



**CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**TAIARA LOHANA FIGUEIREDO OLIVEIRA**

**ANÁLISE DO PERFIL E DA QUALIDADE DE REVISÕES SISTEMÁTICAS À LUZ  
DO TIPO DE CONCLUSÃO**

**Salvador, BA**

**2021**

**Taiara Lohana Figueiredo Oliveira**

**Análise do perfil e da qualidade de revisões sistemáticas à luz do tipo de conclusão**

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, BA**

**2021**

Dedico esse trabalho à minha família e ao meu parceiro de sonhos.

## AGRADECIMENTOS

Agradecer primeiramente à minha família que me possibilitou cursar essa graduação e me dão forças e apoio para seguir em frente. Em especial à minha irmã, que além de puxar minha orelha carinhosamente sempre, me escuta todo dia falando sobre revisões sistemáticas e faz perguntas só para me incentivar, à minha mãe que sempre faz a sobremesa que eu gosto no dia certo que preciso de um empurrãozinho a mais, ao meu pai que está sempre pronto para um conselho aleatório que quase sempre vai servir mais cedo ou mais tarde e ao meu avô que me ensinou muito nessa escola da vida, mais do que qualquer professor poderia ensinar. Aos meus parceiros de madrugadas, longas horas de escrita no cobertor do lado e de passeios na garagem, obrigada Shuri e King por me morderem e me apertarem dentro da minha própria cama, o amor felino é lindo. Não posso deixar de agradecer aos meus amigos antigos e novos que me acompanharam nessa longa jornada. Ao povo que me conhece desde a escola, obrigada pela paciência com os longos vácuos, fotos escavadas do Drive que todo mundo queria esquecer e uma risada horrível. Obrigadas Carol, Gabu, Jo, Rafa e Victor por serem meus parceiros desde o segundo semestre de faculdade e sempre me dando uns conselhos em forma de áudios gigantes, figurinhas superexclusivas e muitos, realmente muitos, abraços. A Bia por ter sido minha dupla desde 2019, você me ensina todos os dias sobre força, fé e coragem para enfrentar os desafios, com amor e carinho sempre, te admiro muito. Para aqueles que estão longe, mas sempre presente, meu CEO, vocês foram uma brisa de ar fresco no meio dessa rotina, sempre com os piores desenhos, as melhores *playlists* e um apoio que nunca imaginei encontrar EAD. Àquele que me apoiou todos os dias, meu companheiro de sessão de estudos as duas e meia e de tentar fugir do sono nas sessões de estudo da madrugada, obrigada por segurar na minha mão e dividir seu cuidado e amor comigo, Luiz Alves. Por fim, obrigada a todos que passaram pela minha trajetória acadêmica deixando frases de amor e cuidado, vocês me motivam a estar aqui, e todos aqueles que eu deixei de fora porque são três da manhã e acabou o chá de limão com alho, eu amo vocês.

## RESUMO

**Introdução:** A revisão sistemática é o artigo de maior nível de evidência científica, com capacidade de compilar dados de forma a modificar condutas de acordo com seu desfecho. Assim, a integridade científica é um valor importante associado a confiabilidade tanto de estudos conclusivos, quanto conclusivos, sendo cada vez mais discutida atualmente. Porém, o crescente número de revisões sistemáticas redundantes, com resultados inúteis ou enviesado positivamente demonstra uma baixa qualidade metodológica associada com o método de produção atual. **Objetivo:** Contribuir para a caracterização de revisões sistemáticas publicadas em revista de grande impacto à luz do tipo de conclusão (conclusiva ou inconclusiva). **Metodologia:** Estudo metacientífico, tendo como unidade de análise revisões sistemáticas publicadas entre 2016 e 2019 em uma revista internacional de grande relevância. Foram coletadas as variáveis: número de estudos incluídos, ausência registro prévio de protocolo, envolvimento da indústria, declaração de conflito de interesse, avaliação da validade de interna de estudos abordados, alto risco de viés e a conclusão do artigo. **Resultados:** Foram selecionados ao final 89 artigos com 26 estudos inconclusivos publicados com incidência de 23,5%, 25%, 40% e 33,3%. Um terço dos artigos (33,4%) conclusivos foram classificados como alto risco de viés e proporção semelhante declarou conflito de interesse (33,4%) e não realizou registro prévio de protocolo (34,9%). Entre os artigos inconclusivos, a maioria foi classificado como alto risco de viés, com 65,4%, 34,6% sem registro prévio de protocolo e 57,7% de envolvidas com a indústria. **Conclusão:** Ainda que tenham sido publicadas em periódico de alto fator de impacto, tanto revisões conclusivas quanto inconclusivas mostraram-se baixo nível de qualidade metodológica, alto risco de viés e diversos níveis de envolvimento da indústria. O número de inconclusões foi menor do que o retratado na literatura, porém nesse grupo o total de artigos com baixa classificação foi ainda mais expressivo.

