



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PEDRO RÊGO COUTINHO

**CARACTERIZAÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS PUBLICADAS EM
PERIÓDICO DE GRANDE RELEVÂNCIA CIENTÍFICA: CONCLUSIVAS VERSUS
INCONCLUSIVAS**

Salvador

2021

PEDRO RÊGO COUTINHO

**CARACTERIZAÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS PUBLICADAS EM
PERIÓDICO DE GRANDE RELEVÂNCIA CIENTÍFICA: CONCLUSIVAS VERSUS
INCONCLUSIVAS**

Projeto do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientador: Diego Ribeiro Rabelo

Salvador

2021

PEDRO RÊGO COUTINHO

**CARACTERIZAÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS PUBLICADAS EM
PERIÓDICO DE GRANDE RELEVÂNCIA CIENTÍFICA: CONCLUSIVAS VERSUS
INCONCLUSIVAS**

Trabalho de Conclusão de Curso de autoria de Pedro Rêgo Coutinho apresentado a Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para conclusão do 4º ano em Medicina e acesso ao internato.

Salvador, ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Diego Ribeiro Rabelo

Prof. (Nome do professor avaliador)
Afiliações

Prof. (Nome do professor avaliador)
Afiliações

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Diego Rabelo, que me apoiou com paciência em todas as etapas durante esses dois anos de construção. Incentivando-me a estudar mais e procurar dar o melhor para esse trabalho.

À minha namorada Larissa Martinez, que teve paciência, interesse e confiança em mim e no meu potencial para poder produzir um trabalho dessa importância e magnitude. Sabendo quanto carinho, tempo e estresse dediquei a ele.

À minha família, pela confiança e motivação.

À minhas colegas Beatriz Silveira e Taiara Lohana, que desde o início toparam a ideia comigo de fazer algo inovador e trabalhoso, no intuito de dar o melhor de si para produzir um trabalho em conjunto.

A todos que, com boa intenção, colaboraram para a realização e finalização deste trabalho.

“Toda arte é imitação da natureza”.

(Sêneca)

COUTINHO, Pedro Rêgo. **Caracterização das revisões sistemáticas em periódico de grande relevância científica: conclusivas versus inconclusivas**. Trabalho de Conclusão de Curso. Curso de graduação em Medicina. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. 2021.

RESUMO

Introdução: Nos últimos anos tem havido um número expressivo de revisões sistemáticas inconclusivas, o que pode estar ligado a um baixo nível de integridade científica e qualidade metodológica associados a produção e publicação desses artigos. Atualmente, há carência de estudos nessa área e não temos conhecimento sobre a real incidência de inconclusões e se elas são apenas decorrentes de trabalhos pouco confiáveis. Não contemplamos de evidências suficientes para entender se há algo característico de revisões inconclusivas. Dessa forma, será possível ter uma melhor noção das revisões sistemáticas e como elas se comportam de acordo com seu resultado. **Objetivo:** Contribuir para a caracterização das revisões sistemáticas publicadas em periódicos de grande relevância científica à luz do tipo de conclusão (conclusiva ou inconclusiva). **Método:** Foi realizado um estudo observacional, cuja unidade de análise foram artigos científicos, logo, de caráter metacientífico. Tal estudo foi realizado em computador pessoal, na cidade de Salvador – BA, no período de março de 2020 a abril de 2021. Foram incluídas todas as revisões sistemáticas no *Journal of the American Medical Association* entre o período de janeiro de 2016 a dezembro de 2019. Foi realizada uma análise descritiva com as variáveis. **Resultados:** Ao todo foram encontradas 95 revisões sistemáticas. Quanto ao risco de viés de acordo com a AMSTAR 2: 30 artigos (31%) foram classificados como “risco alto”. Quanto à frequência de inconclusões nas revisões sistemáticas: 34 (36%) tiveram um resultado inconclusivo. Em relação ao financiamento: 77 (81%) tiveram financiamento pela indústria. Quanto a presença do número de registro de protocolo: em 73 artigos (77%) não havia número de protocolo. O número de autores teve uma mediana de 6 (intervalo interquartil 5-8). O número de artigos teve mediana de 44 (intervalo interquartil 23-78). **Conclusão:** De maneira geral, as revisões sistemáticas incluídas se mostraram com baixo nível de integridade científica, embora a maioria não tenha conflitos de interesse. Paralelamente, a incidência de revisões inconclusivas diminuiu ao longo dos anos, fenômenos não observado nas conclusivas. **Palavras-chave:** Metaciência; revisões sistemáticas; integridade científica (;).

COUTINHO, Pedro Rêgo. **Characterization of systematic reviews in a journal of great scientific relevance: conclusive versus inconclusive.** Monograph for the bachelor's degree in Medicine. Bahiana School for the Public Health and Medicine. 2021

ABSTRACT

Introduction: In recent years there has been a significant number of inconclusive systematic reviews, which may be linked to a low level of scientific integrity and methodological quality associated with the production and publication of these articles. Currently, there is a lack of studies in this area, and we are not aware of the real incidence of inconclusions and whether they are only due to unreliable work. We do not have enough evidence to understand whether there is anything characteristic of inconclusive reviews. In this way, it will be possible to have a better sense of systematic reviews and how they behave according to their result. **Objective:** To contribute to the characterization of systematic reviews published in journals of great scientific relevance in the light of the type of conclusion (conclusive or inconclusive). **Method:** An observational study was carried out, whose unit of analysis was scientific articles, therefore, of a meta-scientific character. This study was carried out on a personal computer in the city of Salvador - BA, from March 2020 to April 2021. All systematic reviews were included in the Journal of the American Medical Association between January 2016 and December 2019. A descriptive analysis was performed with the variables. **Results:** In all, 95 systematic reviews were found. As for the risk of bias according to AMSTAR 2: 30 articles (31%) were classified as "high risk". As for the frequency of inconclusions in systematic reviews: 34 (36%) had an inconclusive result. 77 (81%) received funding from the industry, regarding the presence of the protocol registration number: in 73 articles (77%) there was no protocol number, the number of authors had a median of 6 (interquartile range 5-8). The number of articles had a median of 44 (interquartile range 23-78). **Conclusion:** In general, the systematic reviews included were shown to have a low level of scientific integrity, although the majority had no conflicts of interest. inconclusive has decreased over the years, phenomena not seen in the conclusive ones.

