segurança semelhante entre esses tratamentos em relação ao desfecho de sangramento maior.

Do ponto de vista clínico, esses resultados sinalizam a ausência de evidências robustas que apontem para maior ou menor risco de sangramento maior entre os anticoagulantes avaliados. Assim, a decisão terapêutica deve considerar outros critérios, como preferências do paciente, perfil de segurança em subgrupos específicos e fatores logísticos.

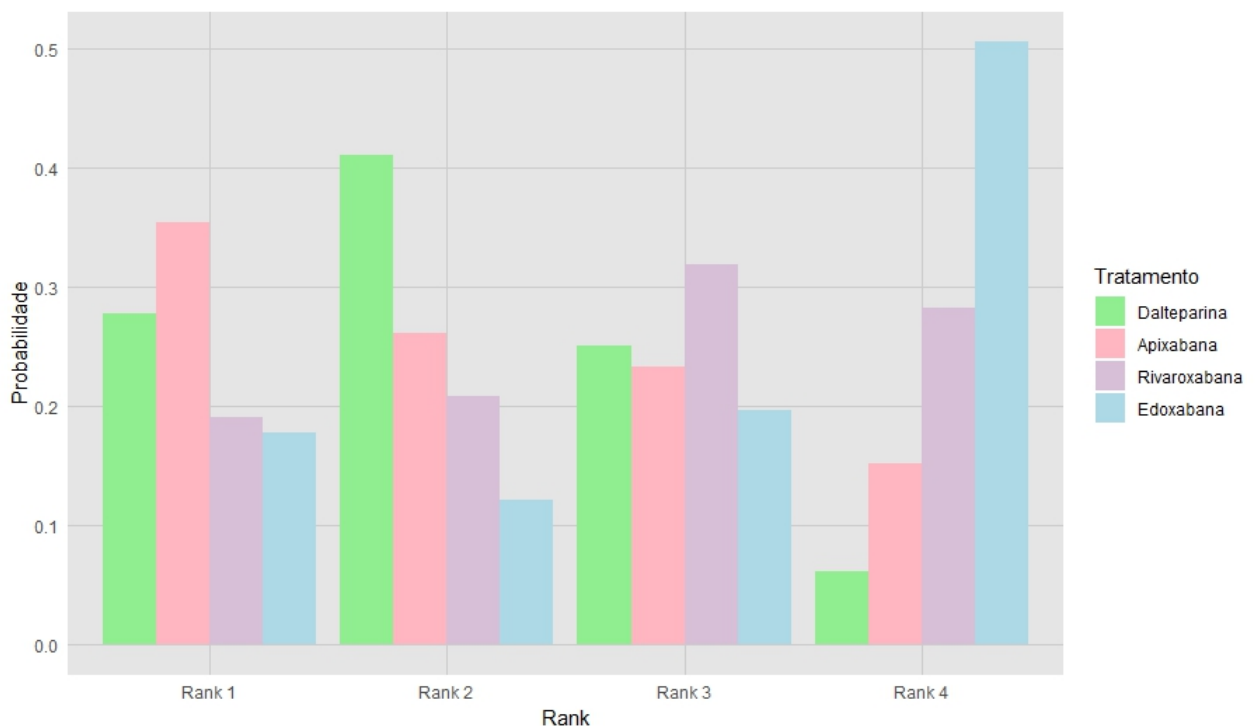


Figura 4.13: Distribuição das probabilidades de cada anticoagulante ocupar as posições de primeiro a quarto lugar no *ranking* de segurança em relação à ocorrência de sangramento maior. Tratamentos com maior probabilidade de ocupar as primeiras posições são considerados mais seguros.

A análise da Figura 4.13 revela que a Apixabana apresenta 35% de probabilidade de

ocupar a primeira posição no *ranking* e 62% de chance de estar entre as duas primeiras colocações. Esses resultados sugerem que, entre os anticoagulantes avaliados, a Apixabana se destaca como uma opção segura entre as analisadas em relação ao risco de sangramento maior.

Em seguida, a Dalteparina demonstra um desempenho semelhante, com 69% de probabilidade de figurar entre as duas primeiras posições, sendo o segundo lugar o mais frequente, com 41%. Além disso, a chance de ser classificada como o tratamento menos seguro é bastante reduzida, próxima de 6%, o que reforça sua estabilidade e perfil favorável de segurança.

A Rivaroxabana, por sua vez, exibe uma distribuição mais dispersa ao longo das posições do *ranking*. Embora tenha 19% de probabilidade de ser classificada como a mais segura, apresenta 28% de chance de ocupar a última posição. Isso reflete maior incerteza sobre seu perfil de segurança em comparação à Apixabana e à Dalteparina.

No caso da Edoxabana, os resultados sugerem um desempenho menos favorável. Mais de 50% das simulações a posicionam como o tratamento com maior risco, ao passo que apenas 18% indicam que poderia ser a opção mais segura. Essa assimetria nas probabilidades destaca a Edoxabana como a opção com o perfil de segurança mais preocupante neste desfecho.

Tabela 4.5: Probabilidade SUCRA e quantis (2.5%, 50%, 97.5%) das posições ocupadas no *ranking* de segurança (sangramento maior) para cada anticoagulante.

Tratamento	SUCRA	2.5%	Mediana	97.5%
Dalteparina	0.635	1	2	4
Apixabana	0.606	1	2	4
Rivaroxabana	0.436	1	3	4
Edoxabana	0.324	1	4	4

A Tabela 4.5 apresenta as medidas SUCRA e os quantis das posições ocupadas no *ranking* de segurança para cada anticoagulante, considerando o risco de sangramento maior.

Entre os tratamentos avaliados, Apixabana e Dalteparina obtiveram os maiores valores de SUCRA, indicando que ambos os anticoagulantes têm alta probabilidade de ocupar as primeiras posições no *ranking* de segurança. A mediana de posição igual a 2 e o intervalo de credibilidade de 95% entre as posições 1 e 4 refletem um desempenho consistente e semelhante entre elas, embora ainda com alguma incerteza.

Já a Rivaroxabana, com SUCRA de 0.436, possui mediana de posição igual a 3 e

intervalo entre 1 e 4. Esses valores indicam uma probabilidade intermediária de bom desempenho, mas com maior dispersão em relação às alternativas mais seguras.

Edoxabana apresenta o menor SUCRA e mediana de posição igual a 4, com limite superior também igual a 4. Isso sugere que, na maioria das simulações, este tratamento ocupa a última posição no *ranking*, sendo frequentemente classificado como o menos seguro entre os quatro avaliados.

Em conjunto com as análises anteriores, os resultados sugerem que Apixabana e Dalteparina apresentam os perfis de segurança mais favoráveis entre os anticoagulantes avaliados, no que se refere ao risco de sangramento maior. Já a Edoxabana demonstra desempenho geralmente inferior, destacando-se como a opção menos segura, apesar da variabilidade associada a essas medidas ser grande. Esses achados contribuem para a tomada de decisão clínica, especialmente em pacientes com maior vulnerabilidade a eventos hemorrágicos.

4.5 Desfecho de sangramento não maior clinicamente relevante

Nesta seção, apresentamos os resultados obtidos para o desfecho de sangramento não maior clinicamente relevante.

4.5.1 Avaliando suposições

A suposição de coerência foi avaliada estatisticamente para a comparação entre Apixabana e Rivaroxabana por meio do método de *node-splitting*, aplicado em cinco execuções independentes. Como a função *mtc.nodesplit* não permite a fixação manual de sementes, essa repetição teve como objetivo verificar a estabilidade dos resultados diante da variabilidade inerente às cadeias MCMC. Os *p-valores* de inconsistência variaram entre 0.32 e 0.34, não indicando incoerência estatisticamente significativa entre as evidências direta e indireta.

Observou-se ainda ampla sobreposição entre os intervalos de credibilidade das estimativas, o que reforça a concordância entre as fontes de evidência e sustenta a plausibilidade da suposição de coerência neste segmento da rede.

As suposições de transitividade e conectividade foram igualmente consideradas atendi-

das, uma vez que os critérios metodológicos adotados na revisão sistemática se mantiveram constantes e a estrutura da rede permaneceu inalterada em relação aos demais desfechos.

4.5.2 Avaliando a heterogeneidade

A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada por meio da comparação entre os modelos de efeitos fixos e efeitos aleatórios, ambos ajustados com o pacote *gemtc*. As estimativas centrais dos efeitos relativos ($d_{1,2}$, $d_{1,3}$ e $d_{1,4}$) apresentaram valores semelhantes nos dois modelos. No entanto, os intervalos de credibilidade foram mais amplos no modelo de efeitos aleatórios, refletindo a incerteza adicional associada à modelagem da variabilidade entre os estudos.

A estimativa do parâmetro de heterogeneidade foi de 0.47, com intervalo de credibilidade entre 0.01 e 1.66. De acordo com os critérios de [Turner et al. \(2012\)](#), esse valor se enquadra na faixa de heterogeneidade substancial, embora o intervalo de credibilidade seja amplo e inclua valores muito baixos.

A comparação dos critérios de informação também favoreceu, ainda que levemente, o modelo de efeitos fixos. O valor do DIC foi de 20.74 para o modelo de efeitos fixos e 22.47 para o modelo de efeitos aleatórios, indicando que a inclusão da heterogeneidade não resultou em melhora substancial no ajuste aos dados.

Apesar desses indícios que sugerem um desempenho mais favorável do modelo de efeitos fixos, optou-se pela adoção do modelo de efeitos aleatórios. Essa escolha se justifica por representar uma abordagem metodologicamente mais conservadora, especialmente recomendada em situações com número limitado de estudos. Além disso, o modelo de efeitos aleatórios permite que as inferências realizadas sejam mais generalizáveis, extrapolando os resultados para além do conjunto específico de estudos incluídos na análise.

4.5.3 Resultados do modelo

A análise do desfecho de sangramento não maior clinicamente relevante foi conduzida utilizando os mesmos modelos Bayesianos empregados anteriormente, com o objetivo de avaliar e comparar a segurança dos anticoagulantes quanto a esse tipo de evento adverso. As distribuições *a posteriori* das diferenças de efeito em relação à Dalteparina, assim como da heterogeneidade entre os estudos, são apresentadas na Figura [4.14](#).

