



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

Beatriz Silva Silveira

**Caracterização de revisões sistemáticas conclusivas e inconclusivas : um
estudo meta-epidemiológico**

Salvador - BA

2021



Beatriz Silva Silveira

Caracterização de revisões sistemáticas conclusivas e inconclusivas : um estudo meta-epidemiológico

Trabalho de conclusão de curso apresentado à banca examinadora como requisito para aprovação parcial no 4º ano do curso de Graduação de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Orientação: Diego Ribeiro Rabelo.

Salvador – BA

2021

Dedico esse trabalho a minha família e a
tia Denise (in memoriam).

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me conduzido até aqui e por ter me permitido viver tanto nesse tempo. Em seguida, a meus pais, por quem eu me tornei, e por todo apoio nos meus projetos, que também se tornaram deles. A meu irmão, por sempre me fazer sorrir com os melhores comentários ou gravando vídeos para mim. A Daniel, por ter me suportado nos dias mais difíceis, me ajudando a lidar com eles, e por ter genuinamente se alegrado por mim nos melhores dias. A minha família, que sempre esteve na torcida por mim. A Tia Mari e família, por ser uma segunda mãe pra mim, uma segunda casa. A Aissa e Isadhora por não me deixarem desistir quando era tudo que eu queria, e por fazerem parte de minha vida de uma maneira tão especial. A meus amigos de curso, em especial meu grupo da T10 (Ana, Amanda, Lai, Nani), com quem partilhei as vitórias e derrotas, e que sempre estiveram lá para me ajudar. Aos agregados, Bia, Juli, Mavi, por tornarem meus dias mais incríveis. A minha amiga Tai, por sempre me lembrar das coisas boas do mundo, e ser uma imagem de justiça. A LAEPH, por me acolher em 2018 de forma tão especial, e me permitir contribuir com o crescimento de pessoas tão incríveis. A Gabriela, por ser uma dessas pessoas, que tornou tudo tão leve nos processos da vida, e me ensinou tanto ao longo do caminho. A minhas amigas de Itabuna, Nanda, Gi, Ti, Manu, com as quais eu sempre podia contar para qualquer coisa, não importasse o intervalo entre nossas conversas. A Isabela, minha amiga há 20 anos, por se fazer sempre presente, não importa a distância. Essa vitória é de todos esses também. Por fim, agradeço a meu professor de metodologia da pesquisa, Diego Rabelo, por ter me apresentado o mundo incrível da metaciência, e por ter me ajudado na trilha desse caminho.

RESUMO

Introdução: As revisões sistemáticas são um método de síntese de conhecimento com alto nível de evidência que está em ascensão, porém diversos fatores podem influenciar na sua confiabilidade. Dentre eles, estão variáveis relacionadas a integridade científica, que estão presentes tanto em revisões inconclusivas como conclusivas, nas quais é esperado um crescimento proporcional em suas frequências. Entretanto, o que se observa é um aumento em resultados inúteis e falsos positivos, às custas, muitas vezes, da integridade científica. **Objetivo:** Contribuir para a caracterização de revisões sistemáticas publicadas em periódico de grande relevância à luz do tipo de conclusão (conclusiva ou inconclusiva). **Metodologia:** Estudo descritivo observacional meta-epidemiológico, onde foram coletadas as revisões sistemáticas publicadas entre 2016 e 2019 em uma revista internacional de grande impacto e foram avaliadas as prevalências de variáveis relacionadas a caracterização, à luz do tipo de conclusão. A coleta das revisões e dos dados foi realizada em dupla, de forma independente e sua análise foi expressa através de medidas de tendência central e dispersão, ou proporção e intervalo de confiança. **Resultados:** Assim, foi visto que, das 40 revisões encontradas, 5% eram inconclusivas, sendo que sua incidência anual nos anos estudados foi de, respectivamente, 0%, 12,5%, 0% e 7,14%. Com relação à qualidade, 89,5% das revisões conclusivas não registraram protocolo previamente, enquanto nas inconclusivas esse valor foi de 100%. Cerca de dois terços das conclusivas relataram envolvimento com a indústria (68,4%) e alto risco de viés (60,5%) segundo a AMSTAR 2, ao passo que metade das inconclusivas apresentaram ambos fatores. **Conclusão:** Foi visto que as revisões sistemáticas, tanto conclusivas como inconclusivas, publicadas em periódicos de grande relevância podem apresentar altas frequências de fatores indicativos de baixa integridade científica. Além disso, foi observado uma baixa incidência de revisões sistemáticas inconclusivas, possivelmente associada a esses fatores.

Palavras-chave: revisão sistemática, risco de viés, integridade científica, incidência.

ABSTRACT

Introduction: Systematic reviews are a method of synthesis of knowledge with a high level of evidence that is on the rise, but several factors can influence its reliability. Among them, there are variables related to scientific integrity, which are present in both inconclusive and conclusive reviews, in which proportional growth in their frequencies is expected. However, what is observed is an increase in useless and false positive results, often at the expense of scientific integrity. **Objective:** To contribute to the characterization of systematic reviews published in a journal of great relevance in the light of the type of conclusion (conclusive or inconclusive). **Methodology:** A descriptive observational meta-epidemiological study, where systematic reviews published between 2016 and 2019 in an international high-impact journal were collected and the prevalence of variables related to characterization were assessed, in light of the type of conclusion. The gathering of reviews and data was carried out in pairs, independently and their analysis was expressed through measures of central tendency and dispersion, or proportion and confidence interval. **Results:** Thus, it was seen that, of the 40 reviews found, 5% were inconclusive, and their annual incidence in the years studied was 0%, 12.5%, 0% and 7.14%, respectively. Regarding quality, 89.5% of the conclusive reviews had not previously registered a protocol, while in the inconclusive ones, this value was 100%. About two thirds of the conclusive ones reported involvement with the industry (68.4%) and high risk of bias (60.5%) according to AMSTAR 2, while half of the inconclusive ones presented both factors. **Conclusion:** It was seen that systematic reviews, both conclusive and inconclusive, published in journals of great relevance can present high frequencies of factors that indicate low scientific integrity. In addition, a low incidence of inconclusive systematic reviews was observed, possibly associated with these factors.