Key Words: Metascience; systematic reviews; scientific integrity.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1	- Fluxograma de seleção de estudos.....	18
Tabela 1	- Variáveis de caracterização dos estudos encontrados.....	19
Tabela 2	- Variáveis que mensuram o risco de viés.....	22

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	4
2.1	Objetivo geral.....	4
2.2	Objetivos específicos.....	4
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	5
3.1	Sobre as revisões sistemáticas.....	5
3.2	Nem toda revisão sistemática é confiável.....	6
3.3	Uma boa ferramenta para avaliar a validade interna dos artigos.....	8
3.4	É possível minimizar as chances de inconclusão.....	9
4	METODOLOGIA.....	11
4.1	Desenho de estudo.....	11
4.2	Critérios de elegibilidade.....	11
4.3	Amostra e seleção de artigos.....	11
4.4	Dados extraídos.....	12
4.5	Análise de dados.....	13
4.6	Aspectos éticos.....	14
5	RESULTADOS.....	15
5.1	Características dos estudos selecionados.....	15
6	DISCUSSÃO.....	18
7	CONCLUSÃO.....	20
8	REFERÊNCIAS.....	21

1 INTRODUÇÃO

Nos anos mais recentes, tem-se visto um número crescente de publicações científicas, muitas das quais são falsas ou redundantes (1). Nesse mundo repleto de pesquisas pouco confiáveis e que, muitas vezes, não conseguem reproduzir a realidade, uma pequena parcela dos artigos consegue nos trazer alguma utilidade (2). A cultura de produzir conhecimento a todo custo criou uma nova profissão: pesquisador, o qual, para entregar resultado, precisa publicar mais em menos tempo (3). Dessa forma, é possível que, num ambiente com esse tipo de *mindset*, uma pesquisa seja feita em poucos dias (4).

Logo, é necessário entender que, essas informações a que estamos expostos, muitas vezes não são confiáveis já que elas podem apresentar alto risco de viés e serem publicadas em revistas predatórias mal delineadas (5). Por isso, é cabível se questionar acerca das consequências que esse tipo de pesquisa pode causar, uma vez que revisões sistemáticas necessitam de evidências de qualidade e que se aproximam, ao máximo, da realidade (6).

Nesse contexto, entram as revisões sistemáticas, que são fontes extremamente importantes para a tomada de decisão em saúde (7). Isso porque elas funcionam como um compilado de estudos em uma determinada área, trazendo o que há de mais atual naquele tópico. Por isso, também é muito utilizada pelos profissionais para basear suas condutas. Porém, com o aumento de quase 3.000% de revisões nos últimos 15 anos, muitas delas caíram nos critérios de qualidade. Isso porque são fruto de estudos não confiáveis, possuem alto risco de viés, contam com uma metodologia pobre, dentre outras causas que diminuem sua qualidade.

Apesar disso, é preciso entender que as revisões sistemáticas, quando confiáveis e conclusivas, têm um impacto positivo pois podem ser usadas como base para definição de novas condutas mais benéficas ou abandono de outras ultrapassadas. E ainda que sejam inconclusivas, revisões confiáveis conseguem dizer que ainda não há evidências suficientes para determinada questão, podendo ajudar na construção e esclarecimento de novos estudos. Entretanto, quando não são confiáveis, ainda que concluindo algo, os resultados não podem ser postos em prática na

realidade. Revisões não confiáveis e inconclusivas também não podem ser aplicadas, pois não se sabe realmente quais fatores levaram a inconclusão. Ultimamente, esse caso tem sido mais frequente e impactado negativamente no ecossistema científico, pois costumam ser pesquisas de baixa qualidade, testando hipóteses pouco prováveis e ocupando espaço nos principais periódicos. Assim, é preciso entender que quando a inconclusão não é fruto da falta de evidências ou baixa validade interna dos estudos incluídos, deve-se suspeitar que há falhas na integridade científica desse artigo (8)(9). Logo, essas inconclusões de artigos não confiáveis não podem ser considerados como relevantes, se for considerado o seu baixo nível de integridade (10)(11). Este fator está diretamente relacionado com a qualidade da informação de um artigo científico e é preciso saber identificar o que leva uma revisão sistemática a ser inconclusiva (12).

Sendo assim, estudos não confiáveis, sejam conclusivos ou inconclusivos, prejudicam a cadeia de produção científica desde o leitor até o paciente que será submetida a uma conduta incerta (13). Nesse sentido, estudos mostram que revisões não confiáveis podem impactar na tomada de decisão, comprometer e invalidar conclusões numa pesquisa e em toda estrutura científica existente (14)(15). Porém, são poucos os estudos que analisam metacientificamente esse contexto (13). Existem estudos que abordam sobre estudos falsos, repetidos e positivados (16), mas não temos conhecimento sobre a real incidência de inconclusões e a qualidade desses trabalhos não confiáveis em revistas de grande relevância científica. Não contemplamos de evidências suficientes para entender se há algo característico de revisões inconclusivas. Portanto, sabendo que as revisões sistemáticas são estudos importantes para tomada de decisão clínica, é necessário estudá-las para que se possa melhorar a qualidade metodológica da sua construção e entender o perfil das inconclusões (17)(18).

Diante disso, o presente trabalho se propõe a caracterizar as revisões sistemáticas e descrever a incidência de resultados conclusivos e inconclusivos. Com isso, será possível ter uma melhor noção das revisões sistemáticas não confiáveis de acordo com seu resultado. Também será possível entender o perfil desses estudos e se é possível identificar o que

pode aumentar a chance de uma revisão ser inconclusiva. Assim, esse trabalho também deve servir como incentivo para que a comunidade científica dê mais atenção à qualidade metodológica e combata a produção massiva e prejudicial de artigos ao redor do mundo, contribuindo para o fortalecimento de uma ciência íntegra e ética.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

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

2.2 Objetivos específicos

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

3.1 Sobre as revisões sistemáticas

As revisões sistemáticas são ferramentas muito úteis na prática médica, uma vez que elas conseguem fazer a reunião de diversos estudos numa mesma área do conhecimento, de maneira pragmática e sintética, sendo um processo organizado e com um risco de viés mais controlado do que outros tipos de estudo (19). Ela funciona como um compilado de evidências existentes até aquele momento para responder uma questão específica, gerando um panorama geral acerca de determinado tema/assunto (20). Além disso, revisões sistemáticas conseguem solucionar, ou pelo menos minimizar, divergências entre estudos de uma mesma área e levantar questões acerca da necessidade de mais estudos ou se há evidências suficientes para se concluir uma hipótese (21). São fundamentais para tomada de decisão em saúde (22).

Apesar disso, tratando-se de metodologia, a qualidade de uma revisão sistemática nem sempre pode estar ligada com a qualidade dos estudos analisados (23). Isso se deve ao fato de que revisões sistemáticas podem seguir critérios rigorosos e metódicos de construção, enquanto os estudos analisados podem não ter tido esse mesmo comprometimento, como a presença de vieses nos estudos primários (19). Ela pode mostrar limitações em estudos prévios que devem ser superadas nos próximos (24). A RS (revisão sistemática) deve utilizar estratégias que diminuam a ocorrência de erros aleatórios e sistemáticos, ainda que estes estejam presentes nos estudos primários, servindo como uma síntese dos mesmos (25). Ademais, uma vez que os resultados dos estudos primários se mostraram tendenciosos, o resultado da RS não pode ser considerado definitivo e requer a realização de novos estudos com menor risco de viés para se chegar a uma resposta mais concreta e com intervalo de confiança mais estreito (24).