As distribuições das diferenças de efeito apresentam formato aproximadamente Normal

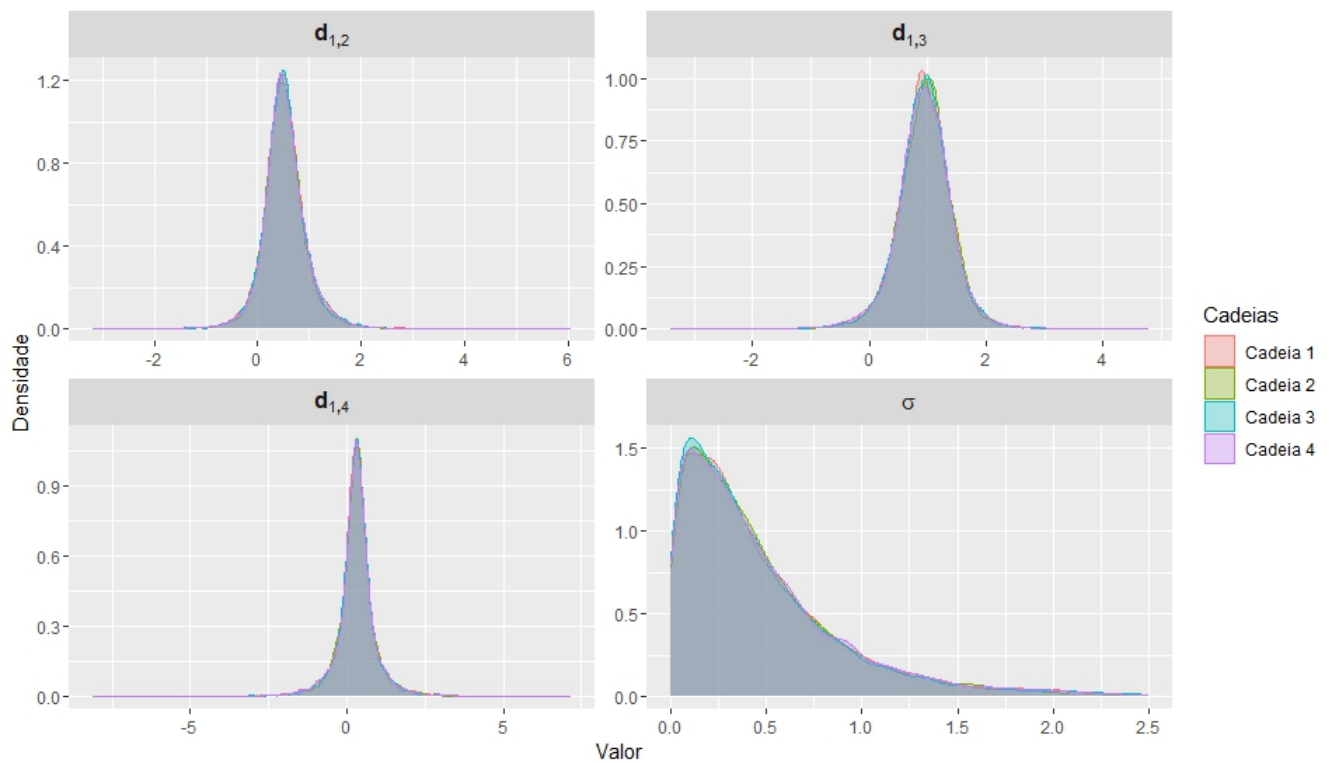


Figura 4.14: Distribuições *a posteriori* estimadas por MCMC para os parâmetros do modelo referentes ao desfecho de sangramento não maior clinicamente relevante. Os três primeiros gráficos representam as diferenças de efeito entre cada anticoagulante e a Dalteparina: $d_{1,2}$ corresponde à Apixabana, $d_{1,3}$ à Rivaroxabana e $d_{1,4}$ à Edoxabana. O último gráfico apresenta a distribuição do parâmetro de heterogeneidade entre os estudos. Cada curva colorida representa uma das quatro cadeias MCMC utilizadas na simulação.

e são relativamente concentradas. No entanto, todas estão consideravelmente deslocadas à direita em relação ao zero, com densidade pequena ao redor da neutralidade. Assim, temos um indicativo de que todos os DOACs podem estar associados a um risco aumentado de sangramento não maior clinicamente relevante quando comparados à Dalteparina.

A distribuição *a posteriori* de σ apresenta assimetria à direita, contrastando com a distribuição *a priori* especificada na Equação (4.1), que assume forma Uniforme. Esse contraste indica que os dados observados foram suficientemente informativos para concentrar a distribuição *a posteriori* em uma região mais estreita e plausível do espaço paramétrico, contribuindo para estimativas mais precisas da variabilidade entre os estudos.

Observa-se que a distribuição *a posteriori* de σ possui moda próxima de 0.25, o que indica a presença de heterogeneidade entre os estudos, embora em magnitude moderada. Na escala *log-odds*, esse valor implica que aproximadamente 90% dos efeitos individuais estão contidos no intervalo de ± 0.41 em torno do efeito médio. Isso sugere que, embora exista variação entre os estudos, essa diferença não é suficientemente expressiva a ponto de comprometer a consistência geral das evidências.

A Figura 4.15 exibe os intervalos de credibilidade de 90% para as comparações entre os anticoagulantes quanto ao risco de sangramento não maior clinicamente relevante. Em comparação aos outros desfechos analisados, este apresenta os intervalos mais estreitos, refletindo menor incerteza nas estimativas obtidas. Ainda assim, observa-se variabilidade nas amplitudes dos intervalos, com destaque para as comparações envolvendo a Edoxabana, que concentram os maiores níveis de incerteza.

Dentre as comparações, destaca-se aquela entre Dalteparina e Rivaroxabana, cujo intervalo de credibilidade não inclui o valor zero e está completamente deslocado para o lado positivo da escala logarítmica. Com base na amostra observada, há evidências de que a Dalteparina apresenta menor risco de sangramento não maior clinicamente relevante quando comparada à Rivaroxabana, com 90% de credibilidade.

Nas demais comparações, os intervalos de credibilidade incluem a linha da neutralidade, o que implica ausência de evidência robusta para afirmar superioridade ou inferioridade entre os tratamentos com o nível de credibilidade adotado. No entanto, as estimativas pontuais de Dalteparina frente aos demais anticoagulantes localizam-se à direita da linha de referência, sugerindo uma tendência consistente de menor risco associado à Dalteparina também nessas comparações.

Além disso, os dois intervalos com valores mínimos mais negativos correspondem às

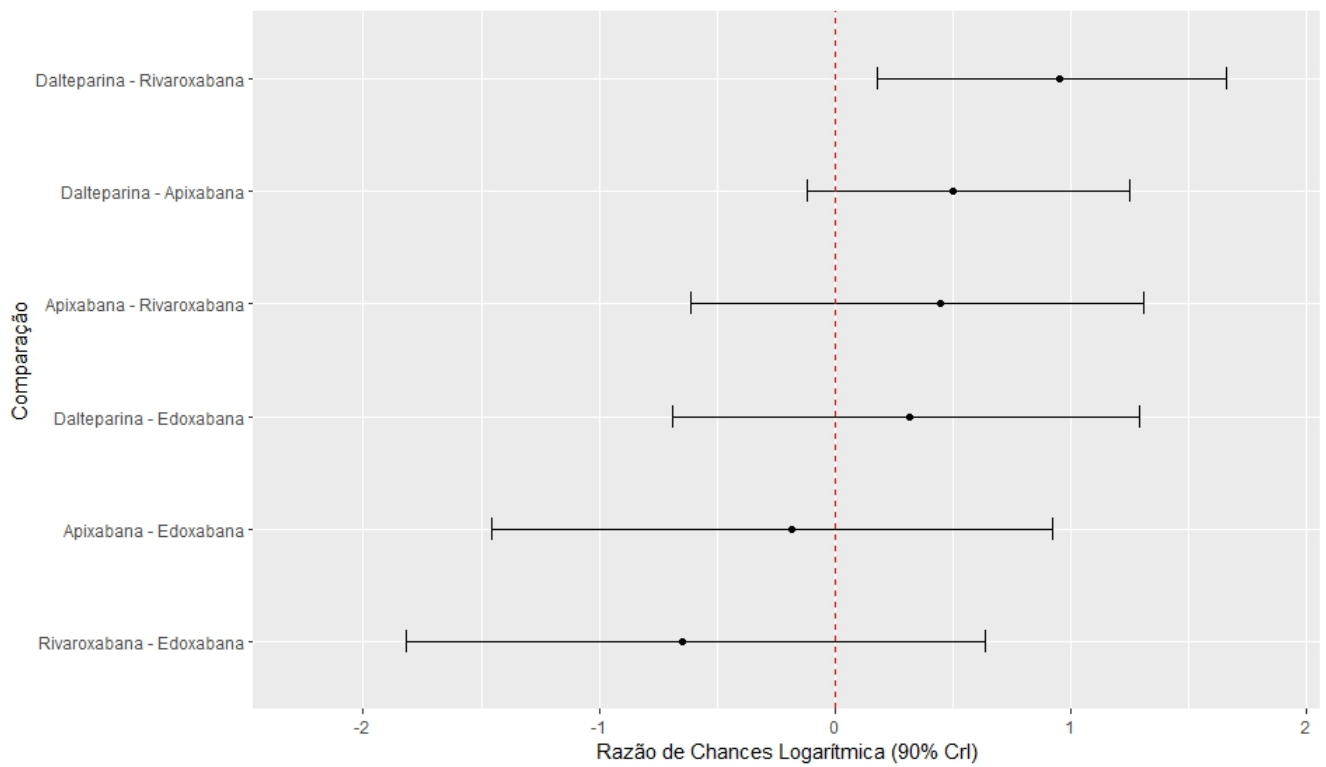


Figura 4.15: Gráfico de floresta com razões de chances logarítmicas e intervalos de credibilidade de 90% para as comparações entre os anticoagulantes Dalteparina, Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana no desfecho de sangramento não maior clinicamente relevante. Valores negativos indicam maior segurança do tratamento posicionado à direita, enquanto valores positivos favorecem o tratamento à esquerda. A linha tracejada em vermelho indica ausência de diferença entre os tratamentos comparados.

comparações entre Apixabana e Edoxabana, e entre Rivaroxabana e Edoxabana. Esses valores indicam que, apesar da elevada incerteza, existe uma possibilidade não negligenciável de que a Edoxabana esteja associada a menor risco de sangramento não maior clinicamente relevante em comparação a essas duas opções, embora a sobreposição com a neutralidade impeça qualquer conclusão definitiva.