**Palavras-chave:** revisões sistemáticas; integridade científica; risco de viés.

## ABSTRACT

**Introduction:** A systematic review is the highest level on scientific evidence since it makes it possible to compile data to modify conduct according to its outcome. Thus, scientific integrity is an important value associated with the reliability of both conclusive and inconclusive studies, being increasingly discussed today. However, the growing number of redundant systematic reviews, with useless results or positively biased demonstrates a low methodological quality associated with the current production method. **Objective:** To contribute to the characterization of systematic reviews published in a high impact journal in the light of the type of conclusion (conclusive or inconclusive). **Methodology:** A meta-scientific study, with the unit of analysis being systematic reviews published between 2016 and 2019 in an international journal of great relevance. The variables collected were number of studies included, absence of prior registration of the protocol, industry involvement, declaration of conflict of interest, evaluation of the validity of internal studies approached, high risk of bias and the conclusion of the article. **Results:** 89 articles were selected with 26 published inconclusive studies with an incidence of 23.5%, 25%, 40% and 33.3% along the years. One third of the conclusive articles (33.4%) were classified as high risk of bias and a similar proportion declared a conflict of interest (33.4%) and did not register a previous protocol (34.9%). Among the inconclusive articles, most were classified as high risk of bias, with 65.4%, 34.6% without previous registration of protocol and 57.7% of those involved with the industry. **Conclusion:** Although they have been published in a high impact factor journal, both conclusive and inconclusive reviews have shown a low level of methodological quality, a high risk of bias and various levels of industry involvement. The number of inconclusions was lower than that portrayed in the literature, however in this group the total of articles with a low classification was even more expressive.

**Keywords:** systematic reviews; scientific integrity; risk of bias.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
<b>2 OBJETIVO</b> .....	<b>10</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	10
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>10</b>
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>12</b>
4.1 DESENHO DO ESTUDO.....	12
4.2 AMOSTRA E SELEÇÃO DE ARTIGOS .....	12
4.3 CRITÉRIOS E ELEGIBILIDADE .....	13
4.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	13
4.4 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS:.....	14
4.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	14
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>15</b>
5.1 AMOSTRA DE ESTUDOS .....	15
5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS .....	15
5.3 QUALIDADE DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS.....	17
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>18</b>
<b>6.1 LIMITAÇÕES</b> .....	<b>20</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	<b>20</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>21</b>
<b>ANEXO A – CHECK LIST DO AMSTAR–2</b> .....	<b>24</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Mesmo com o crescimento do movimento baseado em evidências, a massiva produção de informações exige a habilidade de atualização e tomada de decisão em um curto espaço de tempo (1). Compreender o melhor delineamento de estudo para o seu objetivo pode direcionar o banco de dados para facilitar a seleção das informações de maior confiabilidade e aplicáveis a prática de sua profissão (2,3). Nesse contexto ganham destaque as revisões sistemáticas (RS) com a função de coletar evidências de acordo com um método delineado previamente, de forma explícita e sistemática, para responder uma questão específica (4,5). Esse rigor associado a metanálise adequada, torna essa revisão sistemática capaz de aumentar o poder, a validade externa dos achados e a acurácia, ao diminuir a chance de erros aleatórios e vieses (6).