Quanto ao desenho, as revisões sistemáticas são um tipo de estudo secundário que se iniciam a partir de uma pergunta bem estabelecida e de uma estratégia de busca das evidências definida, critérios de inclusão e exclusão de artigos, análise inicial e avaliação dos estudos e apresentação de uma conclusão a partir das evidências obtidas (26). Apesar de todo esse

processo, o leitor ainda deve ter o devido preparo para avaliar a qualidade da RS e fazer a correta aplicação dos resultados, visto que o número crescente de publicações tem posto muitos profissionais em dúvida, sendo imprescindível selecionar as informações mais relevantes e confiáveis (25). É comum se deparar com muitas revisões sistemáticas concluindo que não há evidências suficientes ou que são fracas a ponto de não serem confirmatórias no tocante à determinada intervenção (27). Mais precisamente, apenas a minoria desses artigos conclui algo relevante (16). E uma vez que elas demonstram o conhecimento de determinado período, as revisões devem ser feitas de modo a que possam ser reproduzidas posteriormente para que o conhecimento seja atualizado (26). Para isso, o relato deve ser transparente para que os leitores possam avaliar a confiabilidade por si mesmos (24). Ainda que a revisão conste com número de protocolo, metodologia bem descrita e amostra adequada, o que a torna mais confiável, é possível haver um resultado inconclusivo. Porém, pouco se sabe sobre o perfil desse tipo de revisão.

Nesse sentido, alguns pesquisadores seguem a linha de que a tarefa de saber ler e avaliar uma RS é totalmente daquele de que a consome, servindo a revisão apenas como uma ferramenta para estreitar o IC dos artigos (28). Esse argumento leva em conta que a evidência científica deve passar por uma análise crítica para julgar sua veracidade e relevância, e somente a partir dessa análise que o consumidor da revisão deve adotar uma conduta ou não (29). A tomada de decisão não pode ser terceirizada. E é nesse ponto em que as revisões sistemáticas entram como um mecanismo para tentar diminuir a imprecisão dos estudos que foram incluídos (30).

3.2 Nem toda revisão sistemática é confiável

Evidências indicam que grande parte das publicações em geral são falsas ou negativas, embora isso não seja um fato ruim (16). Na verdade, seria de se desconfiar caso a maioria dos estudos tivessem um resultado positivo (1). Ainda que uma revisão se comprometa a entregar um material de alta confiabilidade e qualidade, não é garantia de um resultado positivo. Isso porque faz parte do processo científico que nem todos os estudos terão

algo a concluir (2). Seja por falta de estudos primários, por falta de amostra ou por falta recursos. As revisões com resultados inconclusivos (e que são confiáveis) mostram que ainda é preciso mais tempo e mais conhecimento para preencher determinada lacuna. Por outro lado, existem aquelas que não são confiáveis por serem mal delineadas, sem protocolo e com hipóteses duvidosas. Nesse caso, a inconclusão seria consequência de uma metodologia mal feita ou pela presença de vieses, os quais podem produzir resultados que não deveriam ser produzidos, mascarando ou desviando os estudos de seus objetivos originais (31). Por isso, com o alto risco de vieses, é menos provável que um estudo chegue a uma verdade (32).

Nesse mesmo âmbito, levando-se em consideração a hipótese de que um valor preditivo positivo maior que 50% seja difícil de ser alcançado, isso condiz com a probabilidade de que podemos encontrar, em média, 50% de estudos positivos e 50% de estudos negativos (22). São conhecidas algumas características que predisõem estudos falsos: amostra pequena; possibilidade de fazer mudanças no desenho do estudo ou em seus desfechos; presença de conflitos de interesse e financiamento. Entretanto, a depender de como esses estudos são feitos, a probabilidade de eles serem verdadeiros pode ainda cair para 10-30% (1). Isso se torna verdadeiro quando lembramos que é mais fácil publicar um artigo positivo do que um negativo (viés de publicação) (26); *salami slicing* (33), que consiste em fragmentar os resultados de uma pesquisa para haver maior volume de trabalhos (34); publicações duplicadas, etc. Tudo isso favorece a produção e publicação de revisões conclusivas, pois são “melhores” para a imagem da revista e para a impressão do leitor. Além disso, devemos nos atentar ao fato de que muitos pesquisadores trabalham com equipes gigantescas, sendo um meio competitivo de quem publica mais (e mais rápido), ainda que esses artigos não sejam de grande relevância para o universo dos consumidores da ciência (3). Estima-se que, em 15 anos, as revisões sistemáticas tiveram um aumento de 2.728% no número de publicações (35). Entretanto, a qualidade desses estudos não conseguiu acompanhar esse crescimento exponencial (16). Tais publicações contam com desenhos de estudos e análises estatísticas mais flexíveis, além de abrangerem estudos pequenos com baixo poder estatístico (36).

Somado a isso, existe o recorrente teste de hipóteses pouco prováveis, feito por pesquisadores que precisam publicar artigos em sua linha de produção, ou para se adequar às normas de algumas revistas e editoras (37). Isso não é um fato que ajude a ciência ou seus consumidores, pois as bases de dados ficam lotadas de artigos que possuem baixo poder, não havendo relevância para a prática médica (38). Há estudos que confirmam que somente uma pequena parcela dos artigos publicados mundialmente possuem um poder estatístico de 80%, que é o mínimo requerido para diminuir a incidência do erro tipo II (36). Isso é um chamado para que a ciência se desenvolva no sentido de produzir conteúdo de maneira mais íntegra e estudos mais relevantes (39).

3.3 Uma boa ferramenta para avaliar a validade interna dos artigos.

Alguns instrumentos foram criados no final do século XX para que servissem como “checklist” ou guia de qualidade para condução de revisões sistemáticas e meta-análises (40)(41). Os mais conhecidos foram o QUORUM (Quality of Reporting of Meta-analyses) e OQAQ (Overview Quality Assessment Questionnaire) (42)(43). No século atual, outras ferramentas surgiram como complemento ou atualização dessas outras, como o AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) e PRISMA (44). Todas essas funcionam como meio de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas e meta-análises e contribuem para aprimorar a qualidade das evidências nos sistemas de saúde e reduzir o desperdício de pesquisas irrelevantes (45).

Quando estudamos sobre qualidade de revisões sistemáticas, há basicamente dois pontos principais em que devemos nos atentar: integridade científica e a qualidade metodológica (26). A integridade científica diz sobre a forma que a RS foi elaborada e conduzida, enquanto a qualidade metodológica se refere à descrição do método e dos resultados (46)(22). Uma metodologia própria criada pela Cochrane conseguiu fazer com que aquelas revisões sistemáticas feitas através dela tivessem uma qualidade melhor quando comparada àquelas que não usaram nenhum tipo de escala (45). Esses métodos são criados para diminuir a incidência de vieses e fazer com que os resultados possam ser reproduzidos e adaptados

à realidade o melhor possível (47). De maneira geral, as revisões sistemáticas tiveram considerável melhora na qualidade metodológica após o surgimento dessas ferramentas, por isso é aconselhável que as revistas instrua seus autores a aderirem a elas ao publicar seus trabalhos (48). Pelo fato de que, atualmente, a maioria das revisões sistemáticas e meta-análises, além de não serem relevantes, são conflituosas e geram informações enganosas, essas ferramentas são de fundamental importância para a construção desses estudos (16)(31). No sentido de que as RS têm alta relevância quando se trata de qualidade da informação, artigos que não se comprometem em trazer informação baseada em evidências podem ser danosos na tomada de decisão (38).