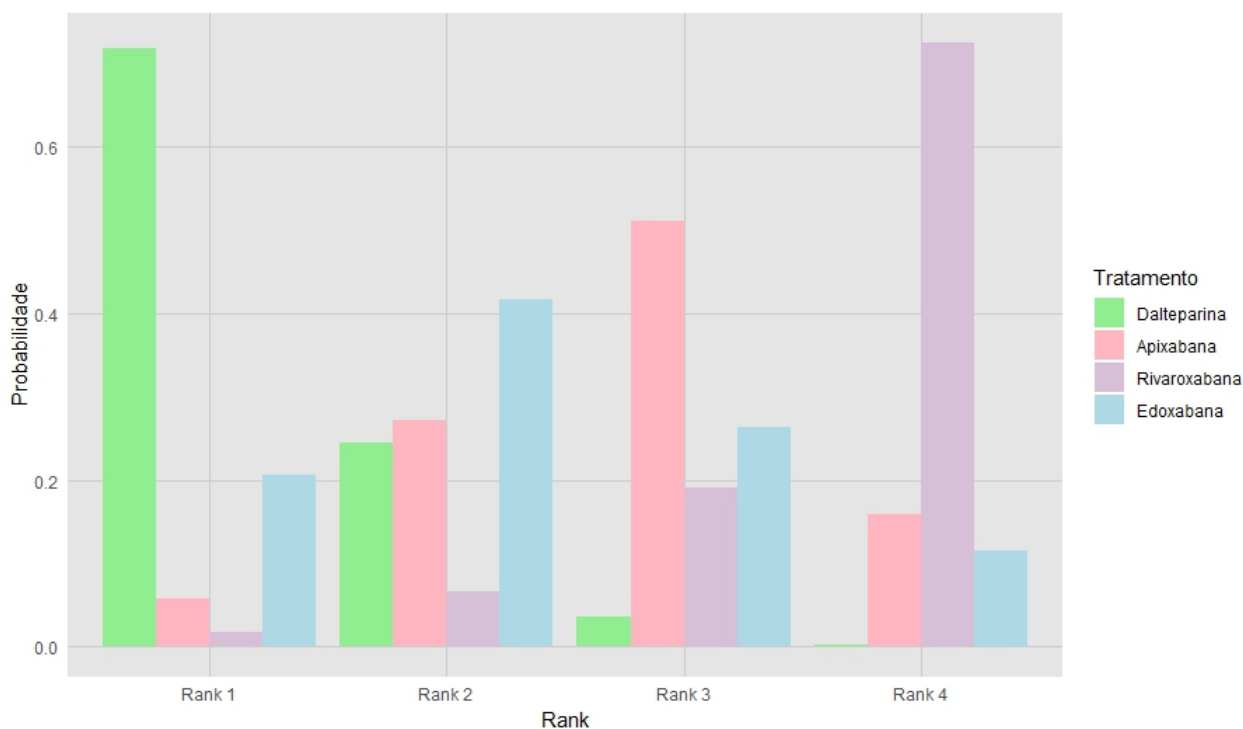


Figura 4.16: Distribuição das probabilidades de cada anticoagulante ocupar as posições de primeiro a quarto lugar no *ranking* de segurança para sangramentos não maiores clinicamente relevantes. Tratamentos com maior probabilidade de ocupar as primeiras posições são considerados mais seguros.

A Figura 4.16 apresenta a distribuição das probabilidades de cada tratamento ocupar as posições de primeiro a quarto lugar no *ranking* de segurança para sangramentos não maiores clinicamente relevantes.

Observa-se uma vantagem expressiva da Dalteparina, que apresenta mais de 95% de probabilidade de figurar entre as duas primeiras posições do *ranking*, e menos de 1% de chance de ocupar a última colocação. Esse resultado reforça a consistência de seu desempenho como o tratamento mais seguro neste desfecho.

Já a Edoxabana concentra a maior parte de suas probabilidades entre o primeiro e o segundo lugar, superando 60% de chance de estar entre os dois tratamentos mais seguros. Essa distribuição evidencia um perfil favorável, embora com maior incerteza do que o

observado para a Dalteparina.

No caso da Apixabana, a maior probabilidade está associada à terceira posição, com valores menores nas posições superiores. Esse padrão sugere um desempenho intermediário, com distribuição mais equilibrada entre as posições centrais, mas inferior ao observado para a Edoxabana.

Em contraste, a Rivaroxabana apresenta o pior desempenho no *ranking*, concentrando mais de 70% de chance de ocupar a última posição e raramente sendo classificada como a mais segura. Essa forte assimetria indica um perfil de segurança menos favorável entre os anticoagulantes avaliados para esse tipo de sangramento.

Tabela 4.6: Probabilidade SUCRA e quantis (2.5%, 50%, 97.5%) das posições ocupadas no *ranking* de segurança por cada anticoagulante quanto ao desfecho de sangramento não maior clinicamente relevante.

Tratamento	SUCRA	2.5%	Mediana	97.5%
Dalteparina	0.893	1	1	3
Apixabana	0.410	1	3	4
Rivaroxabana	0.126	2	4	4
Edoxabana	0.571	1	2	4

A Tabela 4.6 resume as probabilidades SUCRA e os quantis das posições no *ranking* de segurança dos anticoagulantes quanto ao risco de sangramento não maior clinicamente relevante.

Com SUCRA de 0.893, destaca-se o desempenho da Dalteparina, cuja mediana de posição é 1 e 95% das simulações a colocam entre o primeiro e o terceiro lugar. Essa combinação de alta probabilidade de liderança no *ranking* e baixa dispersão reforça a consistência de seu perfil de segurança neste desfecho.

Já a Edoxabana apresenta SUCRA de 0.571, mediana igual a 2 e intervalo de credibilidade que vai de 1 a 4. Isso indica desempenho intermediário, com boa chance de ocupar as primeiras posições, embora com maior incerteza associada.

A Apixabana, por sua vez, apresenta SUCRA de 0.410, com mediana de posição igual a 3 e intervalo de 1 a 4. Esses resultados apontam para um desempenho mais moderado, com possibilidade de estar entre os tratamentos menos seguros, embora ainda haja chance de bom posicionamento.

Por fim, a Rivaroxabana obteve o menor SUCRA e a pior mediana de posição, com 95% das simulações indicando posições entre o segundo e o quarto lugar. Essa evidência sugere um desempenho desfavorável em termos de segurança neste desfecho.

De forma consolidada, os resultados obtidos apontam para uma vantagem consistente da Dalteparina em termos de segurança no desfecho de sangramentos não maiores clinicamente relevantes. Esse perfil favorável é especialmente relevante em contextos clínicos com maior sensibilidade a eventos hemorrágicos, reforçando seu papel como uma opção terapêutica segura. Em contraste, a Rivaroxabana apresenta desempenho inferior, enquanto Apixabana e Edoxabana ocupam posições intermediárias, com destaque relativo para a Edoxabana.

Cabe destacar que o desfecho de sangramento não maior clinicamente relevante foi o único em que as observações da análise descritiva apresentaram maior divergência em relação aos resultados obtidos pela análise estatística. Enquanto a análise descritiva apontava a Edoxabana como o anticoagulante com a maior taxa empírica desse evento adverso, a avaliação inferencial indicou que, apesar da elevada incerteza, esse tratamento figurou como a segunda melhor opção em termos de segurança para esse desfecho — ainda que tal posição não tenha sido confirmada com nível de credibilidade de 90%

Por outro lado, a indicação preliminar sobre a Dalteparina, obtida por meio da análise descritiva, foi corroborada estatisticamente. Com base na amostra observada e adotando o nível de credibilidade de 90%, pode-se afirmar que a Dalteparina, de fato, apresenta menor risco de sangramento não maior clinicamente relevante em comparação à Rivaroxabana e em menor relevância em relação as outras substâncias.

A divergência observada entre a análise descritiva e a análise inferencial para o desfecho de sangramento não maior clinicamente relevante pode ser explicada, em grande parte, pelas particularidades desse desfecho em comparação aos demais, bem como pela forma como foi calculada a probabilidade empírica de ocorrência dos eventos na análise descritiva. Para cada anticoagulante, foi utilizada a fórmula $\hat{p}_k = \sum_i r_{i,k} / \sum_i n_{i,k}$, que corresponde à razão entre o total de eventos observados e o total de pacientes tratados em todos os estudos que avaliaram o tratamento k . Essa abordagem resulta em uma média ponderada pelo tamanho amostral, conferindo maior influência a estudos com mais participantes. Embora essa forma de agregação possa fornecer estimativas estáveis quando os dados são homogêneos, ela tende a subestimar taxas elevadas provenientes de estudos menores — especialmente quando o tratamento é avaliado em poucos estudos. No caso do sangramento não maior, o único estudo que avalia a Edoxabana relatou uma taxa particularmente elevada de eventos e, na ausência de outros estudos que atenuem esse valor, a estimativa empírica permaneceu inflacionada. Já nos desfechos de recorrência e sangramento maior, embora a Edoxabana também tenha sido avaliada por apenas um estudo, as proporções

observadas foram mais próximas das dos demais tratamentos, e os dados apresentaram maior homogeneidade e menor frequência de eventos. Esses fatores reduziram a influência de possíveis distorções causadas pela ponderação amostral.

Na meta-análise em rede, por outro lado, esse tipo de distorção é atenuado, pois o modelo atribui o mesmo peso a todos os estudos, independentemente de seu tamanho amostral. Além disso, a análise inferencial incorpora a incerteza das estimativas e utiliza comparações diretas e indiretas entre os tratamentos por meio da estrutura da rede. Com isso, mesmo que a Edoxabana tenha sido avaliada por um único estudo, o modelo reconhece a limitação da evidência disponível e distribui suas probabilidades de ranqueamento de forma mais conservadora. Assim, ao contrário da análise descritiva, que trata a taxa empírica observada como definitiva, a análise inferencial pondera a escassez de dados e a variabilidade entre os efeitos, resultando em classificações mais conservadoras e menos suscetíveis a conclusões precipitadas.

Capítulo 5

Conclusão e discussão

Este trabalho apresentou a aplicação da meta-análise em rede sob a perspectiva Bayesiana, demonstrando sua utilidade na comparação simultânea de múltiplas intervenções terapêuticas com base em evidências diretas e indiretas. Através de uma modelagem hierárquica e uso de métodos MCMC, foi possível integrar informações de seis ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia e segurança de quatro anticoagulantes — Dalteparina, Apixabana, Rivaroxabana e Edoxabana — no tratamento da tromboembolia venosa associada ao câncer.

No desfecho de eficácia, representado pela recorrência de tromboembolismo venoso, a Apixabana destacou-se frequentemente como a alternativa mais promissora, seguida por Rivaroxabana. Em contrapartida, Dalteparina e Edoxabana apresentaram desempenho inferior nesse aspecto.