Atualmente, esse tipo de estudo tem se tornado cada vez mais comum, sua taxa de publicação aumentou cerca de oito vezes na última década, sendo atualmente registradas cerca de 11 novas revisões sistemáticas por dia (7,8). Apesar da disseminação de informação ser algo positivo, em conjunto a esse processo tem ocorrido uma queda na qualidade da produção desses artigos, com inúmeros estudos publicados utilizando dados redundantes, escassos ou de baixa qualidade (7,9).

Assim, é preciso entender que para uma revisão ser útil ela precisa garantir integridade nas três fases do estudo, a seleção, análise e interpretação dos resultados. Por se tratar de um estudo com dados secundários, o impacto das revisões está associado a dois fatores principais: o primeiro é a presença de estudos com alta qualidade de evidência sobre o tema e o segundo é que tenham estudos discordantes ou que deixem a questão em aberto para que seja feita a discussão (4,10). Se os estudos que compõe a revisão não forem íntegros, garantindo transparência, análise estatística adequada e metodologias coerentes, ainda que seja feita uma análise criteriosa, não será possível impedir que os resultados e conclusões sejam pouco confiáveis (11). Ganha, então, relevância a teoria de “entra lixo, sai lixo”, pensamento que reforça a ideia de que ao realizar RS com artigos de baixo impacto, produziremos estudos pouco relevantes, tendo uma produção bibliográfica cada vez maior, mas com pouco conteúdo passível de ser aproveitado(12,13).

Também existem revisões que possuem um arcabouço amostral amplo, mas não tem poder para rejeitar a hipótese nula por erros no delineamento do projeto,

sendo ineficaz na análise (6,14). É importante que sua metodologia seja estabelecida a priori, publicado o protocolo previamente e evite fatores que prejudicam a validade do trabalho como múltiplas análises, *spin* ou heterogeneidade (4,15–18).

A conclusão de uma revisão também impacta na sua análise, temos que uma das formas de uma revisão sistemática se tornar inútil é quando há uma inconclusão por motivos evitáveis, como falhas metodológicas (7,19). O estudo inconclusivo é aquele que não tem dados suficientes para afirmar ou negar a hipótese estudada, podendo ocorrer por falhas internas do estudo, como vieses, ou por falta de dados de boa qualidade (2,20). Quando gerada pelo último motivo, revisões metodologicamente coerentes sobre temas sem evidências suficientes, podem ser úteis quando feitas com o propósito de analisar a bibliografia existente e demonstrar as limitações dos artigos existentes, guiam a evolução dos estudos clínicos e geram hipóteses (21).

Por outro lado, um fator importante é a tendência dos editores e revistas a publicarem estudos positivos, o chamado viés de publicação, que tende a valorizar estudos que confirmam hipóteses (14). Isso leva os pesquisadores a rejeitarem estudos que possuam conclusões negativas relevantes e usar de métodos como múltiplas comparações, republicações, *salami slicing* e *spin*, para aumentar a chance de conseguir publicar um resultado positivo (7,22,23). Essa prática de valorizar quantidade sob qualidade leva novamente a um ciclo de superprodução de materiais manipulados estatisticamente para parecer relevante, mas que não geram efeitos na prática clínica ou impacto teórico, sendo, então, inúteis do ponto de vista científico (5,13,17).