Existem, atualmente, 20 instrumentos para avaliar qualidade metodológica de revisões sistemáticas (49). Entretanto, boa parte delas não são amplamente usadas por serem complicadas e levarem muito tempo para serem preenchidas (44). Nos anos recentes, o AMSTAR é o instrumento mais utilizado dentre os pesquisadores para avaliar integridade científica (50). Ela é uma ferramenta confiável, válida e de fácil uso, que funciona quase como uma solução para medir a validade e integridade de uma revisão sistemática. O AMSTAR pode ser usado tanto para avaliar cada um dos 16 componentes, como para obter uma classificação geral (apesar de não ser esse o objetivo), ainda que cada um dos itens seja independente dos demais (51). O tempo para completa-lo leva de 15-30 minutos, que é consideravelmente menor do que para preencher outros instrumentos de mesmo cunho (52). Diante do desenfreado crescimento de publicações enganosas e conflitantes, é essencial que ferramentas como o AMSTAR sejam usadas para que se evite o desenvolvimento de decisões baseadas nesses estudos improdutivos (53).

3.4 É possível minimizar as chances da inconclusão.

Uma das melhores formas de se minimizar o risco de vieses é publicar o protocolo da pesquisa *a priori*, que consiste em expor as hipóteses do estudo e sua metodologia antes mesmo de partir para a coleta de dados (54)(55). É uma forma do leitor saber o que o autor estava imaginando antes de iniciar sua pesquisa, além de poder saber se houve alteração em algum

ponto do processo (56). A publicação do protocolo é tão importante para a RS quanto a randomização é para o ECR (ensaio clínico randomizado) (57). É de grande importância, pois é possível que o autor modifique sua metodologia no meio da coleta para que possa driblar um resultado que não deveria ser encontrado ou que não era seu objetivo inicial, ou até mesmo para achar um desfecho secundário (58). Isso é uma realidade que deve ser combatida, pelo fato de que dados de um estudo mostraram que de 47 revisões sistemáticas que publicaram seu protocolo, apenas 1 permaneceu inalterado. Apesar de que essa mudança possa não ser prejudicial (adição de mais detalhes à revisão ou explicação acerca das estratégias de busca ou esclarecimento dos métodos estatísticos), as mudanças no protocolo aumentam o risco de viés (58). Ainda que se leve um tempo maior desde a busca até a publicação de uma RS, aquelas que tiveram seu protocolo publicado *a priori* foram mais bem elaboradas e tiveram melhor resultado, uma vez que qualidade e transparência devem sempre acompanhar a construção da RS (59).

Com isso em mente, ao se deparar com um artigo, o leitor deve avaliar três quesitos: a probabilidade pré-teste, o poder estatístico e a qualidade metodológica do trabalho (22). Um estudo que já começa com sua probabilidade pré-teste baixa tende a ser negativo (60). Estudos com baixo poder estatístico tendem a apresentar uma maior frequência de erros aleatórios, visto que não é possível haver artigo com baixo poder estatístico e valor de *p* significativo, pois este se torna menos confiável ainda (37). A própria análise dos dados pode constituir um viés, caso esta não tenha sido apontada no protocolo, o que recebe o nome de análise *post-hoc* (61).

Portanto, visto que ainda não há estudos esclarecedores e metacientíficos acerca do perfil e incidência das revisões sistemáticas, esse trabalho visa preencher essa lacuna caracterizando as revisões publicadas numa revista de grande relevância científica. Com isso, será possível entender como as revisões sistemáticas se comportaram durante o período estudado e como devemos estar mais atentos a qualidade metodológica dos artigos que nos deparamos eventualmente. Espera-se que seja de grande ajuda e incentivo para que novos estudos sejam feitos nessa área e que possam esclarecer as questões que venham a surgir.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo observacional, cuja unidade de análise foram artigos científicos, logo, de caráter metacientífico. Tal estudo foi realizado em computador pessoal, com acesso a internet, na cidade de Salvador – BA, no período de março de 2020 a abril de 2021.

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídas todas as revisões sistemáticas no *Journal of the American Medical Association* entre o período de janeiro de 2016 a dezembro de 2019. Optou-se por não utilizar critérios de exclusão.

4.3 AMOSTRA E SELEÇÃO DE ARTIGOS

A amostra foi constituída por todas as revisões sistemáticas publicadas no JAMA no período de 2016 a dezembro de 2019, periódico com o fator de impacto de 45.5, o que caracteriza sua grande relevância científica. A seleção foi feita na base de dados virtual da própria JAMA, com base em dados contidos no resumo, metodologia e conclusão dos artigos. Todo o processo foi feito em dupla, de forma independente e por consenso, nos casos de discordância.

Algumas variáveis foram coletadas dos artigos incluídos, novamente, em dupla e de forma independente, sendo os dados compilados em uma planilha do Excel®. O período de seleção dos artigos foi estipulado utilizando como marcos a publicação da política final do NIH em 2016, em que todos os ensaios clínicos devem ser registrados no ClinicalTrials.gov, com o objetivo de promover a disseminação responsável e aberta acerca desses estudos, sendo validado em Janeiro de 2017 (15)(62). Além disso, a AMSTAR-2, instrumento imprescindível para avaliação de validade interna e qualidade metodológica, foi atualizada no mesmo ano de 2017, em que passou por aprimoramentos e maior sensibilidade dos seus objetivos (44). Após esses marcos, entende-se que as revisões publicadas deveriam apresentar maior qualidade metodológica.