No que se refere à segurança, observou-se variação de desempenho entre os anticoagulantes a depender do tipo de sangramento avaliado. Para sangramentos maiores, Apixabana e Dalteparina apresentaram os perfis mais favoráveis, enquanto Edoxabana foi associada ao pior desempenho. Já em relação aos sangramentos não maiores clinicamente relevantes, Dalteparina demonstrou mais clara superioridade, com elevada consistência entre as análises, ao passo que Rivaroxabana apresentou maior risco relativo.

Apesar da ausência de evidência estatística robusta para afirmações definitivas, observa-se uma tendência de que a Dalteparina, anticoagulante tradicionalmente utilizado como padrão no tratamento de CAVTE, apresente melhor desempenho em desfechos de menor gravidade, como o sangramento não maior clinicamente relevante. À medida que a gravidade dos desfechos aumenta — como no caso do sangramento maior e da recorrência de tromboembolismo venoso — a eficácia relativa da Dalteparina parece diminuir, sugerindo

que sua efetividade pode ser mais restrita a contextos clínicos menos severos.

De modo geral, os resultados obtidos demonstram a capacidade da meta-análise em rede de integrar evidências diretas e indiretas, oferecendo uma síntese robusta e comparativa dos tratamentos disponíveis. Essas informações são particularmente úteis para subsidiar decisões clínicas em contextos sensíveis à eficácia e aos riscos hemorrágicos, permitindo uma escolha terapêutica mais individualizada e baseada em evidências quantitativas.

Entretanto, é importante reconhecer as limitações do presente estudo. O número de experimentos incluídos ainda é reduzido, e algumas amostras apresentam tamanho limitado, o que gera incerteza nas estimativas e compromete o poder estatístico para detectar diferenças sutis entre os tratamentos. Essa limitação, por vezes, impediu a obtenção de evidências suficientemente robustas para afirmar, de maneira conclusiva, a superioridade de um tratamento em relação aos demais. Diante disso, a escolha terapêutica deve ser pautada não apenas nas estimativas obtidas, mas também em fatores individuais, como o perfil de risco do paciente, a presença de comorbidades e os potenciais efeitos adversos associados a cada medicamento.

Finalmente, este estudo destaca a importância de estudos futuros com amostras maiores e melhor balanceamento metodológico entre os grupos, de modo a reforçar a confiabilidade das evidências e ampliar a aplicabilidade clínica dos achados apresentados.

Referências Bibliográficas

- Agnelli, G., Becattini, C., Meyer, G., Muñoz, A., Huisman, M. V., Connors, J. M., Cohen, A., Bauersachs, R., Brenner, B., Torbicki, A., Sueiro, M. R., Lambert, C., Gussoni, G., Campanini, M., Fontanella, A., Vescovo, G. e Verso, M. (2020). Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer: The Caravaggio study. *New England Journal of Medicine*, **382**(17), 1599–1607. Epub 2020 Mar 29, PMID: 32223112.
- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T. e Rothstein, H. R. (2010). *Introduction to Meta-Analysis*. John Wiley & Sons, Chichester, UK.
- Brandão, G., Rodrigues, C., Junqueira, D. e Sobreira, M. (2020). Anticoagulantes orais diretos (DOACs) para pacientes com tromboembolismo venoso associado ao câncer: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. PROSPERO, Registro CRD42020151993.
- Brandão, G. M. S., Malgor, R. D., Vieceli, T., Candido, R. C. F., Inacio, J. F. S., Rodrigues, C. G., Malgor, E. A. e Sobreira, M. L. (2022). A network meta-analysis of direct factor Xa inhibitors for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *Vascular*, **30**(1), 130–145.
- Cipriani, A., Higgins, J. P. T., Geddes, J. R. e Salanti, G. (2013). Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, **159**(2), 130–137.
- DerSimonian, R. e Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, **7**(3), 177–188.
- Dias, S., Ades, A. E., Welton, N. J., Jansen, J. P. e Sutton, A. J. (2018). *Network Meta-Analysis for Decision-Making*. John Wiley & Sons Ltd.

- Flegal, K. M., Kit, B. K., Orpana, H. e Graubard, B. I. (2013). Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, **309**(1), 71–82.
- Garcia, C. L., de Abreu, L. C., Ramos, J. L. S., de Castro, C. F. D., Smiderle, F. R. N., dos Santos, J. A. e Bezerra, I. M. P. (2019). Influence of burnout on patient safety: Systematic review and meta-analysis. *Medicina*, **55**(9), 553.
- Gelfand, A. E. e Smith, A. F. M. (1990). Sampling-based approaches to calculating marginal densities. *Journal of the American Statistical Association*, **85**(410), 398–409.
- Geman, S. e Geman, D. (1984). Stochastic relaxation, gibbs distributions, and the bayesian restoration of images. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, **PAMI-6**(6), 721–741.
- Harrer, M., Cuijpers, P. e Furukawa, T. A. (2021). *Doing Meta-Analysis with R: A Hands-On Guide*. Chapman and Hall/CRC.
- Hastings, W. K. (1970). Monte carlo sampling methods using markov chains and their applications. *Biometrika*, **57**(1), 97–109.
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J. e Welch, V. A. (2023). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane.
- INCA (2019). Tratamento do tromboembolismo venoso em pacientes com câncer: atualização quanto ao papel dos anticoagulantes orais diretos nesse cenário. *Revista Brasileira de Cancerologia*, **65**(3), e-011245.
- Kim, J. H., Yoo, C., Seo, S., Jeong, J. H., Ryoo, B. Y., Kim, K. P., Lee, J. B., Lee, K. W., Kim, J. W., Kim, I. H., Kang, M., Ryu, H., Cheon, J. e Park, S. R. (2022). A phase II study to compare the safety and efficacy of direct oral anticoagulants versus subcutaneous dalteparin for cancer-associated venous thromboembolism in patients with advanced upper gastrointestinal, hepatobiliary and pancreatic cancer: The PRIORITY study. *Cancers (Basel)*, **14**(3), 559. PMID: 35158827, PMCID: PMC8833795.
- Lu, G. e Ades, A. E. (2006). Assessing evidence inconsistency in mixed treatment comparisons. *Journal of the American Statistical Association*, **101**(474), 447–459.

- Lumley, T. (2002). Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, **21**(16), 2313–2324.
- Mancuso, A. C. B. (2010). *Métodos Bayesianos em Metanálise*. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Matemática, Departamento de Estatística.
- McBane, R. D., Wysokinski, W. E., Le-Rademacher, J. G. *et al.* (2020). Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **18**, 411–421.
- Pissini, C. F. (2006). *Aplicações em Meta-análise sob um enfoque Bayesiano usando dados médicos*. Dissertação (mestrado), Universidade Federal de São Carlos, Departamento de Estatística, São Carlos. Orientador: Achcar, J. A.
- Planquette, B., Bertoletti, L., Charles-Nelson, A., Laporte, S., Grange, C., Mahé, I., Pernod, G., Elias, A., Couturaud, F., Falvo, N., Sevestre, M. A., Ray, V., Burnod, A., Brebion, N., Roy, P. M., Timar-David, M., Aquilanti, S., Constans, J., Bura-Rivière, A., Brisot, D., Chatellier, G., Sanchez, O., Meyer, G., Girard, P. e Mismetti, P. (2022). Rivaroxaban vs dalteparin in cancer-associated thromboembolism: A randomized trial: The CASTA DIVA study. *Chest*, **161**(3), 781–790. Epub 2021 Oct 8, PMID: 34627853.
- Plummer, M. (2021a). *Just Another Gibbs Sampler (JAGS)*. Software for Bayesian Graphical Models Using MCMC.
- Plummer, M. (2021b). *RJAGS: Bayesian Graphical Models using MCMC*. R package version 4-10.
- R Core Team (2019). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Raskob, G. E., van Es, N., Verhamme, P., Carrier, M., Di Nisio, M., Garcia, D., Grosso, M. A., Kakkar, A. K., Kovacs, M. J., Mercuri, M. F., Meyer, G., Segers, A., Shi, M., Wang, T. F., Yeo, E., Zhang, G., Zwicker, J. I., Weitz, J. I. e Büller, H. R. (2018). Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: The Hokusai VTE Cancer study. *New England Journal of Medicine*, **378**(7), 615–624. Epub 2017 Dec 12, PMID: 29231094.
- Salanti, G., Higgins, J. P. T., Ades, A. E. e Ioannidis, J. P. A. (2008). Evaluation of networks of randomized trials. *Statistical Methods in Medical Research*, **17**(3), 279–301.

- Santiváñez-Acosta, R., Tapia-López, E. N. e Santero, M. (2020). Music therapy in pain and anxiety management during labor: A systematic review and meta-analysis. *Medicina*, **56**(10), 526.
- Turner, R. M., Davey, J., Clarke, M. J., Thompson, S. G. e Higgins, J. P. T. (2012). Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in bayesian meta-analysis. *Statistics in Medicine*, **31**(8), 984–998.
- Van Valkenhoef, G., Lu, G., de Brock, B., Hillege, H., Ades, A. E. e Welton, N. J. (2012). Automating network meta-analysis. *Research Synthesis Methods*, **3**, 285–299. Published online 4 July 2012.
- Van Valkenhoef, G., Dias, S., Ades, A. E. e Welton, N. J. (2016). Automated generation of node-splitting models for assessment of inconsistency in network meta-analysis. *Research Synthesis Methods*, **7**, 80–93. Published online 13 October 2015.
- Van Valkenhoef, G., Kuiper, J. e Streit, S. (2020). *gemtc: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods*. R package version 0.8-2.
- Young, A. M., Marshall, A., Thirlwall, J. *et al.* (2018). Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2017–2023.

Apêndice A

Resultados gráficos da análise Bayesiana

Este apêndice reúne os gráficos utilizados para diagnosticar a convergência das cadeias MCMC geradas no ajuste do modelo hierárquico Bayesiano de efeitos aleatórios para os três desfechos avaliados: recorrência de tromboembolia venosa, sangramento maior e sangramento não maior clinicamente relevante.

São apresentados os gráficos de traço completos, os gráficos de traço restritos às 100 primeiras iterações e os gráficos de autocorrelação para os parâmetros de interesse ($d_{1,2}$, $d_{1,3}$, $d_{1,4}$ e σ). Esses elementos permitem avaliar se as cadeias atingiram o regime estacionário, se exploram adequadamente o espaço paramétrico e se há independência entre as amostras sucessivas — aspectos fundamentais para a validade da inferência Bayesiana.