Assim, tanto revisões conclusivas, quanto inconclusivas possuem diversos níveis de qualidade científica. Uma RS de qualidade que impacte nas decisões acadêmicas, políticas e de saúde não está associada ao caráter da sua conclusão, mas precisa garantir integridade científica em todo o processo da realização, escrita e pesquisa dos estudos (24). Assim, estimular a adesão do método científico mais rígido e reduzir a publicação redundante e desnecessária tornaria mais prático e acessível o processo de síntese das evidências e tomada de decisão. Aumento a qualidade dos estudos e ampliando o acesso a informação útil, na área de saúde, haveria impacto direto e positivo no conhecimento teórico e na qualidade da assistência ao paciente

## **2 OBJETIVO**

### **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**

As revisões sistemáticas são uma grande forma de administrar e absorver a produção científica objetivamente e com qualidade (10). Elas não apenas recolhem o material produzido em um artigo apenas, como também são capazes de melhorar o poder, a validade externa, o intervalo de confiança e reduzir a presença de erros (6). Além disso, ainda são capazes de resolver controvérsias das evidências e identificar lacunas no conhecimento abordado, podendo tanto recomendar condutas quanto indicar quais os pontos falhos da bibliografia abordada (21). Para que possa desempenhar o seu papel adequadamente, a revisão sistemática precisa ser feita de forma íntegra como um todo, inclusive durante seu delineamento, escrita e aplicação da metodologia rigorosa, o ponto forte desse tipo de estudo (4).

A aplicação desse conceito na produção científica consiste, basicamente, em uma boa conduta durante o delineamento, execução, análise e consumo da ciência (4). Assim, vários componentes devem ser analisados em relação a qualidade e quando identificados em um trabalho, falam a favor ou até mesmo contra uma atitude íntegra por parte do pesquisador (25).

Parte importante de garantir um bom trabalho vem de uma boa seleção amostral, na revisão sistemática, por se tratar de dados secundários, fala sobre uma seleção de artigos em boa quantidade e qualidade (26). Ou seja, para ter uma conclusão impactante é necessário que uma revisão possua bom tamanho amostral, garantindo representatividade, e realize avaliação de validade interna dos artigos incluídos, selecionando aqueles com baixo risco de viés (12,21). Contemplando estudos com metodologia adequada, o poder de conclusão e generalização da revisão aumenta, tornando-se capaz de dar uma resposta sobre a questão proposta, seja uma mudança de conduta ou uma inconclusão para analisar a literatura, e tendendo a ser impactante por anos (8,27).

Entretanto, ter uma amostra adequada não significa que o estudo seja útil, é preciso que seja feito uma análise estatística correta e que seus resultados sejam discutidos da forma adequada (6). Além disso, quando for muito elevada a possibilidade do viés, a análise sumária não deve ser feita ou, pelo menos, deve ser interpretada com cautela, cabendo ao autor discutir, em qualquer trabalho, seu impacto nos resultados da revisão (4). Isso é correlacionado diretamente com o padrão de desfechos encontrados nas revisões atualmente, polarizando entre tendência a posituação e aumento de artigos inconclusivos (7).

Essa posituação é atrelada ao viés de confirmação inerente ao ser humano, do ponto de vista científico, isso traduz na expectativa do pesquisador e do consumidor de que ao se deparar com uma questão e analisar um estudo, terá um resultado positivo (15). Estudos indicam que a frequência desse viés de publicação foi mensurada em cerca de 30% em 2019 (13). Assim, estudos com conclusões positivas tendem a ser submetidos, publicados e consumidos, do que estudos que não confirmam hipóteses, principalmente se não impactar em condutas já realizadas, esse viés é conhecido como viés de publicação (5,9,26). O conhecimento desse processo faz com que, ao associar sucesso com número de publicações, a comunidade científica faça uso de medidas não adequada para o obter o resultado positivo como *p-hacking*, onde é feita várias correlações de *p* consecutivas em busca de um valor significativo ou vários recortes de um mesmo trabalho publicados independentemente, o chamado *salami slicing* (18,22,23,28).