4.4 DADOS EXTRAÍDOS

- Número de estudos incluídos (variável quantitativa discreta). Quantificada com base no número de estudos incluídos após a aplicação dos critérios de elegibilidade.
- Número de autores (variável quantitativa discreta). Quantificada com base no número de autores em cada estudo
- Registro de protocolo a priori (variável qualitativa nominal dicotômica). Categorizada em sim ou não pela presença do número do registro de protocolo no corpo do artigo.
- Financiamento da indústria (variável qualitativa nominal dicotômica). Categorizada em sim ou não com base nas informações do artigo.
- Declaração de conflito de interesse (variável qualitativa nominal dicotômica). Categorizada em sim ou não com base nas informações do artigo.
- Avaliação do risco de viés (variável qualitativa nominal dicotômica). Categorizada em sim ou não para a presença da informação de que os estudos envolvidos na revisão foram analisados quanto ao risco de viés.
- Risco de viés. Categorizada com base na classificação da AMSTAR-2 (variável qualitativa ordinal). Sobre essa última variável, foi utilizada a ferramenta AMSTAR-2. Trata-se de um *checklist* com 16 itens, que podem ser analisados tanto em conjunto, como individualmente, com o objetivo de avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas. As categorias são divididas em: “*critically low*”, “*low*”, “*moderate*” e “*high*”. As categorias classificadas em “*critically low*” e “*low*” são consideradas como alto nível de risco de viés por apresentarem um ou mais defeitos críticos; as classificadas em “*moderate*” são consideradas como nível médio de risco de viés pela ausência de defeitos críticos, mas com mais de uma fraqueza não-crítica; as classificadas em “*high*” são consideradas como baixo nível de risco de viés por não apresentar ou apresentar apenas uma fraqueza não-crítica. Nesse trabalho, as categorias “*critically low*” e “*low*” serão consideradas como alto risco de viés e a categoria “*moderate*” e “*high*” como baixo risco de viés.

4.5 ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram tabulados no Excel® 2016 e importados para o *software SPSS Inc. Released 2003. SPSS for Windows, Version 14.0. Chicago, SPSS Inc.*, licenciado pela EBMS, para as devidas análises estatísticas.

Em relação à análise descritiva, as variáveis numéricas (número de estudos incluídos e número de autores) foram expressas através de média e desvio padrão, nos casos em que a distribuição dessas variáveis foi normal. Já quando a distribuição não foi normal, foi utilizada mediana e intervalo interquartil.

As variáveis qualitativas (registro de protocolo a priori, financiamento da indústria, declaração de conflito de interesse, avaliação do risco de viés e risco de viés com base na AMSTAR-2) foram expressas através de proporção e IC 95%.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Tendo como base a Resolução do Ministério da Saúde nº 466/12, esse estudo tem como objetivo de pesquisa artigos primários, por isso não se aplicam os aspectos éticos relacionados a seres humanos.

5 RESULTADOS

Durante o período de janeiro de 2016 a dezembro de 2019 foram publicados 96 artigos que preencheram os critérios de elegibilidade. Um artigo foi excluído por não ser revisão sistemática, restando ao final 95 artigos para análise. Desses, 61 foram revisões sistemáticas conclusivas e 34 inconclusivas. (Figura 1).

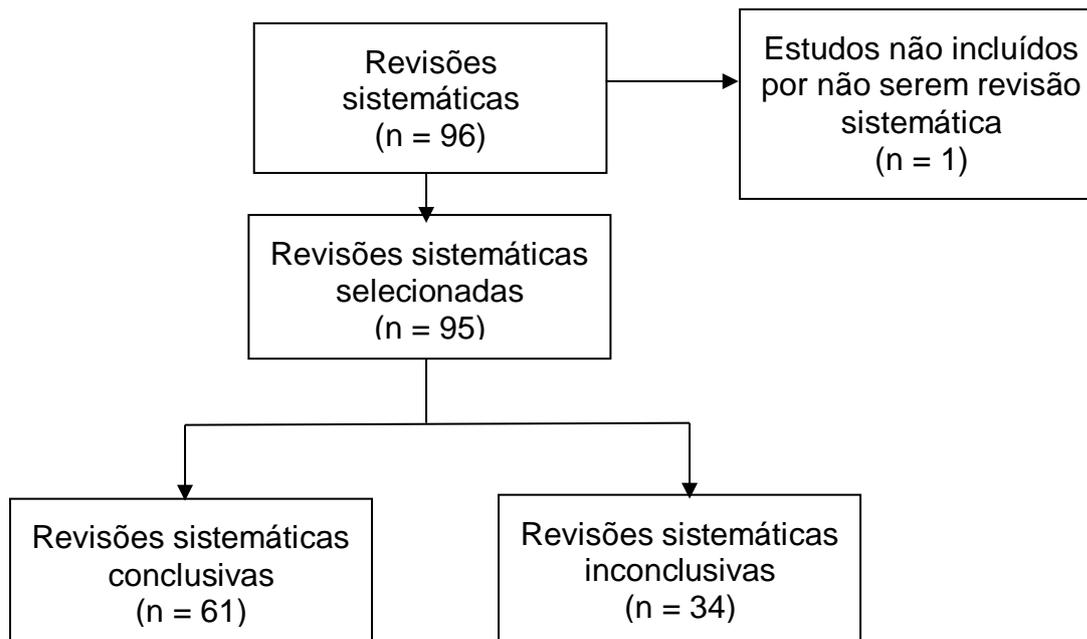


Figura 1 - Fluxograma da seleção de estudos

5.1 Características dos estudos selecionados

A maioria dos estudos foram da área da Cardiologia (13) e Medicina da Família e Comunidade (11), sendo que boa parte deles discutiram sobre métodos diagnósticos (47). A mediana de artigos incluídos na revisão foi 44 (intervalo interquartil 23-78), enquanto o número de autores teve uma mediana de 6 (intervalo interquartil 5-8). Os estudos apresentaram uma média de tamanho amostral de 172.350 participantes (desvio padrão 397.696), sendo que grande parte deles não declararam se houve conflito de interesse. (Tabela 1).

Tabela 1 - Variáveis de caracterização dos estudos encontrados (n=95)

Variável analisada	Revisões sistemáticas	Revisões sistemáticas
--------------------	-----------------------	-----------------------

	conclusivas (n=61)	inconclusivas (n=34)
Especialidades, n (%)		
Cardiologia	10 (77)	3 (23)
Medicina da Família e Comunidade	8 (72,7)	3 (27,2)
Oncologia clínica	3 (33,3)	6 (66,6)
Endocrinologia	6 (75)	2 (25)
Outras	34 (63)	20 (36)
Declaração de conflito de interesse		
Sim, n (%)	31 (79,4)	8 (20,6)
Não, n (%)	30 (53,5)	26 (46,5)
Tipo de intervenção		
Diagnóstico, n (%)	25 (53,2)	22 (46,8)
Tratamento, n (%)	25 (78,1)	7 (21,9)
Prognóstico, n (%)	11 (68,7)	5 (31,3)
Número de artigos incluídos, mediana (IIQ)	44 (23-78)	
Número de autores, mediana (IIQ)	6 (5-8)	
Tamanho amostral, média (DP)	172.350 (397.696)	

DP – Desvio Padrão, IIQ – Intervalo Interquartil

5.2 Incidência e perfil das revisões sistemáticas

Notou-se que 2016 e 2017 foram os anos com mais inconclusões, sendo que 2016 fechou com 43% de revisões inconclusivas e seguindo 2017 com 18 revisões sistemáticas publicadas, com metade apresentando resultados inconclusivos. Já 2018 foi o ano com mais revisões conclusivas, representando quase 35% do total. Em 2019 a frequência de inconclusivas atingiu o menor nível, chegando a apenas 5 (26%) (Gráfico 1).