Keywords: systematic review, risk of bias, scientific integrity, incidence.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVO	10
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	10
2.2	OBJETIVO SECUNDÁRIO	10
3	REVISÃO DE LITERATURA	11
4	METODOLOGIA	13
4.1	DESENHO DO ESTUDO	13
4.2	AMOSTRA DO ESTUDO	13
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO	13
4.4	ESTIMATIVA AMOSTRAL	13
4.5	METODOLOGIA DA COLETA DE DADOS	13
4.6	DADOS EXTRAÍDOS	14
4.7	PLANO DE ANÁLISE DOS DADOS	15
4.8	ASPECTOS ÉTICOS	16
5	RESULTADOS	17
5.1	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS	17
5.2	QUALIDADE DAS REVISÕES	19
6	DISCUSSÃO	20
6.1	LIMITAÇÕES	22
7	CONCLUSÃO	23
	ANEXO A	24
	REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, o número de informações produzidas diariamente está em crescente expansão. De fato, um ex-CEO da Google afirmou que a cada dois dias, é gerado um volume de informação equivalente ao existente até 2003¹. Essa expansão, embora extremamente benéfica, acaba trazendo desafios a diversas áreas, como a prática baseada em evidências, por exceder a capacidade humana de se manter atualizado e dificultar esse processo constante². Para facilitar essa atualização, muitas vezes é necessário realizar uma organização dos dados existentes³. Essa síntese pode ser feita através do levantamento dos estudos relevantes ou análise do estado da arte de determinado tema, sendo assim chamada de revisão de literatura⁴.

Uma das formas de realizar a revisão de literatura é a revisão sistemática (RS), que, visando facilitar o acesso à evidência científica pelos consumidores de ciência⁵, consiste na busca por essa evidência, de forma a sintetizá-la, seguindo um alto padrão metodológico⁶. Esse rigor leva a redução dos erros aleatórios, que acontecem ao acaso, e dos vieses, que são conclusões tendendo ao erro de forma sistemática⁷. Dessa forma, através de uma busca de alta sensibilidade, ou seja, que abrange os estudos de maior influência possível, e da avaliação desses, a revisão sistemática é capaz de responder a uma pergunta específica bem definida⁸, enquanto possibilita uma aplicabilidade mais segura das informações obtidas⁹.

Antes da elaboração de uma RS, deve-se levar em conta que resultados de estudos com alta qualidade dificilmente são alterados com pesquisas posteriores¹⁰. Ou seja, se a revisão já responde à pergunta inicial, não seriam necessários mais estudos para essa pergunta¹¹, salvo em estudos de reprodutibilidade¹². Porém, o que se vê atualmente é um aumento da quantidade, não só de revisões metodologicamente erradas¹³, cuja conclusão é inválida, mas também de revisões consideradas inúteis. Para uma RS ser considerada útil, ela precisa incluir todos os melhores estudos sobre a questão, e esses estudos precisam ser relativamente fortes⁷. Além disso, ela precisa possibilitar inferências válidas, primeiro no âmbito da validade interna, ou seja, no próprio estudo, e em seguida na externa, permitindo a generalização¹⁴.

Uma das formas de a revisão ser inútil acontece quando o resultado é inconclusivo por motivos evitáveis¹⁵. Em RS, o desfecho é considerado inconclusivo quando não orienta a prática clínica¹⁶, e conclusivo quando atinge tamanho ótimo da informação, definido como quantidade mínima de informação que é necessária para inferir conclusões confiáveis¹⁷. Sabe-se que estudos conclusivos e inconclusivos deveriam ser publicados de maneira similar¹⁸, e que uma revisão bem elaborada inconclusiva pode ser útil, por servir para guiar os pesquisadores à lacuna¹⁹. Entretanto, o atual número de inconclusões inadequadas em revisões, devido a erros metodológicos, ao viés de otimismo²⁰, entre outros, depende recursos, tempo, e não leva a mudança nas práticas²¹.

Por outro lado, também se observa atualmente um aumento de revisões conclusivas positivas, que teoricamente, mudariam condutas e serviriam para guiar profissionais e pesquisadores²². Entretanto, fenômenos como o viés de publicação e de linguagem²³, o *salami slicing*²⁴, o *p-hacking*²⁵, múltiplas comparações e publicações duplicadas²⁶, estão cada vez mais frequentes, e favorecem resultados positivos não confiáveis²⁷.

Essas revisões desnecessárias, com resultados falsos ou inúteis, interferem diretamente na integridade científica dos estudos publicados. A integridade científica está relacionada a práticas de pesquisa questionáveis, que podem alterar a validade da pesquisa²⁸. Por exemplo, o registro prévio de protocolo é uma forma de aumentar a transparência e a integridade científica, e a sua alteração a posteriori revela possível inconsistência entre o planejado e o realizado²⁹. A aplicação de práticas de pesquisa questionáveis, ao diminuir o nível de integridade científica, tende a aumentar a incidência de retratações, duplicações e plágios³⁰, não só revelando uma baixa qualidade como também prejudicando a prática científica e clínica³¹.

Assim, tanto revisões conclusivas como inconclusivas podem apresentar diferentes níveis de integridade científica, e esses fatores são importantes para a validade e confiabilidade do estudo³². Uma vez que, além de válidos, os estudos precisam ser úteis³³, se faz necessário caracterizar essas revisões sistemáticas no que tange a esses fatores que revelam baixa integridade científica, além de descrever a incidências de resultados conclusivos e inconclusivos nesse meio, para compreender o perfil dessas produções científicas. Esses aspectos precisam ser

explorados, principalmente em revistas internacionais de grande impacto, visto sua influência no pensamento clínico e abrangência. Como a metaciência está em divulgação crescente nos últimos anos³⁴, ainda há poucos estudos envolvendo caracterização de revisões sistemáticas, principalmente em relação a fatores de integridade científica ou inconclusão.

Estudos nessa linha, caso os resultados demonstrem baixa integridade científica, demonstrariam uma possível falha na seleção dos artigos para publicação, visto que foram encontrados em revistas de impacto internacional, onde são esperados artigos confiáveis. Além disso, estimulariam a adesão a padrões metodológicos de alta qualidade e seriam um incentivo à prática da integridade científica na elaboração de revisões, pois critérios mais rígidos poderiam ser adotados. Por fim, eles também poderiam validar a redução do número de produção científica desnecessária, com destaque à causada por baixo nível de integridade científica, melhorando o nível de evidência disponível e o seu acesso.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Contribuir para a caracterização de revisões sistemáticas publicadas em periódico de grande relevância à luz do tipo de conclusão (conclusiva ou inconclusiva).

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Descrever o perfil metodológico das revisões sistemáticas com base no tipo de conclusão;

Descrever a incidência de revisões sistemáticas conclusivas ou inconclusivas.