Paralelamente, vem crescendo também o número de estudos que levantam tópicos de inconclusão sobre o tema discutindo (21). Apesar da inconclusão poder ser

útil quando objetiva obter a uma síntese e estabelecer uma análise crítica dos métodos do tema em questão, atualmente tem sido, também, correlacionada com erros metodológicos (7,17). Um estudo sobre a bibliografia em neonatologia declarou que o número de revisões inconclusivas aumentou de 30% entre 1996 e 2000 para 58% entre 2006 e 2010, sendo listados como motivos comuns a amostra e dados insuficientes, erros na qualidade metodológica e heterogeneidade dos estudos (21).

Portanto, principalmente nesses dois tipos de conclusão, podemos identificar diversos fatores que podem reduzir a confiabilidade, qualidade e validade dos trabalhos. Nesse contexto, cada vez mais se faz necessário que o estudo tenha um rigor metodológico e que seja planejado a priori, por isso a comunidade científica objetivou o transformar elementos teóricos relacionados a integridade em métodos avaliáveis, como o registro prévio de protocolo e análise segundo guidelines (21,25).

Esse processo evidenciou que o movimento de super publicação de informações e valorização da quantidade vem manipulando os padrões de publicação a um aumento estudos de baixa qualidade. Isso leva a um provável aumento do número de revisões inconclusivas proporcional, apesar de ser contrário ao movimento de busca constante de resultados conclusivos positivos. É necessário, então, a adesão a integridade científica em todas as etapas da produção de conhecimento, buscando produzir evidências úteis, não apenas de valor publicitário, para que assim toda a linha de assistência, desde as associações e guidelines, até a relação médico paciente seja livre de vieses e de melhor qualidade.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 DESENHO DO ESTUDO**

Esse estudo é metacientífico, tendo como unidade de análise revisões sistemáticas.

### **4.2 AMOSTRA E SELEÇÃO DE ARTIGOS**

O estudo foi composto por Revisões Sistemáticas (RS) publicadas entre jan/2016 e dez/2019 na *British Medical Journal*, BMJ, avaliada em 2019 pelo *Journal Citations Report®*, com fator de impacto de 30.223, sendo a quarta mais influente entre as revistas de medicina geral. O acesso foi feito a partir do banco de dados virtual da revista pela internet, nos domicílios dos pesquisadores, entre julho e dezembro de 2020.

Assim, foram coletadas na base de dados virtual da revista, com base em dados contidos no resumo e na conclusão do artigo. Esse período foi definido levando em consideração que em 2017 houve a publicação da AMSTAR-2, atualização da AMSTAR, ferramenta importante para avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas, que determinou a ampliação e adequação da sua atuação e dos critérios incluídos. Em 2016 também houve adendos na declaração de Helsinque, documento que dispõe sobre questões éticas associadas a pesquisas em seres humanos, impactando nos estudos de intervenção e conseqüentemente nas revisões sistemáticas que utilizam esses dados secundários. Assim, levando em consideração esses marcos pesquisa, o que determinou a amostra do estudo será o intervalo de tempo descrito acima

Os dados foram coletados por dois pesquisadores de forma independente e relatados em uma planilha no Excel® do Microsoft Office for Windows versão 16.0.6769.2017. Depois ambos os autores se reuniram para comparar os dados obtidos, caso não chegue a um consenso, um terceiro foi responsável por desempatar.

#### 4.3 CRITÉRIOS E ELEGIBILIDADE

Foram incluídas revisões sistemáticas publicadas entre jan/2016 a dez/2019 na *British Medical Journal*. Não há critérios de exclusão.

#### 4.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Especialidades: encaixado em categorias de acordo com a lista de especialidades médicas do Conselho Federal de Medicina.

Tipo de estudo: classificado em estudo de intervenção, epidemiologia ou prognóstico.

Tamanho amostral: coletado do estudo com base no número total de indivíduos incluídos através dos dados secundários.

Número de estudos contemplados: coletado com base no número de artigos incluídos na revisão sistemática.

Número de autores: contabilizado a partir do número de autores dos estudos.

Ausência de registro prévio de protocolo: descrito como sim ou não, com base na presença do número de protocolo e se foi realizado a priori em relação ao estudo publicado.