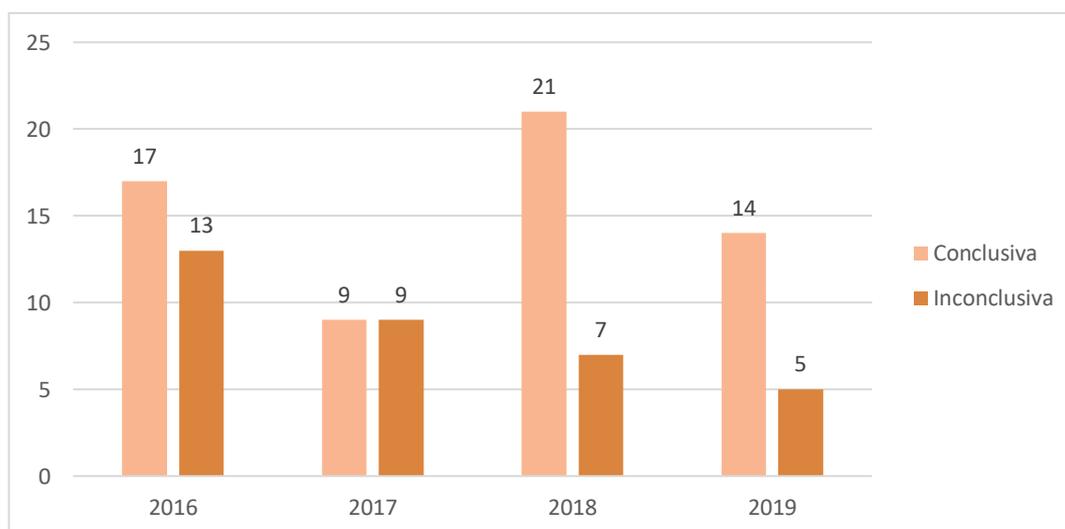


Gráfico 1 - Resultados das revisões em relação ao ano de publicação (n=95)

5.3 Qualidade metodológica

Das 95 revisões incluídas, se descobriu que 78 (82%) obtiveram financiamento da indústria. Ao mesmo passo, 73 artigos (77%) não constavam com número de protocolo, sendo que 20% dos artigos não avaliaram o risco de viés dos estudos incluídos na revisão. Já a análise do risco de viés das revisões através da AMSTAR-2 encontrou 30% dos artigos classificados em “risco alto” (Tabela 2).

Tabela 2 - Variáveis que mensuram o risco de viés (n = 95)

Variáveis incluídas	Revisões sistemáticas conclusivas (n=61)	Revisões sistemáticas inconclusivas (n=34)
Envolvimento da indústria, n (%)	47 (60)	31 (40)
Ausência de número de registro de protocolo, n (%)	42 (56)	31 (44)
Ausência de avaliação de risco de viés, n (%)	11 (57)	8 (43)
Alto risco de viés (AMSTAR-2), n (%)	14 (46)	16 (54)

É possível notar que, dos 34 artigos que tiveram um resultado inconclusivo, cerca de metade (47%) se enquadra na classificação como alto risco de viés. Enquanto dentre as conclusivas, apenas 14 revisões (21%) apresentaram alto risco de viés (Gráfico 2).

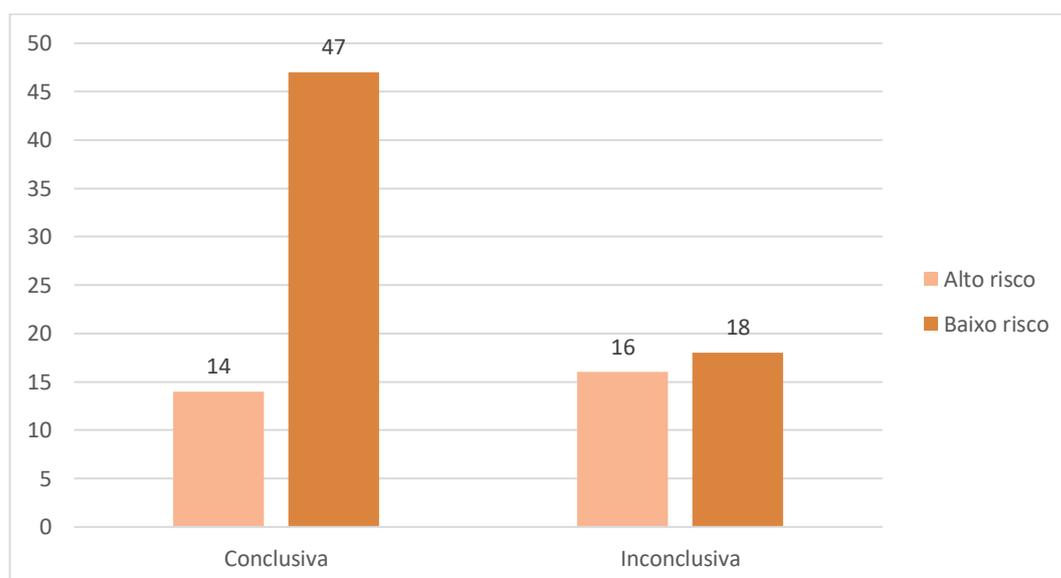


Gráfico 2 – Resultados das revisões em relação ao risco de viés de 2016 a 2019 (n=95)

6. DISCUSSÃO

Dentro do período de 2016 a 2019, foram selecionadas 95 revisões sistemáticas que preencheram os critérios de elegibilidade. No presente trabalho, a amostra se caracterizou sendo a maioria dos estudos da área da Cardiologia e que se trataram sobre métodos diagnósticos. Na maior parte desses trabalhos não houve declaração de conflito de interesse. Também foi analisada a incidência das revisões conclusivas e inconclusivas no período estudado e viu-se que, apesar de o valor absoluto ter decrescido ao longo dos anos, ainda se manteve com uma relação alta ao final do período. Aliado a isso, viu-se que o alto risco de viés acompanhou as revisões inconclusivas.

Como dito, em mais da metade dos estudos não houve conflito de interesse, sendo a maioria nas revisões conclusivas. Por outro lado, como observado, as inconclusivas têm menor qualidade metodológica, o que compromete ainda mais a validade desse tipo de revisão. Partindo do princípio da ciência aberta, o leitor se sente mais seguro lendo um artigo que não houve conflito de interesse, já que isso diminui a confiabilidade do artigo (15). Isso porque conflitos de interesse podem comprometer a integridade do estudo, além de gerar vieses propositais para favorecer uma empresa, um medicamento, uma determinada conduta, e assim por diante (10).