Descrever o risco de viés das revisões sistemáticas com base no tipo de conclusão;

3 REVISÃO DE LITERATURA

De forma geral, tem-se que grande quantidade de informações precisa ser diminuída para ser absorvida³⁵, e as revisões sistemáticas fazem isso com louvor. As revisões, além de sintetizar com uma visão objetiva da verdade⁶, melhoram poder, diminuem intervalo de confiança, aumentam validade externa e podem aumentar acurácia, por reduzir erro aleatório e erro sistemático¹⁷. Ademais, por usar mais de uma fonte de dados³⁶, e utilizar filtros de busca metodológicos através de análise semântica, ela consegue ter ampla sensibilidade da busca³⁷, e aumentar a sua qualidade. Além desses objetivos, a revisão sistemática tem as vantagens de usar metodologia reprodutível, prevenir duplicação de esforços pelo registro de protocolo, ser facilmente atualizada, e quando bem realizada, esclarecer controvérsias¹⁶. Por fim, a revisão sistemática também serve para identificar vazios do conhecimento, visando definir a necessidade de planejamento de trabalhos futuros maiores e definitivos, direcionando recursos, e assim, auxiliando na elaboração de um estudo primário³⁸.

Entretanto, há muita produção de revisões desnecessárias ou inadequadas, por serem vistas como estudos mais fáceis de produzir ou ainda como forma de aumentar o número de publicações do pesquisador, o que pode levar a condutas inadequadas¹⁹. Mas ainda não se sabe muito sobre as características dessas revisões. Diversos fatores, por exemplo, atrelados à integridade científica podem estar ausentes em revisões de revistas importantes. A integridade científica possui cinco dimensões: manejo dos dados, aspectos humanos e contato pessoal, autoria e publicação, patrocínio de pesquisa e metodologia da pesquisa, e sua ausência está relacionada à fabricação de resultados, falsificação e plágio³⁹, prejudicando o nível de evidência disponível. Assim, fatores relacionados a metodologia, como por exemplo pequena amostra, dados insuficientes, baixa qualidade metodológica, heterogeneidade dos estudos¹⁵, publicação de preprint⁴⁰ e revisão por pares⁴¹ ou ainda a ética, como o direcionamento da questão, a seleção do comparador, as populações, os conflitos de interesse, além da interpretação do próprio autor³⁵, são de extrema importância nesse tipo de estudo⁴².

Além disso, existem revisões sistemáticas inconclusivas, que são muito úteis para identificar lacunas nas evidências, se realizadas adequadamente, e deveriam estar aumentando proporcionalmente ao aumento no número de revisões

sistemáticas. Entretanto, através de diversos fatores^{25,26,43}, são fabricados cada vez mais resultados positivos conclusivos, principalmente, devido ao viés de publicação¹⁸, possivelmente diminuindo essa prevalência de inconclusivos. Muitos estudos não são publicados, principalmente os pequenos com 'desfechos negativos'⁴⁴, pois existe uma tendência de incluir quatro vezes mais estudos relevantes estatisticamente que sejam positivos, do que outros desfechos³³. Dessa forma, as revisões são enviesadas, gerando uma revisão cuja hipótese nula seja negada, quando na verdade não deveria ser, inclusive levando a inconsistências quando comparadas a estudos relevantes individuais¹⁵.

Em resumo, características relacionadas à integridade científica deveriam estar presentes em todas as revisões sistemáticas, por estarem associados à qualidade¹⁸. Entretanto, o que se percebe no cenário científico atual é produção em massa de estudos com baixa qualidade⁴⁵, possivelmente influenciando na prevalência desses fatores de integridade. Associado a isso, tem-se uma tendência de aumento no número de revisões, e, assim, a quantidade de revisões inconclusivas poderia estar aumentando, seguindo uma proporção. Entretanto, esses valores também podem estar diminuindo, devido a fabricação constante de resultados conclusivos positivos⁴⁶. É de extrema importância, portanto, a adesão a integridade científica em todos os níveis da pesquisa, buscando divulgação da verdade, e não uma publicação positiva²⁰, para que os ensaios clínicos enviesados não deem origem a revisões, guidelines ou editoriais enviesados, ou desvio de recursos para causas não prioritárias¹⁹.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo trata-se de um trabalho descritivo e observacional, que possui como unidade de análise revisões sistemáticas. Portanto, possui delineamento meta-epidemiológico.

4.2 AMOSTRA DO ESTUDO

A amostra do estudo são revisões sistemáticas publicadas entre os anos de 2016 e 2019 no periódico *The Lancet*, periódico com 60.392 de fator de impacto, de acordo com a 2019 Journal Citation Reports®, Clarivate Analytics 2020, o que caracteriza sua grande relevância científica. Ademais, o estudo foi conduzido nos domicílios dos pesquisadores através de acesso à internet, entre agosto e dezembro de 2020.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Foram incluídas revisões sistemáticas publicadas no periódico *The Lancet* entre os anos de 2016 e 2019. Esse estudo não possui critérios de exclusão.

4.4 ESTIMATIVA AMOSTRAL

Como a AMSTAR é uma importante ferramenta para avaliar a qualidade de revisões sistemáticas, e sua atualização em 2017 facilitou seu uso por parte dos consumidores de ciência, assumiu-se que isso aumentaria a exigência em relação à qualidade das revisões, melhorando o nível da evidência disponível. Associado a isso, tem-se que a declaração de Helsinque, documento importante quanto aos princípios éticos relacionados à pesquisa em seres humanos, recebeu adendos no ano de 2016, o que também contribuiria para a revisão sistemática, uma vez que ela advém de dados secundários. Sabendo disso, a amostra foi selecionada de acordo com o tempo, partindo do marco 2016 até 2019 (último ano que estará concluído até a data da análise). Por esse motivo, não foi feito um cálculo amostral.

4.5 METODOLOGIA DA COLETA DE DADOS

Dessa forma, foi feita uma busca no site oficial da *The Lancet* em cada edição entre janeiro de 2016 e dezembro de 2019, por títulos que indicavam se tratar de uma

revisão sistemática, e por aqueles que não incluíam um delineamento específico de pesquisa no título. Em seguida, foram analisadas as metodologias de cada um dos resumos dessas publicações, para conferir se de fato eles se encaixavam nos critérios de inclusão. Se positivo, esses artigos eram baixados, e arquivados em uma pasta do Google Drive® e no Mendeley Desktop 1.19.4 ®. Esse processo de seleção dos estudos foi realizado em dupla, de forma independente, e depois conferido simultaneamente por ambos os autores. Em caso de divergências, os pesquisadores se reuniram para entrar em um consenso, e este não fosse atingido, seria convocado um terceiro para desempate.