Validade interna: classificado em sim ou não de acordo com a presença de análise de viés dos estudos abordados.

Envolvimento da indústria: agrupado em três categorias (1) sem financiamento (2) financiado, mas sem envolvimento e (3) financiado com envolvimento. Foi coletado na sessão *funding* ao final do artigo.

Declaração de conflito de interesse: avaliado como sim ou não de acordo com a declaração de conflito de interesse por parte dos autores.

Alto risco de viés: classificado de acordo com a pontuação na escala AMSTAR-2 (**Anexo A**), ferramenta cujo objetivo é a avaliação da validade interna do estudo e seu risco de viés, ela classifica a qualidade do estudo hierarquicamente em 4 classes: criticamente baixa, baixa, moderada e boa qualidade.

As categorias traduzem a qualidade do estudo:

- Alta: uma ou nenhuma fraqueza não-crítica;
- Moderada: mais de uma fraqueza não crítica, mas nenhum defeito crítico;
- Baixa: um defeito crítico com ou sem fraquezas não-críticas;
- Criticamente baixa: mais de um defeito crítico com ou sem fraquezas não críticas.

Nesse estudo as revisões com qualidade criticamente baixa ou baixa foram agrupadas na categoria “alto risco de viés, e os estudos de moderada ou alta qualidade foram considerados como “baixo risco de viés”.

#### 4.4 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

As variáveis numéricas (nº de estudos incluídos e nº de autores) foram representadas utilizando média e desvio padrão se distribuição normal e mediana com intervalo interquartil se não normal. Para as variáveis qualitativas (alto risco de viés, escala AMSTAR-2, declaração de conflito de interesse, envolvimento da indústria e análise da validade interna) foi descrito através de medidas de proporção e intervalo de confiança de 95%.

A coleta desses estudos foi feita por meio do banco de dados virtual da revista em questão, sendo agrupados em uma pasta do Mendeley® versão 1803 e do Google Drive®, e seus dados serão compilados em planilhas do Excel® 2016 analisados de acordo com SPSS® versão 22 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