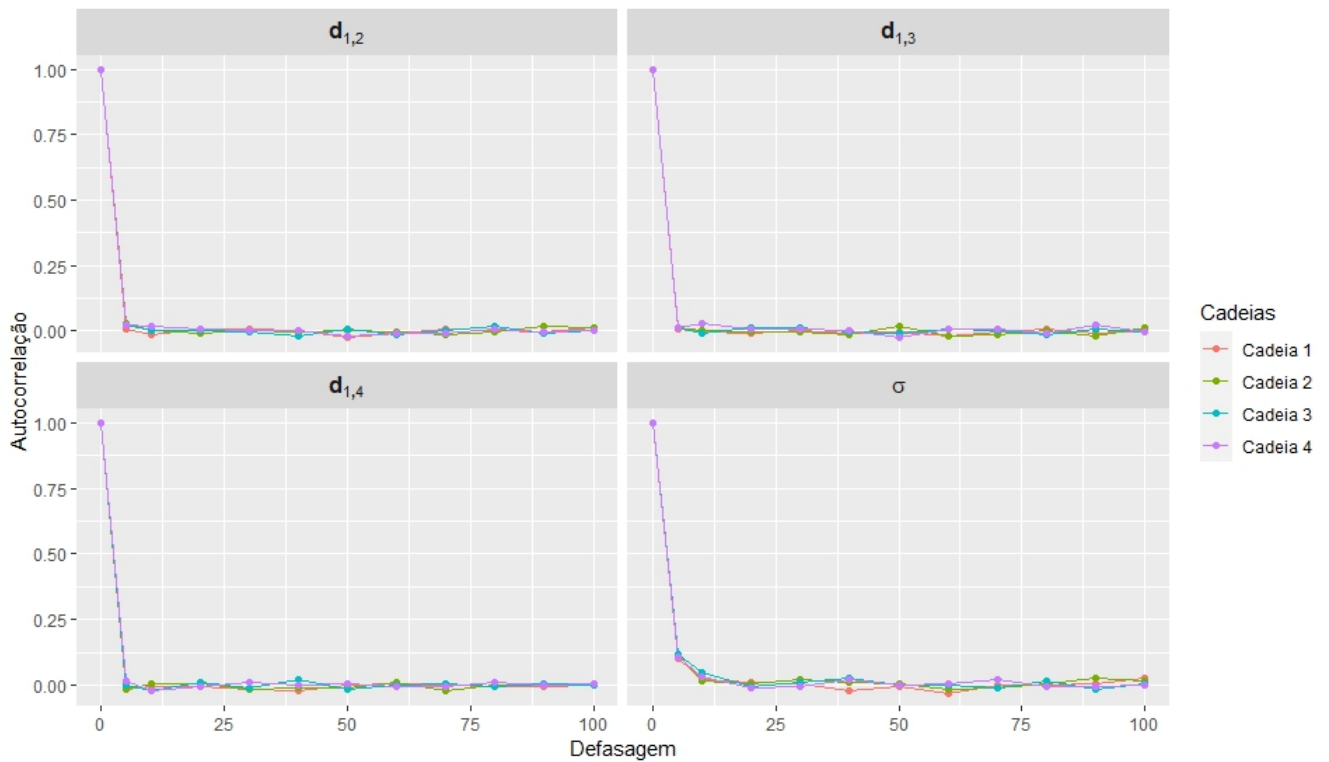


Figura A.1: Gráficos de autocorrelação das cadeias para os parâmetros $d_{1,2}$, $d_{1,3}$, $d_{1,4}$ e σ no desfecho de recorrência de tromboembolia venosa. As estimativas foram obtidas após *thinning* de 10 e descarte de 500 iterações iniciais como *burn-in*. A rápida queda da autocorrelação para valores próximos de zero indica boa mistura e independência entre as amostras sucessivas.

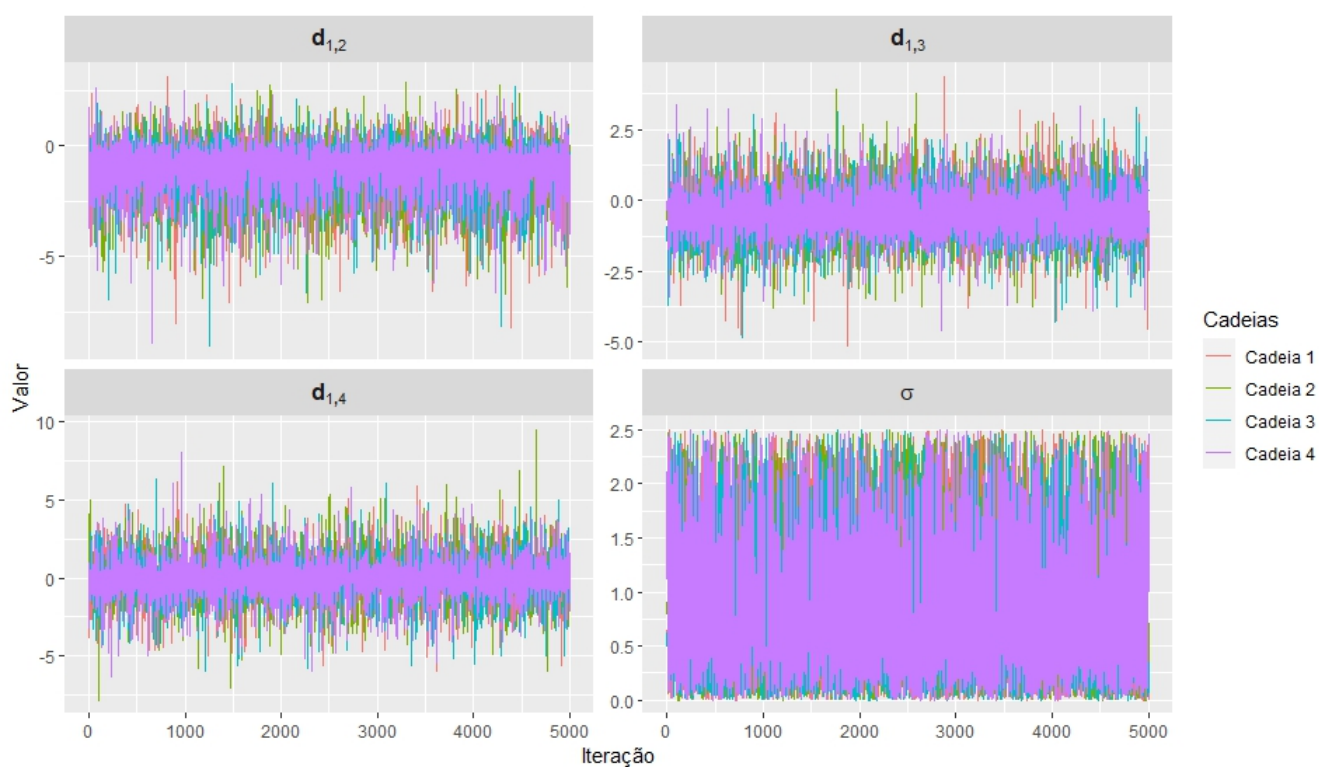


Figura A.2: Gráfico de traço das 10.000 iterações por cadeia no desfecho de recorrência de tromboembolia venosa, obtidas após *thinning* de 10 e descarte das 500 primeiras iterações como *burn-in*. As cadeias apresentam bom comportamento, com sobreposição entre elas, ausência de tendências sistemáticas e adequada exploração do espaço paramétrico.

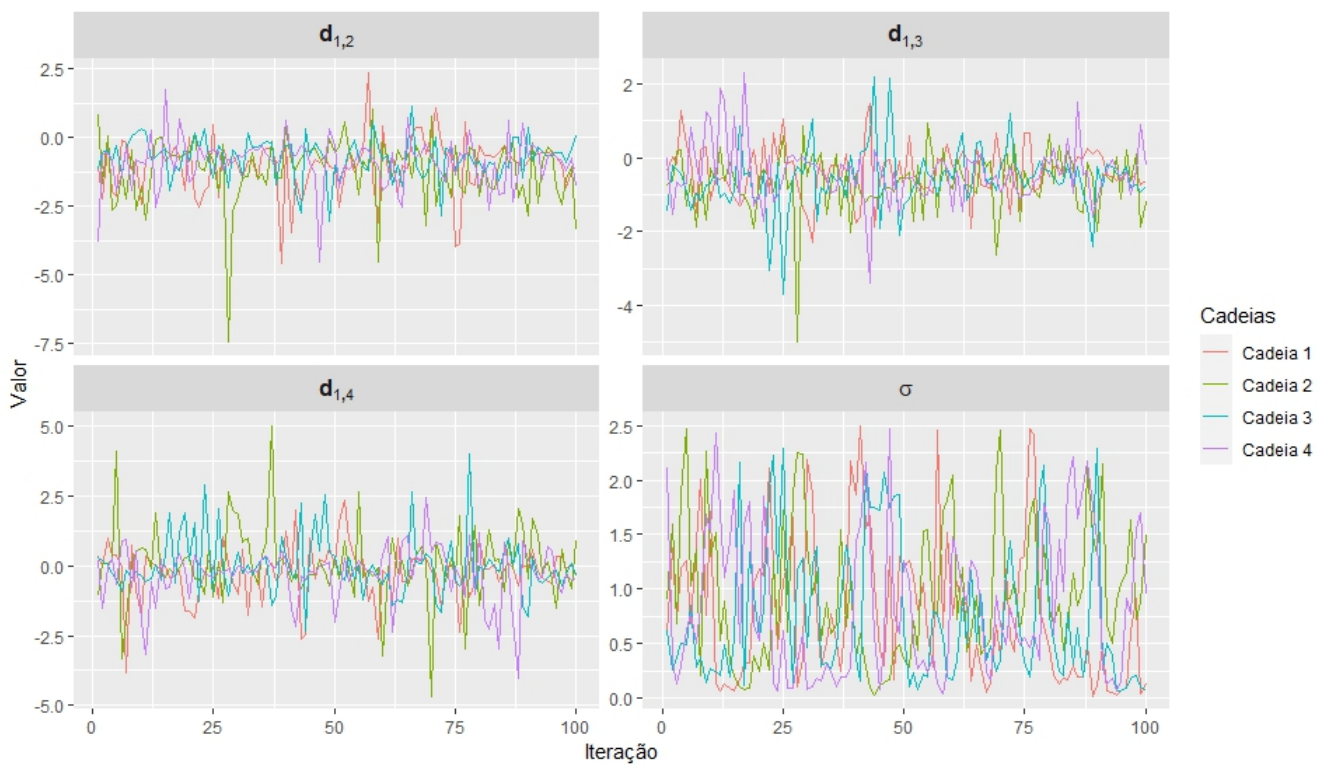


Figura A.3: Gráfico de traço das 100 primeiras iterações no desfecho de recorrência de tromboembolia venosa, após o *burn-in* e aplicação do *thinning*, permitindo avaliar a estabilização inicial das cadeias. Observa-se rápida estabilização e convergência das cadeias ao regime estacionário.