Por fim, foi realizado pelos pesquisadores um protocolo operacional padrão, para padronizar a coleta dos dados, que também foi feita em dupla, e de forma independente. Tanto as variáveis selecionadas quanto as de caracterização foram coletadas mediante leitura do artigo completo e esses dados foram organizados em uma planilha do Excel® do Microsoft Office for Windows versão 16.0.6769.2017. Após isso, os pesquisadores se reuniram para comparação dos dados. Se ainda assim, houvesse divergências, o consenso seria obtido da mesma forma que na seleção dos artigos

4.6 DADOS EXTRAÍDOS

Especialidade: categorizada com base nas especialidades médicas reconhecidas pelo Conselho Federal de Medicina.

Tipo de estudo: categorizado em “Intervenção”, “Prognóstico” ou “Epidemiologia”, com base em qual era o objetivo da revisão.

Tamanho amostral: quantificado com base no número de indivíduos dos estudos que foram incluídos em cada revisão.

Número de estudos incluídos: quantificado com base no número de estudos incluídos em cada revisão, sendo representada por um número inteiro.

Número de autores: quantificado com base no número de autores de cada revisão, sendo representada por um número inteiro.

Registro de protocolo: categorizado em “sim” ou “não”, com base na presença de uma declaração que foi registrado um protocolo previamente. Caso não estivesse claro que o registro foi realizado antes do estudo, seria baseado na comparação entre a data de registro de protocolo na plataforma indicada na revisão e a data de início da revisão.

Avaliação de risco de viés: categorizada em “sim” ou “não”, com base na presença de avaliação de risco de viés dos estudos incluídos em cada revisão.

Envolvimento com a indústria: categorizado em “sim” ou “não”, com base na presença de uma declaração na seção de “funding” que a pesquisa teve algum envolvimento com a indústria. Se o estudo declarasse que foi executado ou financiado pela indústria ele seria classificado como “sim”.

Conflito de interesse: categorizado em “sim” ou “não” com base na presença de algum tipo de declaração de conflito de interesse por parte dos autores, em uma sessão específica ou não.

Alto risco de viés: categorizado em “sim” ou “não”, com base na pontuação atribuída pela utilização da escala AMSTAR 2. Esta é uma ferramenta para avaliar o risco de viés de revisões sistemáticas. Através de 16 subtópicos que focam em possíveis fraquezas e falhas de aspectos importantes, ela categoriza a revisão sistemática de acordo com sua qualidade metodológica em “alta”, “moderada”, “baixa” ou “criticamente baixa”. No presente estudo, as revisões com qualidade baixa e criticamente baixa foram agrupadas em uma categoria de “alto risco de viés”, enquanto os estudos com qualidade moderada e alta foram considerados “baixo risco de viés”.

4.7 PLANO DE ANÁLISE DOS DADOS

As variáveis quantitativas (numéricas) foram expressas através de medidas de tendência central e dispersão, utilizando a média e desvio-padrão para variáveis com distribuição normal (ou seja, segue um padrão, gerando uma curva simétrica em torno do seu ponto médio) ou mediana com intervalo interquartil para variáveis com distribuição não normal (que fogem a esse padrão). As variáveis qualitativas

(categóricas) foram expressas através da medida de proporção e de intervalo de confiança.

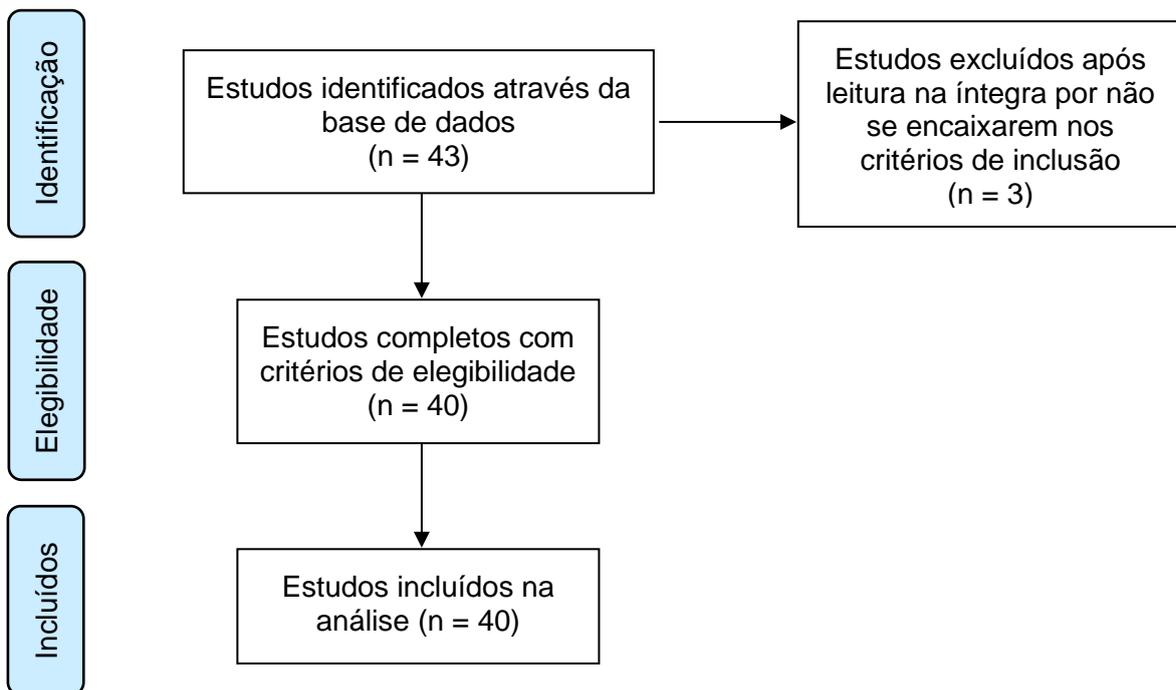
Os resultados estão aqui apresentados sob a forma de tabelas e gráficos elaborados no programa Excel® do Microsoft Office for Windows versão 16.0.6769.2017 e analisados no software SPSS Version 14.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA),

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

Em relação aos aspectos éticos, o presente estudo, por ser metacientífico, ou seja, que tem estudos como objeto de pesquisa, não foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa, de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Entretanto, todos os preceitos éticos estabelecidos foram respeitados no que tange ao zelo pela legitimidade das informações. A privacidade delas foi mantida, mesmo quando os resultados dessa pesquisa se tornaram públicos.