Dialogando com essa informação, pouco mais de um terço das revisões incluídas nesse estudo apresentaram um resultado inconclusivo. Também foi feita outra análise considerando a proporção de revisões conclusivas e inconclusivas dentro do período estudado. Apesar de que entre 2016 e 2019 houve diminuição no número de revisões inconclusivas, essa proporção variou entre cinquenta a cerca de vinte e cinco por cento. O que ainda representa um número considerável, embora dentro da faixa esperada (1). Deve-se ter em mente possíveis limitações e que estas, porventura, podem influenciar negativamente na qualidade do estudo. Observar o comportamento dessas inconclusões significa aprimorar o desenvolvimento das revisões sistemáticas de boa qualidade, repercutindo de maneira positiva no ecossistema científico para que se tornem mais confiáveis e de melhor aplicabilidade na vida real.

Em última análise foi reunida algumas variáveis relacionadas ao risco de viés. Os trabalhos, em sua maioria, apresentaram baixo risco de viés. Entretanto, olhando para as inconclusivas, é possível notar uma alta proporção de revisões com alto risco de viés. Aliado a isso, houve um grande número de estudos em que houve envolvimento da indústria. Ainda nesse âmbito, observou-se um alto número de publicações que não possuíam registro de protocolo a priori, fato que pode estar associado a uma maior chance de aquela revisão sistemática ser inconclusiva (22). Esse cenário indica que esses trabalhos têm sérios prejuízos e impactam negativamente na tomada de decisão clínica. Isso pode ocorrer com condutas que não deviam ser tomadas pois são ultrapassadas ou não mostram benefício. É possível que muitos profissionais não estejam cientes desse fato, ajudando a contribuir com a propagação de estudos negativos, sendo os pacientes os mais prejudicados (63).

Dickersin também afirma que quanto maior a presença de vieses, menor a chance do estudo chegar a uma verdade (32). Entretanto, uma das principais opções para diminuir o risco de viés é a publicação do protocolo a priori. Ainda que esse protocolo venha a ser modificado, a transparência e qualidade desse processo é de grande ajuda para o leitor (56).

Esse estudo teve como principais limitações a pequena amostra e o curto período de acompanhamento. Certamente, estudando um intervalo de tempo maior, seria possível ter uma noção ainda melhor acerca das revisões inconclusivas e do seu comportamento ao longo do tempo. Ainda assim, foi possível dar os primeiros passos nos estudos dessa temática. Espera-se que novos estudos sejam feitos para responder as perguntas que possam surgir pela frente.

Portanto, com esse estudo, espera-se que se abram perspectivas de mais estudos na área de metaciência, para que se possa entender com mais clareza os processos por trás da construção do conhecimento. Que a integridade científica seja uma virtude desses construtores da ciência e também dos consumidores, que possam servir e aplicar o que há de melhor para todos.

7. CONCLUSÃO

De maneira geral, as revisões sistemáticas incluídas se mostraram com baixo nível de integridade científica, embora a maioria não tenha conflitos de interesse. Assim como houve um grande número de trabalhos em que não havia registro de protocolo a priori, associado a um grande envolvimento da indústria. Dentre as revisões inconclusivas, houve uma proporção considerável de trabalhos com alto risco de viés e também trabalhos que esse risco não foi avaliado. Paralelamente, a incidência de revisões inconclusivas diminuiu ao longo dos anos, fenômenos não observado nas conclusivas. Ainda assim, manteve-se um relação ainda elevada em relação ao total de revisões publicadas. Esses fatores resultantes de uma análise exploratória, indicam possível baixa integridade científica no processo de produção e publicação desses estudos.

REFERÊNCIAS

1. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *Get to Good Res Integr Biomed Sci.* 2018;2(8):2–8.
2. Ioannidis JPA. The Proposal to Lower P Value Thresholds to .005. *JAMA.* 2018 Apr;319(14):1429–30.
3. Ioannidis JPA, Klavans R. The scientists who publish a paper every five days. *Nature.* 2018;561(September):167–9.
4. Wager E, Singhvi S, Kleinert S. Too much of a good thing? An observational study of prolific authors. *PeerJ.* 2015;2015(8):1–5.
5. Goodman S, Dickersin K. Metabias: a challenge for comparative effectiveness research. Vol. 155, *Annals of internal medicine.* United States; 2011. p. 61–2.
6. Wallach JD, Boyack KW, Ioannidis JPA. Reproducible research practices, transparency, and open access data in the biomedical literature, 2015–2017. *PLoS Biol.* 2018;16(11):2015–7.
7. Burns P, Rohrich R, Chung K. The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. 2015;128(1):305–10. Available from: <http://www.alpbc.eu/>
8. Peters SE, Johnston V, Coppieters MW. Interpreting systematic reviews: Looking beyond the all too familiar conclusion. *J Hand Ther.* 2014;27(1):1–3.
9. Willhelm C, Girisch W, Gottschling S, Gräber S, Wahl H, Meyer S. Systematic cochrane reviews in neonatology: A critical appraisal. *Pediatr Neonatol.* 2013;54(4):261–6.
10. Djulbegovic B, Kumar A, Magazin A, Schroen AT, Soares H, Hozo I, et al. Optimism bias leads to inconclusive results - An empirical study. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(6):583–93.
11. Patino CM, Ferreira JC. Internal and external validity: Can you apply research study results to your patients? *J Bras Pneumol.* 2018;44(3):183.
12. Mickenautsch S. Systematic reviews, systematic error and the acquisition of clinical knowledge. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10.

13. Ioannidis JPA. Meta-research: Why research on research matters. *PLoS Biol.* 2018;16(3):1–6.
14. Dick F, Tevæearai H. Significance and Limitations of the p Value. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(6):815.
15. Hudson KL, Lauer MS, Collins FS. Toward a New Era of Trust and Transparency in Clinical Trials. *JAMA.* 2016 Oct;316(13):1353–4.
16. Ioannidis JPA. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. *Milbank Q.* 2016;94(3):485–514.
17. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet (London, England).* 2017 Jul;390(10092):415–23.
18. Schulman KA. Understanding attitudes toward clinical research. *J Ambul Care Manage.* 2003;26(1):88–90.
19. Costa AB, Zoltowski APC, Koller SH, Teixeira MAP. Construção de uma escala para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas. *Cienc e Saude Coletiva.* 2015;20(8):2441–52.
20. Barbosa FT, Lira AB, de Oliveira Neto OB, Santos LL, Santos IO, Barbosa LT, et al. Tutorial for performing systematic review and meta-analysis with interventional anesthesia studies. *Brazilian J Anesthesiol.* 2019;69(3):299–306.
21. DELLALIBERA E, Azad AK, Sadee W, Schlesinger LS, Chapman SJ, Hill AVS, et al. Ministério da Saúde. Vol. 80, System. 2012. 2–9 p.
22. Pussegoda K, Turner L, Garritty C, Mayhew A, Skidmore B, Stevens A, et al. Identifying approaches for assessing methodological and reporting quality of systematic reviews: A descriptive study. *Syst Rev.* 2017;6(1):1–12.
23. Hooft L, Scholten RJPM. Assessing Methodological Quality. *Inleid evidence-based Med.* 2018;199–206.
24. Peng RD, Dominici F, Zeger SL. Reproducible epidemiologic research. *Am J Epidemiol.*