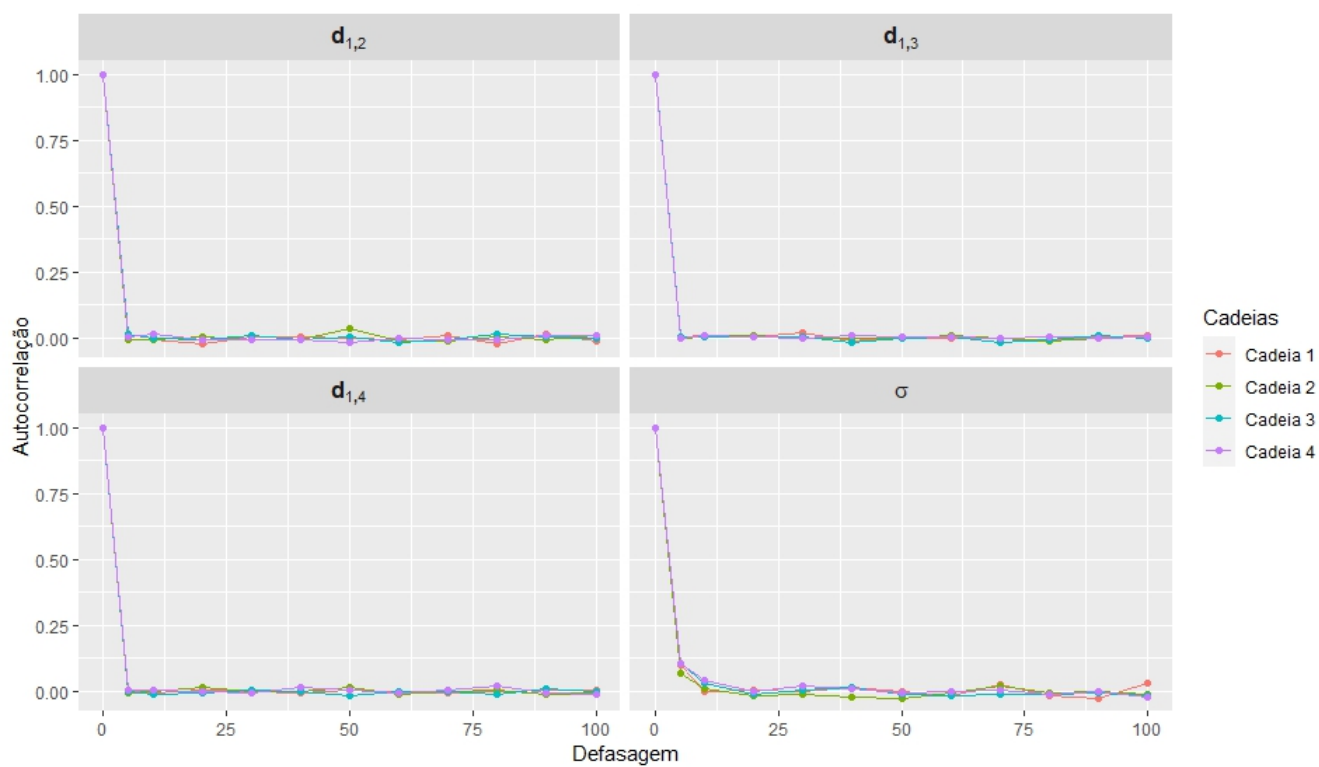


Figura A.4: Gráficos de autocorrelação das cadeias para os parâmetros $d_{1,2}$, $d_{1,3}$, $d_{1,4}$ e σ no desfecho de sangramento maior. Resultados obtidos após *thinning* de 10 e descarte de 500 iterações iniciais como *burn-in*. A rápida queda da autocorrelação para valores próximos de zero indica boa mistura e independência entre as amostras sucessivas.

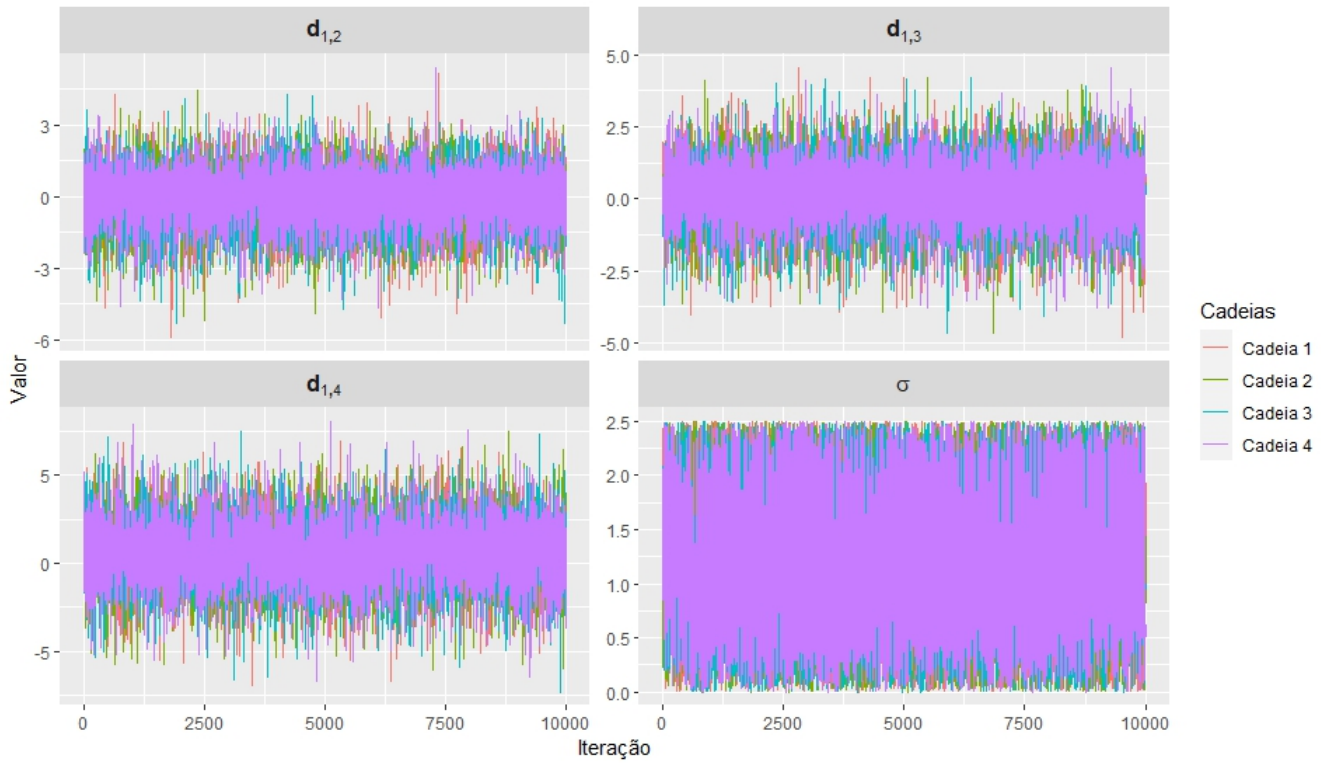


Figura A.5: Gráfico de traço das 10.000 iterações por cadeia no desfecho de sangramento maior, obtidas após *thinning* de 10 e descarte das 500 primeiras iterações como *burn-in*. As cadeias apresentam bom comportamento, com sobreposição entre elas, ausência de tendências sistemáticas e adequada exploração do espaço paramétrico.

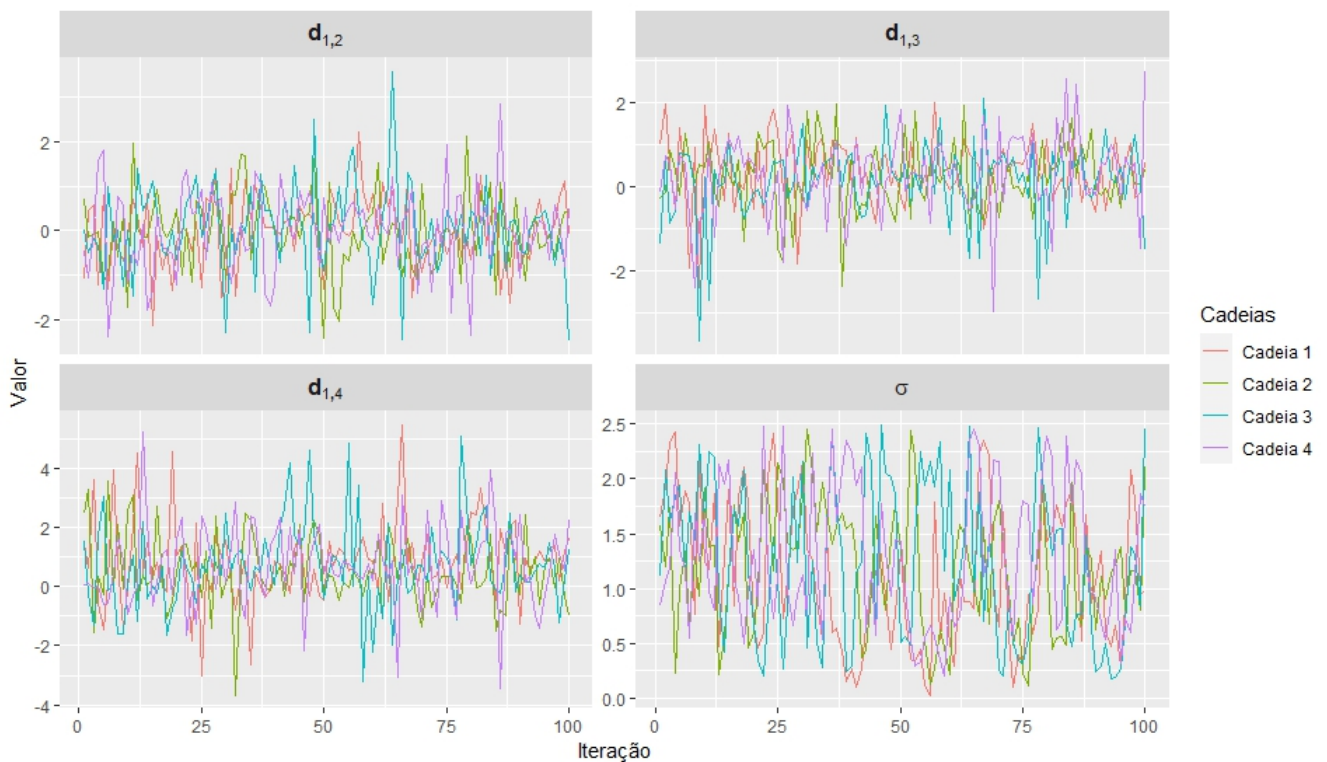


Figura A.6: Gráfico de traço das 100 primeiras iterações no desfecho de sangramento maior, após *burn-in* e *thinning*. Observa-se rápida estabilização e convergência das cadeias ao regime estacionário.