5 RESULTADOS

A busca inicial dos títulos e dos resumos resultou em 43 estudos, como mostra o fluxograma na figura 1. Entretanto, após leitura do texto na íntegra e coleta das variáveis, três artigos foram excluídos por não representarem de fato uma revisão sistemática, totalizando assim, 40 estudos incluídos na análise.



5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A maioria dos estudos conclusivos eram de cardiologia (21,1%, IC 95% [10,2-35,7]), seguido por psiquiatria (10,5%, IC 95% [3,4-22,8]). Mais da metade deles eram de intervenção (68,4%, IC 95% [52,8-81,7]), sendo que a média do tamanho amostral total foi 107.492,47 (desvio padrão, $\pm 211.432,7$). A média do número de autores dentre esses estudos foi de 18,55 (desvio padrão, $\pm 24,62$), e a do número de estudos incluídos em cada revisão foi de 94,87 (desvio padrão, $\pm 122,09$). Já em relação aos estudos inconclusivos, metade deles eram de psiquiatria e de intervenção (50%, IC 95% [3,8-96,2]) e a média de seus tamanhos amostrais foi de 6.278 (desvio padrão, $\pm 1.349,16$). A média do número de autores e do número de estudos incluídos dessa

categoria foi de, respectivamente, 11,5 (desvio padrão, $\pm 7,78$) e 19 (desvio padrão, $\pm 15,56$) (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Características das revisões sistemáticas publicadas no *The Lancet* no período de 2016 a 2019 (n=40).

Variável analisada	Conclusivas	Inconclusivas
Especialidade, n (%)		
Cardiologia	8 (21,1%)	0 (0%)
Psiquiatria	4 (10,5%)	1 (50%)
Clínica médica	3 (7,9%)	0 (0%)
Outros	23 (60,5%)	1 (50%)
Tipo de estudo, n (%)		
Intervenção	26 (68,4%)	1 (50%)
Prognóstico	9 (23,7%)	0 (0%)
Epidemiologia	3 (7,9%)	1 (50%)
Tamanho amostral, média (\pm dp)	107.492,47 ($\pm 211.432,7$)	6.278 ($\pm 1.349,16$)
Número de autores, média (\pm dp)	18,55 ($\pm 24,62$)	11,5 ($\pm 7,78$)
Número de estudos incluídos, média (\pm dp)	94,87 ($\pm 122,09$)	19 ($\pm 15,56$)

n – valor absoluto; dp – desvio padrão

Fonte: Elaborado pela autora, 2021

Quanto ao número de revisões sistemáticas identificadas, foi observado um aumento progressivo de sua quantidade no período estudado, de forma que no começo as revisões anuais eram em número de 8, no penúltimo ano foi de 10, e no último ano esse valor passou a ser de 14, representando um aumento de 75% em relação ao valor inicial. Entretanto, já em relação à incidência por desfecho, não houve padrão identificável, tendo as inconclusivas representando 0% [0,0-21,3] nos anos 2016 e 2018, 12,5% [0,0-21,3] das revisões em 2017 e 7,14% [0,0-12,8] delas em 2019 (**Gráfico 1**).

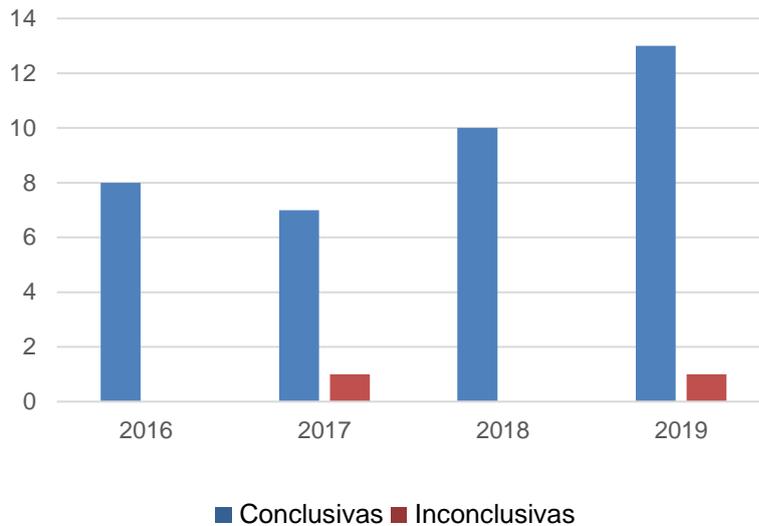


Gráfico 1 – Número de revisões sistemáticas por ano, de acordo com o desfecho

Fonte: Elaborado pela autora, 2021

5.2 QUALIDADE DAS REVISÕES

Parte importante das revisões conclusivas demonstrou envolvimento da indústria (68,4%, IC 95% [52,8-81,7]), além de ausência do registro prévio de protocolo (89,5%, IC 95% [77,2-96,6]). Ademais, a maioria das revisões dessa categoria declararam conflito de interesse (63,2%, IC 95% [47,3-77,3]) e um alto risco de viés (60,5%, IC 95% [44,7-75]). Por fim, como visto, 5% dos estudos se revelaram inconclusivos, sendo que metade deles apresentou envolvimento com a indústria e alto risco de viés (50%, IC 95% [3,8-96,2]). Ambas as revisões inconclusivas não registraram protocolo previamente, mas avaliaram a validade interna dos estudos e não possuíam conflito de interesse (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Qualidade das revisões sistemáticas publicadas no *The Lancet* no período 2016-2019, de acordo com o desfecho (n=40).

Variáveis analisadas, n (%)	Conclusivas	Inconclusivas
Envolvimento com a indústria	26 (68,4%)	1 (50%)
Ausência de registro de protocolo	34 (89,5%)	2 (100%)
Ausência de avaliação do risco de viés	4 (10,5%)	0 (0%)
Presença de conflito de interesse	24 (63,2%)	0 (0%)
Alto risco de viés, AMSTAR 2	23 (60,5%)	1 (50%)

n – valor absoluto;

Fonte: Elaborado pela autora, 2021

6 DISCUSSÃO

No presente trabalho foram caracterizadas as revisões sistemáticas publicadas em periódico de grande relevância em relação à integridade científica, à luz do tipo de conclusão (conclusiva ou inconclusiva), entre os anos 2016 e 2019. Encontrou-se que essas revisões, no que tange as conclusivas, podem apresentar alto risco de viés, altas taxas de envolvimento com a indústria e conflito de interesse, e baixa adesão ao registro prévio de protocolo. Além disso, houve uma baixa incidência de revisões sistemáticas inconclusivas, que por sua vez, não registraram protocolo previamente, possuíam alto risco de viés e alta frequência de envolvimento com a indústria.