- 2006;163(9):783–9.
25. Berwanger O, Suzumura EA, Buehler AM, Oliveira JB. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(4):475–80.
 26. Lasserson TJ, Thomas J HJ. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0* (updated July 2019). Wiley; 2019. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
 27. Greenhalgh T. How to read a paper: Assessing the methodological quality of published papers. *BMJ* [Internet]. 1997;315(7103):305–8. Available from: <https://www.bmj.com/content/315/7103/305>
 28. Jørgensen AW, Hilden J, Gøtzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: Systematic review. *Br Med J*. 2006;333(7572):782–5.
 29. Correia LC. Princípios da Medicina Baseada em Evidências [Internet]. 2011 [cited 2020 Mar 26]. Available from: <https://medicinabaseadaemevidencias.blogspot.com/2011/10/os-sete-principios-da-medicina-baseada.html>
 30. Schober P, Vetter TR. Confidence Intervals in Clinical Research. *Anesth Analg* [Internet]. 2020;130(5). Available from: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2020/05000/Confidence_Intervals_in_Clinical_Research.25.aspx
 31. Page MJ, Shamseer L, Altman DG, Tetzlaff J, Sampson M, Tricco AC, et al. Epidemiology and Reporting Characteristics of Systematic Reviews of Biomedical Research: A Cross-Sectional Study. *PLoS Med*. 2016;13(5):1–30.
 32. Dickersin K. Publication Bias: Recognizing the Problem, Understanding Its Origins and Scope, and Preventing Harm. *Publ Bias Meta-Analysis Prev Assess Adjust*. 2006;(August):9–33.
 33. Fraga-Maia H. “SALAMI SCIENCE” OU “SALAMI SLICING”: UMA REFLEXÃO SOBRE A

PRODUÇÃO CIENTÍFICA. Rev Pesqui em Fisioter. 2017 Feb 21;7.

34. Enago Academy. O que é salami slicing no mundo da pesquisa? [Internet]. 2020. Available from: <https://www.enago.com.br/academy/salami-slicing/>
35. Fontelo P, Liu F. A review of recent publication trends from top publishing countries. Syst Rev. 2018;7(1):1–9.
36. Button KS, Ioannidis JPA, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ESJ, et al. Power failure: Why small sample size undermines the reliability of neuroscience. Nat Rev Neurosci. 2013;14(5):365–76.
37. Correia LC. Por que os resultados da maioria dos estudos publicados são falsos? [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 27]. Available from: <https://medicinabaseadaemevidencias.blogspot.com/2017/04/por-que-os-resultados-da-maioria-dos.html>
38. Fanelli D. “Positive” results increase down the hierarchy of the sciences. PLoS One. 2010;5(4).
39. Ioannidis JPA. How to Make More Published Research True. PLOS Med [Internet]. 2014 Oct 21;11(10):e1001747. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001747>
40. Bahor Z, Liao J, Macleod MR, Bannach-Brown A, McCann SK, Wever KE, et al. Risk of bias reporting in the recent animal focal cerebral ischaemia literature. Clin Sci. 2017;131(20):2525–32.
41. Jens M, Ulrich D, Wolf-Rüdiger S. Checklists for Authors Improve the Reporting of Basic Science Research. Stroke [Internet]. 2020 Jan 1;51(1):6–7. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027626>
42. Natto ZS, Alghamdi DS. Quality assessment of systematic reviews and meta-analyses published in Saudi journals from 1997 to 2017. Saudi Med J. 2019;40(5):426–31.
43. Tao KM, Li XQ, Zhou QH, Moher D, Ling C quan, Yu WF. From quorum to prisma: A survey of high-impact medical journals’ instructions to authors and a review of systematic

- reviews in anesthesia literature. *PLoS One*. 2011;6(11):1–5.
44. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:1–7.
 45. Pussegoda K, Turner L, Garritty C, Mayhew A, Skidmore B, Stevens A, et al. Systematic review adherence to methodological or reporting quality. *Syst Rev*. 2017;6(1):1–14.
 46. Shea B, Boers M, Grimshaw JM, Hamel C, Bouter LM. Does updating improve the methodological and reporting quality of systematic reviews? *BMC Med Res Methodol*. 2006;6:1–7.
 47. Linde K, Willich SN. How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. *J R Soc Med*. 2003;96(1):17–22.
 48. Tunis AS, McInnes MDF, Hanna R, Esmail K. Association of study quality with completeness of reporting: Have completeness of reporting and quality of systematic reviews and meta-analyses in major radiology journals changed since publication of the PRISMA statement? *Radiology*. 2013;269(2):413–26.
 49. Armstrong J, Green K. Guidelines for Science: Evidence-based Checklists. SSRN Electron J. 2018 Jun 8;
 50. Pieper D, Koensgen N, Breuing J, Ge L, Wegewitz U. How is AMSTAR applied by authors - A call for better reporting. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):1–7.
 51. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2009;62(10):1013–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.10.009>
 52. 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*. 2017;358.

53. Faggion CM. Critical appraisal of AMSTAR: Challenges, limitations, and potential solutions from the perspective of an assessor. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15(1):1–5.
54. Almeida CPB de, Goulart BNG de. How to avoid bias in systematic reviews of observational studies. *Rev CEFAC*. 2017;19(4):551–5.
55. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7).
56. Atkins D, Fink K, Slutsky J. Better information for better health care: The Evidence-based Practice Center program and the Agency for Healthcare Research and Quality. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 II):1035–41.
57. Klugar M. A protocol is essential for a systematic review as randomization is for randomized controlled trials. *JBIC Database Syst Rev Implement Reports*. 2016;14(7):1–2.
58. Silagy CA, Middleton P, Hopewell S. Publishing Protocols of Systematic Reviews. *Jama*. 2002;287(21):2831.
59. Allers K, Hoffmann F, Mathes T, Pieper D. Systematic reviews with published protocols compared to those without: more effort, older search. *J Clin Epidemiol [Internet]*. 2018 Mar;95:102–10. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435617301701>
60. Riaz I Bin, Khan MS, Riaz H, Goldberg RJ. Disorganized Systematic Reviews and Meta-analyses: Time to Systematize the Conduct and Publication of These Study Overviews? *Am J Med*. 2016 Mar;129(3):339.e11-8.
61. Correia LC. O Problema das Múltiplas Comparações [Internet]. 2016 [cited 2020 Mar 26]. Available from: <https://medicinabaseadaemevidencias.blogspot.com/2016/10/o-fenomeno-estatistico-do-problema-das.html>
62. Zarin DA, Tse T, Ph D, Williams RJ, Pharm D, Carr S. Special Report Trial Reporting in *ClinicalTrials.gov — The Final Rule*. 2016;

63. Huded C, Rosno J, Prasad V. When research evidence is misleading. *Virtual Mentor*. 2013;15(1):29–33.