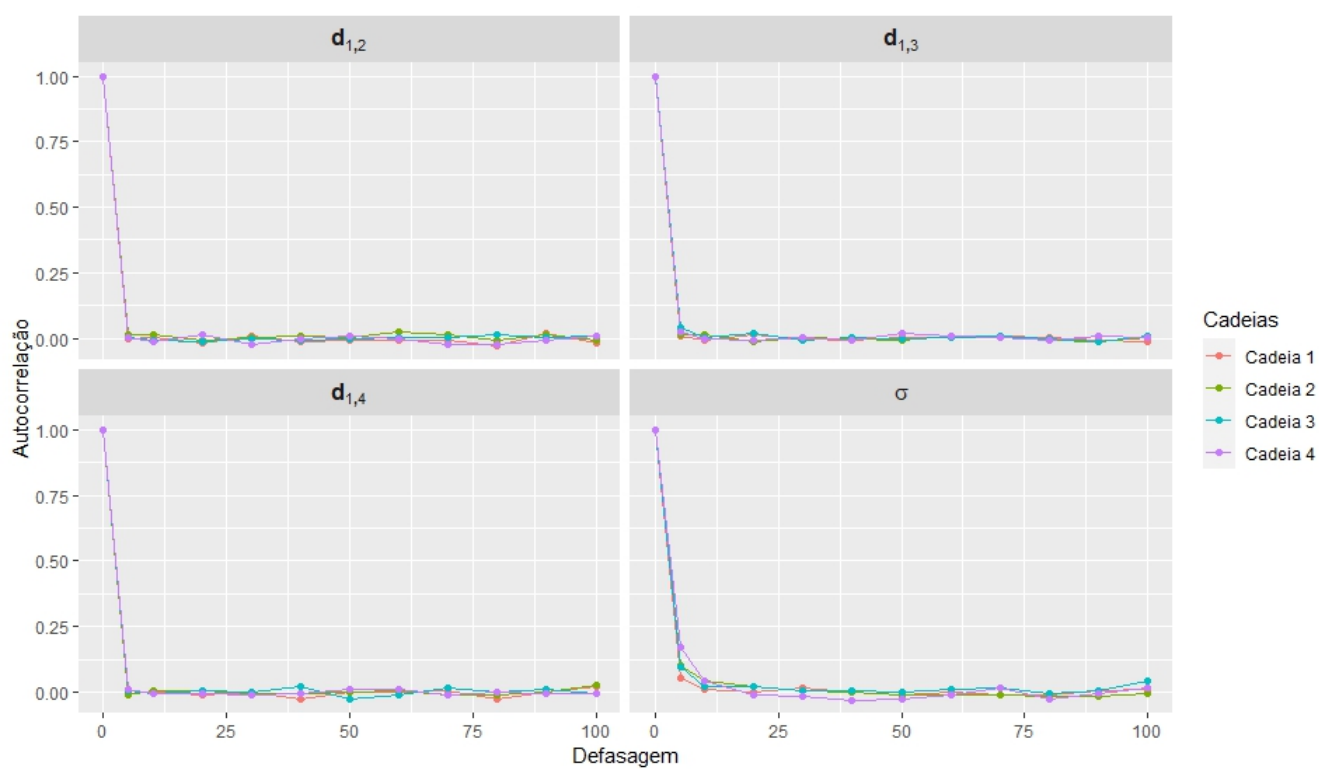


Figura A.7: Gráficos de autocorrelação das cadeias para os parâmetros $d_{1,2}$, $d_{1,3}$, $d_{1,4}$ e σ no desfecho de sangramento não maior clinicamente relevante. As estimativas foram obtidas após *thinning* de 10 e descarte de 500 iterações iniciais como *burn-in*. A rápida queda da autocorrelação para valores próximos de zero indica boa mistura e independência entre as amostras sucessivas.

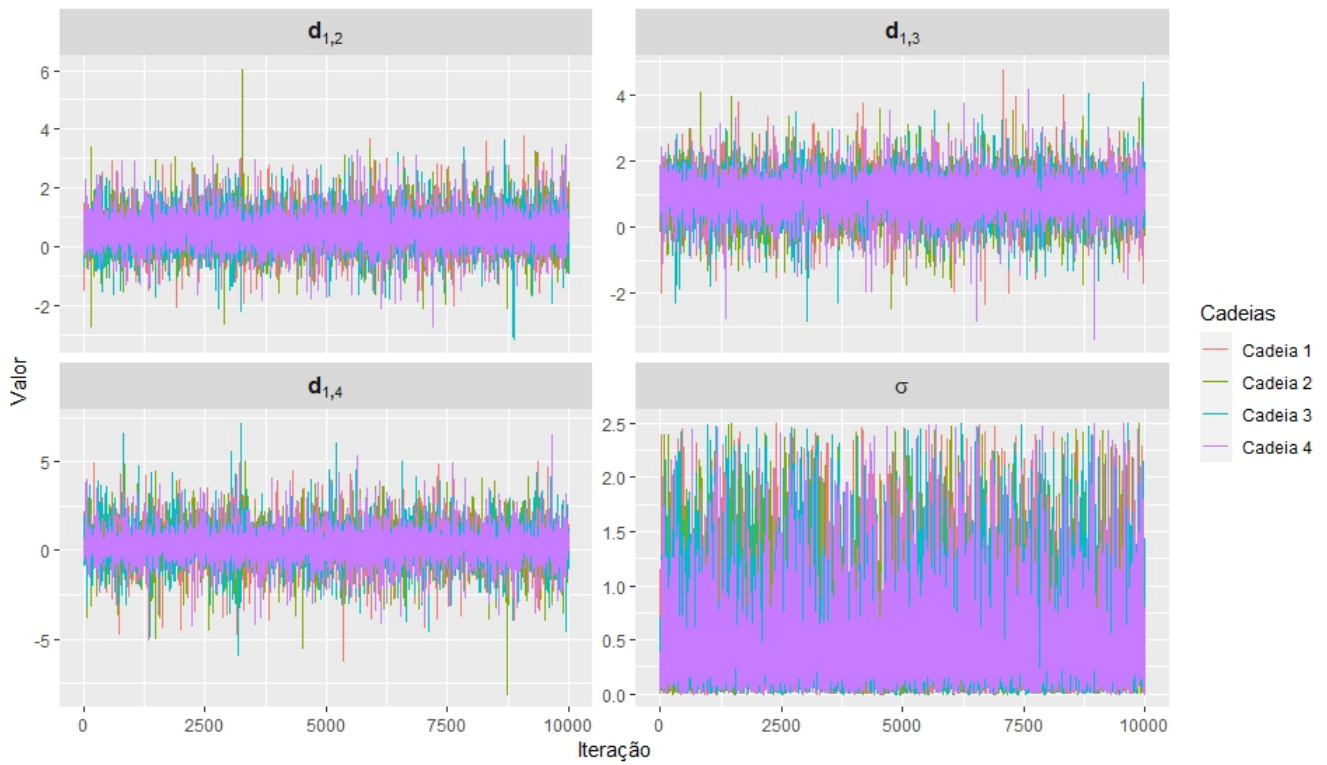


Figura A.8: Gráfico de traço das 10.000 iterações por cadeia no desfecho de sangramento não maior clinicamente relevante, obtidas após *thinning* de 10 e descarte das 500 primeiras iterações como *burn-in*. As cadeias apresentam bom comportamento, com sobreposição entre elas, ausência de tendências sistemáticas e adequada exploração do espaço paramétrico.

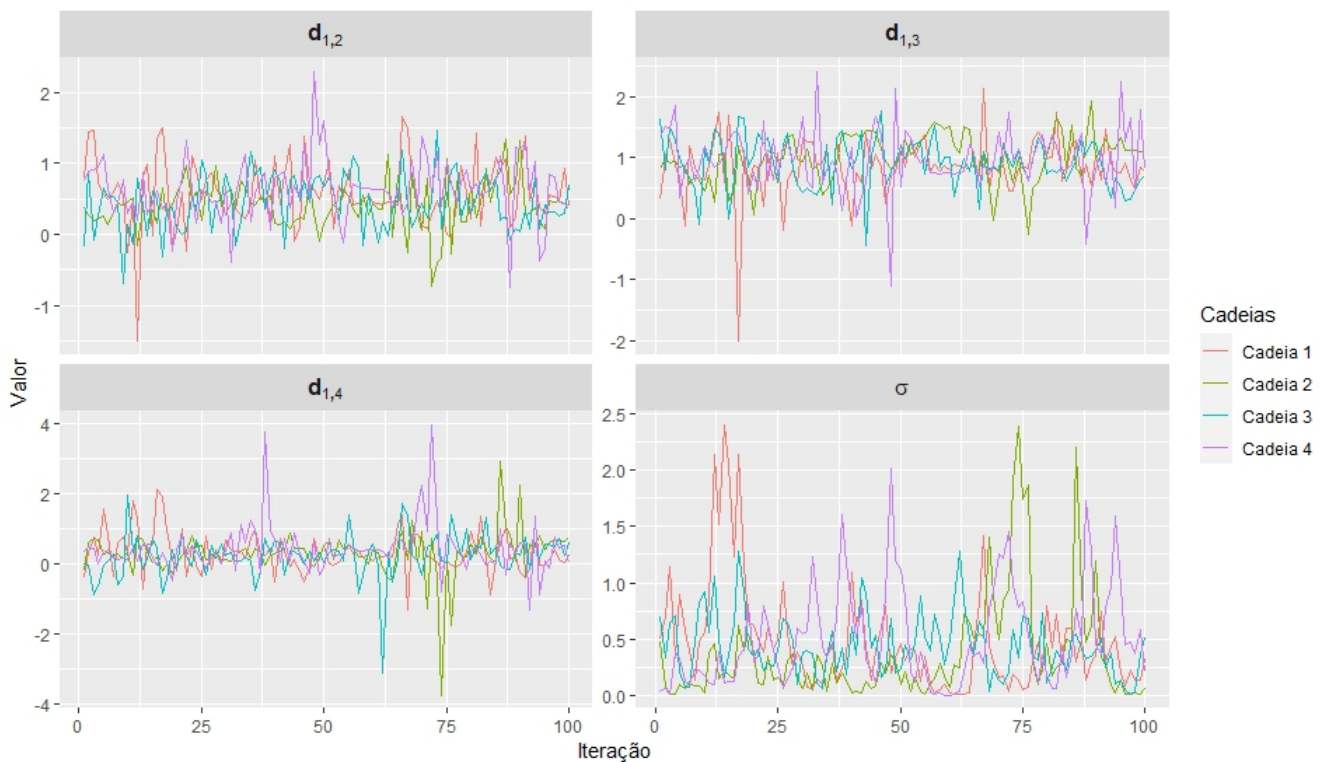


Figura A.9: Gráfico de traço das 100 primeiras iterações no desfecho de sangramento não maior clinicamente relevante, após *burn-in* e *thinning*. Observa-se rápida estabilização e convergência das cadeias ao regime estacionário.