A prevalência do registro prévio de protocolo foi baixa na amostra. Sabe-se que o registro do racional clínico pré-definido diminui a probabilidade de viés⁴⁷, além de representar transparência e aumentar a qualidade da revisão¹⁹. Além disso, o registro prévio é exigência para trabalhos com patrocínio de indústria farmacêutica em periódicos importantes¹⁷. Assim, espera-se que revisões publicadas nessas revistas apresentem altas taxas de registro. O valor encontrado contradiz a tendência de aumento anual na frequência de registro prévio de protocolo encontrado em revisões sistemáticas de revistas internacionais de grande impacto¹³, revelando que esse importante fator metodológico ainda não está sendo levado em conta como critério para seleção das revisões a serem publicadas.

Ademais, a maioria das revisões sistemáticas relatou conflito de interesse declarado e aproximadamente dois terços relatou envolvimento da indústria em algum nível. Isso contraria a sugestão da Cochrane que diz que o time de pesquisadores deve ser livre de potenciais conflitos de interesse³⁸. Afinal, o envolvimento da indústria, através da burocracia, incompetência ou até mesmo desonestidade, poderia influenciar na exposição do desfecho¹⁹ por servir como instituição muitas vezes parcial. Por outro lado, o fato do conflito estar declarado seria um bom indicador de transparência científica, pois nesse documento os pesquisadores se propõem a priorizar o interesse do participante, descrevendo quais medidas foram tomadas para impedir que o conflito de interesse prejudicasse os indivíduos incluídos⁴⁸.

Outro fator importante para a integridade científica é a qualidade metodológica, e nessa amostra, a maioria das revisões apresentou alto risco de viés, sendo que

nenhuma revisão foi caracterizada como de alta qualidade metodológica. Isso se demonstra um fato perigoso, pois uma vez que as revisões sistemáticas objetivam sintetizar a evidência disponível⁴⁹, uma síntese mal elaborada repassa informações incorretas⁵⁰. Ainda assim, um certo grau de alto risco de viés já era esperado, visto que apenas 3% das meta-análises produzidas atualmente são úteis¹⁹. Entretanto, a ausência completa de revisões sistemáticas tidas como de alta confiabilidade causa surpresa, por se trata de uma revista de grande relevância para o meio científico. Aproximadamente metade dos itens avaliados na AMSTAR 2 têm influência crítica na validade da revisão e na sua conclusão⁵¹ e o fato de revistas de grande impacto estarem publicando essas revisões de baixa qualidade metodológica revela que esse fator também não está sendo levado em conta no momento de selecionar os artigos para a publicação.

Por fim, esse estudo também se propôs a estudar a incidência de inconclusões, e foram encontradas muito poucas revisões inconclusivas na amostra coletada. Embora elas estejam em maior frequência em outros estudos²⁰, sabe-se que as inconclusões tendem a não ser reportadas da mesma forma que as conclusivas⁵². Esse pequeno número de revisões sistemáticas inconclusivas pode estar associado a inúmeros fatores. Um deles seria o viés de publicação, onde resultados conclusivos e positivos teriam maior probabilidade de serem aceitos por revistas de grande fator de impacto¹⁸. De forma similar, outra possibilidade para esse pequeno número de inconclusões seria o *salami slicing*⁵³, onde uma pesquisa original é dividida em múltiplas unidades, cada uma publicada como se fosse um estudo independente²⁴. Assim, essa prática levaria a um maior número de revisões conclusivas, porém “duplicadas”. Outra possível causa importante de aumento na quantidade de revisões conclusivas são as múltiplas testagens. Dessa maneira, os pesquisadores selecionam resultados, que não os pré-especificados, que aparecessem com significância estatística⁵¹, aumentando probabilidade de resultado conclusivo positivo, não necessariamente verdadeiro. Prova disso é que muitas revisões ditas conclusivas, quando reanalisadas e ajustadas para erro aleatório devido a múltiplas testagens e comparações, têm-se revelado inconclusivas²⁶. Uma alternativa ainda que poderia levar a esse aumento na quantidade de revisões conclusivas seria o *p-hacking*, onde os pesquisadores fariam recortes de dados ou análises estatísticas sucessivas até encontrarem um valor de p significativo²⁵. Todas essas condutas aumentam o número

de estudos conclusivos positivos, às custas muitas vezes de falsos positivos⁴⁶, que podem ser muito danosos à população.

Além disso, diversos outros fatores contribuem para a prevalência de conclusivas, como o viés de linguagem, que tem feito com que revistas que publicam em inglês apresentem maior tendenciosidade para estudos positivos⁵⁴. Isso ocorre, pois ao limitar os critérios de inclusão para estudos em inglês, por exemplo, há uma redução da precisão das estimativas e aumento da probabilidade de viés⁵⁵ além do fato de que os autores preferem publicar um estudo conclusivo positivo em periódicos de língua inglesa²³. Assim, como existe essa prevalência de estudos positivos nessas revistas em inglês, revisões sistemáticas que apresentem essa restrição de linguagem, tendem a ter seus resultados enviesados⁵⁶.

Todos esses fatores podem ter influenciado ou até acarretado na baixa incidência de revisões sistemáticas inconclusivas, uma vez que era esperado que acompanhasse o crescimento das conclusivas⁵². Dessa maneira, no cenário atual, o foco da pesquisa se tornou a publicação, e parece ser mais provável atingi-la através de um resultado conclusivo positivo²². Então, pesquisadores que deveriam publicar estudos (e revistas que deveriam aceitá-los) se baseando na relevância científica do tema, independentemente do desfecho obtido, se encontram, entretanto, em uma competição fútil por um resultado estatisticamente significativo, que tem revelado uma tendência cada vez maior de superestimar efeitos ou criar resultados falsos positivos¹⁸.

6.1 LIMITAÇÕES

Esse trabalho possui algumas limitações, dentre as quais se destaca o período da coleta. Apesar de os dados encontrados refletirem uma realidade atual, baseados em marcos temporais importantes, é necessário também entender como esse fenômeno se comportou ao longo do tempo. Além disso, mesmo com as revisões sendo coletadas de uma revista internacional com um dos maiores fator de impacto (onde se espera revisões de melhor qualidade), o fato deste estudo ter se limitado a apenas um único periódico diminui a capacidade de extrapolação dos dados. Assim, a caracterização de outras revistas similares deve fazer parte do planejamento de estudos futuros similares, a fim de tornar o resultado mais robusto e generalizável.

7 CONCLUSÃO

As revisões sistemáticas, tanto conclusivas como inconclusivas, publicadas em periódicos de grande relevância científica podem apresentar alto risco de viés, altas taxas de envolvimento com a indústria e conflito de interesse, e baixa adesão ao registro prévio de protocolo. Esses fatores podem contribuir para uma baixa incidência de resultados inconclusivos, também encontrada nesse estudo. Essa análise preliminar indica a baixa integridade científica envolvida no processo de produção e publicação desses estudos.

ANEXO A

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</p>		
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Population <input type="checkbox"/> Intervention <input type="checkbox"/> Comparator group <input type="checkbox"/> Outcome 	<p>Optional (recommended)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<p>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</p>		
<p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> review question(s) <input type="checkbox"/> a search strategy <input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria <input type="checkbox"/> a risk of bias assessment 	<p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity <input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<p>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</p>		
<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Explanation for including only RCTs <input type="checkbox"/> OR Explanation for including only NRSI <input type="checkbox"/> OR Explanation for including both RCTs and NRSI 		
<p>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</p>		
<p>For Partial Yes (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question) <input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy <input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language) 	<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies <input type="checkbox"/> searched trial/study registries <input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field <input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature <input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<p>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</p>		
<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include <input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer. 		

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</p>		
<p>For Yes, either ONE of the following:</p>		
<input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
<input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.		
<p>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</p>		
<p>For Partial Yes:</p> <input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	<p>For Yes, must also have:</p> <input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<p>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</p>		
<p>For Partial Yes (ALL the following):</p> <input type="checkbox"/> described populations <input type="checkbox"/> described interventions <input type="checkbox"/> described comparators <input type="checkbox"/> described outcomes <input type="checkbox"/> described research designs	<p>For Yes, should also have ALL the following:</p> <input type="checkbox"/> described population in detail <input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> described study's setting <input type="checkbox"/> timeframe for follow-up	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<p>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</p>		
<p>RCTs</p>		
<p>For Partial Yes, must have assessed RoB from:</p> <input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i> <input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	<p>For Yes, must also have assessed RoB from:</p> <input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI
<p>NRSI</p>		
<p>For Partial Yes, must have assessed RoB:</p> <input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i> <input type="checkbox"/> from selection bias	<p>For Yes, must also have assessed RoB:</p> <input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only RCTs
<p>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</p>		
<p>For Yes</p> <input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies		
	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</p>	
<p>RCTs</p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p>
<p><input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.</p>	<p><input type="checkbox"/> No</p>
<p><input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity</p>	<p><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>
<p>For NRSI</p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p>
<p><input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present</p>	<p><input type="checkbox"/> No</p>
<p><input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available</p>	<p><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>
<p><input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</p>	
<p>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p>
<p><input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.</p>	<p><input type="checkbox"/> No</p>
	<p><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>
<p>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p>
<p><input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results</p>	<p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results</p>	
<p><input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p>
	<p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p>
	<p><input type="checkbox"/> No</p>
	<p><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> No |

REFERÊNCIAS

1. Marshall L. O hiper-infinito. *Rizoma*. 2014;2:8–17.
2. Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Revista Brasileira de Fisioterapia*. 2007;11:83–9.
3. Botelho LLR, Cunha CC de A, Macedo M. O Método Da Revisão Integrativa Nos Estudos Organizacionais. *Gestão e Sociedade*. 2011;5(11):121–36.
4. Vosgerau DSR, Romanowski JP. Estudos de revisão: implicações conceituais e metodológicas. *Revista Diálogo Educacional*. 2014;14(41):165–89.
5. De-laTorre-Ugarte-Guanilo MC, Takahashi RF, Bertolozzi MR. Revisão sistemática: noções gerais. *Revista da Escola de Enfermagem da USP [Internet]*. 2011;45(5):1260–6. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v45n5/v45n5a33.pdf>
6. Medina EU, Pailaquilén RMB. A Revisão Sistemática e a sua relação com a prática baseada na evidência em saúde. *Revista latino-americana de enfermagem [Internet]*. 2010;18(4):824–31. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692010000400023
7. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 5th ed. Porto Alegre: ArtMed; 2014. 225–227.
8. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiologia e Serviços de Saúde [Internet]*. 2014 Mar;23(1):183–4. Available from: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742014000100018&lng=en&nrm=iso&tlng=en
9. Mancini MC, Cardoso JR, Sampaio RF, Costa LCM, Cabral CMN, Costa LOP. Tutorial for writing systematic reviews for the Brazilian Journal of Physical Therapy (BJPT). *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2014;18(6):471–80.
10. Galvão TF, Pereira MG. Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2015;24(1):775–8.
11. Meerpohl JJ, Herrle F, Antes G, von Elm E. Scientific value of systematic reviews: Survey of editors of core clinical journals. *PLoS ONE*. 2012;7(5):3–7.

12. Carvalho APV, Silva V GA. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagnóstico & Tratamento* [Internet]. 2013;18(1):38–44. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-670595#>
13. Tsujimoto Y, Tsujimoto H, Kataoka Y, Kimachi M, Shimizu S, Ikenoue T, et al. Majority of systematic reviews published in high-impact journals neglected to register the protocols: a meta-epidemiological study. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internet]. 2017; 84:54–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.02.008>
14. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a pesquisa clinica*. 4th ed. Porto Alegre: ArtMed; 2014. 384.
15. Wilhelm C, Girisch W, Gottschling S, Gräber S, Wahl H, Meyer S. Systematic cochrane reviews in neonatology: A critical appraisal. *Pediatrics and Neonatology*. 2013;54(4):261–6.
16. Atallah AN, Castro AA. Revisão sistemática da literatura e metanálise. In: *Medicina Baseada em Evidências: fundamentos para a pesquisa clínica* [Internet]. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. p. 40–7. Available from: http://www.mpdft.mp.br/saude/images/pesquisa_cientifica/Alvaro_Atallah-Fundamentos-da-pesquisa-clinica-.pdf
17. *Diretrizes metodológicas : elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados*. 1st ed. System. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia.; 2012. 13–19, 56.
18. Joober R, Schmitz N, Annable L, Boksa P. Publication bias: What are the challenges and can they be overcome? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2012;37(3):149–52.
19. Ioannidis JPA. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. *Milbank Quarterly*. 2016;94(3):485–514.
20. Djulbegovic B, Kumar A, Magazín A, Schroen AT, Soares H, Hozo I, et al. Optimism bias leads to inconclusive results—an empirical study. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internet]. 2011 Jun;64(6):583–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435610003173>