Apêndice B

Código utilizado na análise Bayesiana

Neste apêndice são apresentados os códigos utilizados para realizar a meta-análise em rede na comparação dos anticoagulantes quanto aos desfechos de interesse. A implementação foi feita na linguagem *R* com o uso do pacote *gemtc*, que oferece uma estrutura completa para definição do modelo hierárquico Bayesiano, execução das cadeias MCMC e extração dos resultados.

O código inclui as etapas de importação e formatação dos dados, especificação do modelo de consistência com efeitos aleatórios, inicialização das cadeias com sementes específicas, execução do algoritmo MCMC, cálculo dos intervalos de credibilidade e estimativas dos efeitos relativos, construção dos gráficos de floresta, bem como a geração do *rankograma* e dos valores de SUCRA. O mesmo fluxo pode ser repetido para cada um dos três desfechos analisados, bastando alterar o conjunto de dados na etapa de importação.

Importando e formatando os dados

```
# Carregar os dados
dados <- read.csv("C:\\Users\\ferna\\Downloads\\Recorrenca_csv.csv")
#dados <- read.csv("C:\\Users\\ferna\\Downloads\\Sangramento_Maior_csv.csv")
#dados <- read.csv("C:\\Users\\ferna\\Downloads\\Sangramento_NAO_Maior_csv.csv")

# Formatar dados
dados = dados[, -5]
colnames(dados) <- c("study", "treatment", "responders", "sampleSize")
```

```

# Definir os tratamentos
treatments <- data.frame(
  id = c(1, 2, 3, 4),
  description = c("Dalteparina", "Apixabana", "Rivaroxabana", "Edoxabana")
)

# Criar o objeto mtc.network
network <- mtc.network(
  data.ab = dados,
  treatments = treatments,
  description = "Meta-análise em rede na comparação de anticoagulantes"
)

```

Avaliando a coerência via *node-splitting*

```

# Criação do modelo consistente
model <- mtc.model(
  network,
  type = "consistency",
  factor = 2.5,
  n.chain = 4,
  likelihood = "binom",
  link = "logit",
  linearModel = "random",
  om.scale = 2.5,
  hy.prior = mtc.hy.prior("std.dev", "dunif", 0, 2.5),
  re.prior.sd = 15 * 2.5
)

# Executar a análise de nós divididos (node-splitting)
splits <- mtc.nodesplit.comparisons(network)
split.models <- mtc.nodesplit(network, splits)
summary(split.models)

```

Avaliando a heterogeneidade

```
# Função pronta: Executa a análise de heterogeneidade e inconsistência
anohe_result <- mtc.anohe(network,
                          likelihood = "binom",
                          link = "logit",
                          linearModel = "random",
                          hy.prior = mtc.hy.prior("std.dev", "dunif", 0, 2.5),
                          n.adapt = 500,
                          n.iter = 100000,
                          thin = 10)

# Visualiza o resumo dos resultados
summary_anohe <- summary(anohe_result)
print(summary_anohe)

# Estima modelo de efeitos fixos e aleatórios e compara DIC
set.seed(42)
seeds <- sample.int(1e5, size = 4)

# Modelo fixo
model_fixed <- mtc.model(
  network,
  type = "consistency",
  likelihood = "binom",
  link = "logit",
  linearModel = "fixed"
)

model_fixed$inits <- lapply(1:4, function(chain) {
  list(.RNG.name = "base::Mersenne-Twister", .RNG.seed = seeds[chain])
})
```

```

results_fixed <- mtc.run(model_fixed, n.adapt = 500, n.iter = 100000, thin = 10)

# Modelo aleatório
model_random <- mtc.model(
  network,
  type = "consistency",
  likelihood = "binom",
  link = "logit",
  linearModel = "random",
  hy.prior = mtc.hy.prior("std.dev", "dunif", 0, 2.5),
  re.prior.sd = 15 * 2.5
)
model_random$inits <- lapply(1:4, function(chain) {
  list(.RNG.name = "base::Mersenne-Twister", .RNG.seed = seeds[chain])
})
results_random <- mtc.run(model_random, n.adapt = 500, n.iter = 100000, thin = 10)

summary(results_random)
summary(results_fixed)

```

Definindo e executando o modelo

```

# Definir o modelo
model <- mtc.model(
  network,
  type = "consistency",
  factor = 2.5,
  n.chain = 4,
  likelihood = "binom",
  link = "logit",
  linearModel = "random",
  om.scale = 2.5,
  hy.prior = mtc.hy.prior("std.dev", "dunif", 0, 2.5),

```

```

    re.prior.sd = 15 * 2.5
  )

# Gerar uma semente para cada cadeia
set.seed(42)
seeds <- sample.int(1e5, size = 4)

# Definir as inicializações para cada cadeia com as sementes específicas
model$inits <- lapply(1:4, function(chain) {
  list(.RNG.name = "base::Mersenne-Twister", .RNG.seed = seeds[chain])
})

# Executar o modelo MCMC
results <- mtc.run(
  model,
  n.adapt = 500,
  n.iter = 100000,
  thin = 10
)

```

Gráfico de floresta

```

# Função para combinar amostras MCMC
combine_samples <- function(param) {
  do.call(c, lapply(results$samples, function(x) as.mcmc(x[, param])))
}

# Função para calcular intervalos de confiança
calculate_cis <- function(samples, levels = c(0.90, 0.95)) {
  lapply(samples, function(sample) {
    sapply(levels, function(level) {
      quantile(sample, probs = c((1 - level) / 2, 0.5, 1 - (1 - level) / 2))
    }, simplify = FALSE)
  })
}

```

```

})
}

# Combinar amostras e calcular intervalos de confiança
param <- c("d.1.2", "d.1.3", "d.1.4")
samples <- lapply(param, combine_samples)
cis <- calculate_cis(samples)

# Calcular comparações indiretas e seus intervalos
indirect_samples <- list(
  "d.2.3" = samples[[2]] - samples[[1]],
  "d.2.4" = samples[[3]] - samples[[1]],
  "d.3.4" = samples[[3]] - samples[[2]]
)
indirect_cis <- calculate_cis(indirect_samples)

# Função para criar dados do gráfico de floresta
create_df_forest <- function(cis, indirect_cis, level_index) {
  data.frame(
    id = c(
      "Dalteparina - Apixabana",
      "Dalteparina - Rivaroxabana",
      "Dalteparina - Edoxabana",
      "Apixabana - Rivaroxabana",
      "Apixabana - Edoxabana",
      "Rivaroxabana - Edoxabana"
    ),
    pe = c(sapply(cis, function(x) x[[level_index]][2]),
            sapply(indirect_cis, function(x) x[[level_index]][2])),
    ci.l = c(sapply(cis, function(x) x[[level_index]][1]),
              sapply(indirect_cis, function(x) x[[level_index]][1])),
    ci.u = c(sapply(cis, function(x) x[[level_index]][3]),
              sapply(indirect_cis, function(x) x[[level_index]][3]))
  )
}

```

```

)
}

# Definir os dados para os gráficos de floresta
df_forest_90 <- create_df_forest(cis, indirect_cis, level_index = 1)

# Encontrar os limites do eixo x
x_limits <- range(
  c(df_forest_90$ci.l, df_forest_90$ci.u,
    df_forest_95$ci.l, df_forest_95$ci.u)
)

# Função de plotagem
plot_forest <- function(data, y_label, x_limits) {
  ggplot(data, aes(x = reorder(id, pe), y = pe)) +
    geom_point() +
    geom_errorbar(aes(ymin = ci.l, ymax = ci.u), width = 0.2) +
    geom_hline(yintercept = 0, linetype = "dashed", color = "red") +
    labs(x = "Comparação", y = y_label) +
    coord_flip() +
    scale_y_continuous(limits = x_limits)
}

# Plotar os gráficos
plot_forest(df_forest_90, "Razão de Chances Logarítmica (90% CrI)", x_limits)

```

Rankograma e SUCRA

```

# Calcular as probabilidades de ranking
rank_probs <- rank.probability(results, preferredDirection = -1)

# Converter a matriz de probabilidades em formato longo diretamente
df_rank <- as.data.frame(unclass(rank_probs)) %>%

```

```
pivot_longer(  
  cols = everything(),  
  names_to = "Rank",  
  values_to = "Probabilidade"  
) %>%  
mutate(  
  Tratamento = factor(rep(c("Dalteparina","Apixabana","Rivaroxabana","Edoxabana"),  
    each = ncol(rank_probs)),  
  levels = c("Dalteparina", "Apixabana", "Rivaroxabana", "Edoxabana")),  
  Rank = gsub("V", "Rank ", Rank)  
)  
  
# Gerar o rankograma  
ggplot(df_rank,  
  aes(x = Rank, y = Probabilidade, fill = Tratamento)) +  
  geom_bar(stat = "identity", position = "dodge") +  
  scale_fill_manual(values = c("lightgreen","lightpink","thistle","lightblue")) +  
  labs(title = "", x = "Rank", y = "Probabilidade")  
  
# SUCRA  
print(sucra(rank_probs))  
print(rank.quantiles(rank_probs))
```