21. Atallah AN, Castro AA. Medicina baseada em evidências: o elo entre a boa ciência e a boa prática. *Diagn tratamento*. 1998;3(2):10–9.
22. Keywords False positives, publication bias, registered reports, reproducibility, questionable research practices, study pre-registration. 2. *Journal of Personality*. 2015;11–3.
23. Egger M, Zellweger-Zähner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet*. 1997;350(9074):326–9.
24. Menon V, Muraleedharan A. Salami slicing of data sets: What the young researcher needs to know. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2016;38(6):577–8.
25. Head ML, Holman L, Lanfear R, Kahn AT, Jennions MD. The Extent and Consequences of P-Hacking in Science. *PLoS Biology*. 2015;13(3).
26. Brok J, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Apparently conclusive meta-analyses may be inconclusive - Trial sequential analysis adjustment of random error risk due to repetitive testing of accumulating data in apparently conclusive neonatal meta-analyses. *International Journal of Epidemiology*. 2009;38(1):287–98.
27. Kicinski M. How does under-reporting of negative and inconclusive results affect the false-positive rate in meta-analysis? A simulation study. *BMJ Open*. 2014;4(8):1–8.
28. Fanelli D. A theory and methodology to quantify knowledge. Vol. 6, Royal Society Open Science. 2019.
29. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*. 2015;(January):1–9.
30. Almeida RMVR de, Catelani F, Fontes-Pereira AJ, de Souza Gave N. Retratações em medicina geral e interna em um indexador científico de alta visibilidade. *Sao Paulo Medical Journal*. 2016;134(1):74–8.
31. Lenzer J, Hoffman JR, Furberg CD, Ioannidis JPA. Ensuring the integrity of clinical practice guidelines: a tool for protecting patients. *BMJ [Internet]*. 2013 Sep 17;174(2):1–10. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.f5535>
32. Padua GCC. Integridade científica: Responsabilidades compartilhadas. Brasília. 2018.

33. Kicinski M. How does under-reporting of negative and inconclusive results affect the false-positive rate in meta-analysis? A simulation study. *BMJ Open*. 2014;4(8):1–8.
34. van Bavel JJ, Mende-Siedlecki P, Brady WJ, Reiner DA. Contextual sensitivity in scientific reproducibility. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016;113(23):6454–9.
35. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ*. 1994; 309:597–9.
36. Puljak L. If there is only one author or only one database was searched, a study should not be called a systematic review. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internet]. 2017; 91:4–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.08.002>
37. Lefebvre C, Glanville J, Wieland LS, Coles B, Weightman AL. Methodological developments in searching for studies for systematic reviews: past, present and future? *Systematic reviews*. 2013; 2:78.
38. Lasserson TJ, Thomas J, Higgins JP. Chapter 1: Starting a review. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 60* [Internet]. Cochrane; 2019. Available from: www.training.cochrane.org/handbook
39. Mesquita CT. Integrity in Scientific Research. *International Journal of Cardiovascular Sciences* [Internet]. 2017;2(1):1–2. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2359-4802.20170026>
40. Sarabipour S, Debat HJ, Emmott E, Burgess SJ, Schwessinger B, Hensel Z. On the value of preprints: An early career researcher perspective. *PLoS Biology*. 2019;17(2):1–12.
41. Tennant JP, Ross-Hellauer T. The limitations to our understanding of peer review. *Research Integrity and Peer Review*. 2020;5(1):1–14.
42. Pinto AC. Integridade científica: Compromisso da SBQ. *Química Nova* [Internet]. 2015;38(3):20150044. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0100-4042.20150044>
43. The cost of salami slicing. *Nature Materials*. 2005;4(1):1–1.
44. Pereira MG, Galvão TF. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2014;23(4):775–8.

45. Evans D, Pearson A. Systematic reviews: Gatekeepers of nursing knowledge. *Journal of Clinical Nursing*. 2001;10(5):593–9.
46. Teixeira PM. p-Hacking – A call for ethics. *Pulmonology [Internet]*. 2018;24(3):207–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.03.001>
47. Page MJ, McKenzie JE, Kirkham J, Dwan K, Kramer S, Green S, et al. Bias due to selective inclusion and reporting of outcomes and analyses in systematic reviews of randomised trials of healthcare interventions. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2014 Oct 1;32(1). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.MR000035.pub2>
48. Pereira P. Conflict of interest and its importance. *Perspectives in Clinical Research*. 2013;4(1):41–4.
49. Pereira MG, Galvão TF. Etapas de busca e seleção de artigos em revisões sistemáticas da literatura. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2014;23(2):369–71.
50. Borsuk RM, Budden AE, Leimu R, Aarssen LW, Lortie CJ. The Influence of Author Gender, National Language and Number of Authors on Citation Rate in Ecology. *The Open Ecology Journal*. 2014;2(1):25–8.
51. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ [Internet]*. 2017 Sep 21;18(1):358: j4008. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
52. Shinkins B, Thompson M, Mallett S, Perera R. Diagnostic accuracy studies: how to report and analyse inconclusive test results. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;346(May).
53. Maia HF. “SALAMI SCIENCE” OU “SALAMI SLICING”: UMA REFLEXÃO SOBRE A PRODUÇÃO CIENTÍFICA. *Revista Pesquisa em Fisioterapia [Internet]*. 2017 Feb 21;7(1):3. Available from: <https://www5.bahiana.edu.br/index.php/fisioterapia/article/view/1235>
54. Bigby M. Understanding and evaluating systematic reviews and meta-analyses. Vol. 59, *Indian Journal of Dermatology*. 2014. p. 134–9.
55. Bassler D. Non-English Reports of Medical Research. *JAMA [Internet]*. 2000 Dec

20;284(23):2996. Available from:

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.284.23.2993>

56. Bigby M, Williams HC. Appraising Systematic Reviews and Meta-Analyses. Evidence-Based Dermatology: Third Edition. 2014;139(June 2003):33–8.