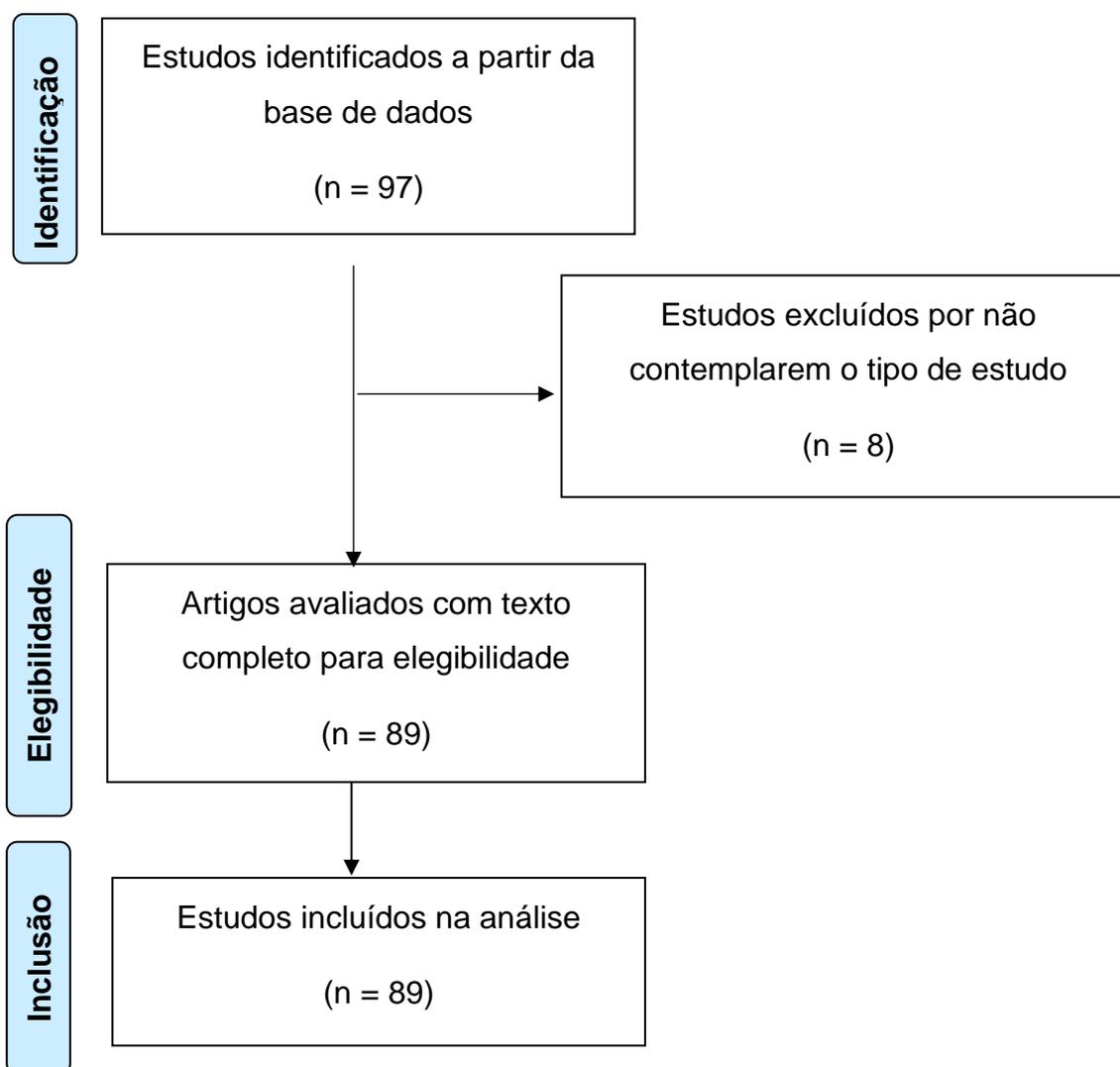
#### 4.7 ASPECTOS ÉTICOS

Segundo relatado na resolução nº 510/16 e nº 466/12, por não abranger seres humanos, não se aplicam os aspectos éticos nesse estudo.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 AMOSTRA DE ESTUDOS

A coleta inicial dos trabalhos identificou 97 artigos possíveis de serem incluído, porém após a leitura na íntegra foram excluídos 8 dos mesmos por não serem revisões sistemáticas. Assim, após a avaliação de elegibilidade foram incluídos 89 estudos na análise (**Fluxograma 1**).



Fluxograma 1. Processo de seleção de artigos

### 5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Os 89 estudos selecionados foram divididos em 63 artigos conclusivos e 26 inconclusivos. Quanto aos temas abordados nas revisões houve um mesmo padrão nos dois grupos, entre as conclusivas os principais temas foram cardiologia e endocrinologia (14,2%, IC 95% [7,1-24,3]). Aproximadamente metade dos estudos foi

de prognóstico (42,8%, IC 95% [30,2-54,4]) e a mediana do tamanho amostral foi 25414 (intervalo interquartil, 7030,5-105673). Sobre o número de autores a mediana foi de 9 (6-14) e em relação ao número de estudo incluídos temos 37 (18-58).

Em relação as inconclusivas houve destaque na área de cardiologia (15,4%, IC 95% [5,1-32,2]) e relacionado a prognóstico (46,1%, IC 95% [28-65]). Todas as amostras numéricas foram representadas com mediana e intervalo interquartil, sendo seu tamanho amostral 20062 (intervalo interquartil, 10138–162719), número de estudos incluídos 39,5 (intervalo interquartil,25,75-71,75) e número de autores de 8 (intervalo interquartil, 6,75-9) (**Tabela 1**).

**Tabela 1** – Caracterização das revisões sistemáticas publicadas na *British Medical Journal* entre janeiro/2016 e dezembro/2019.

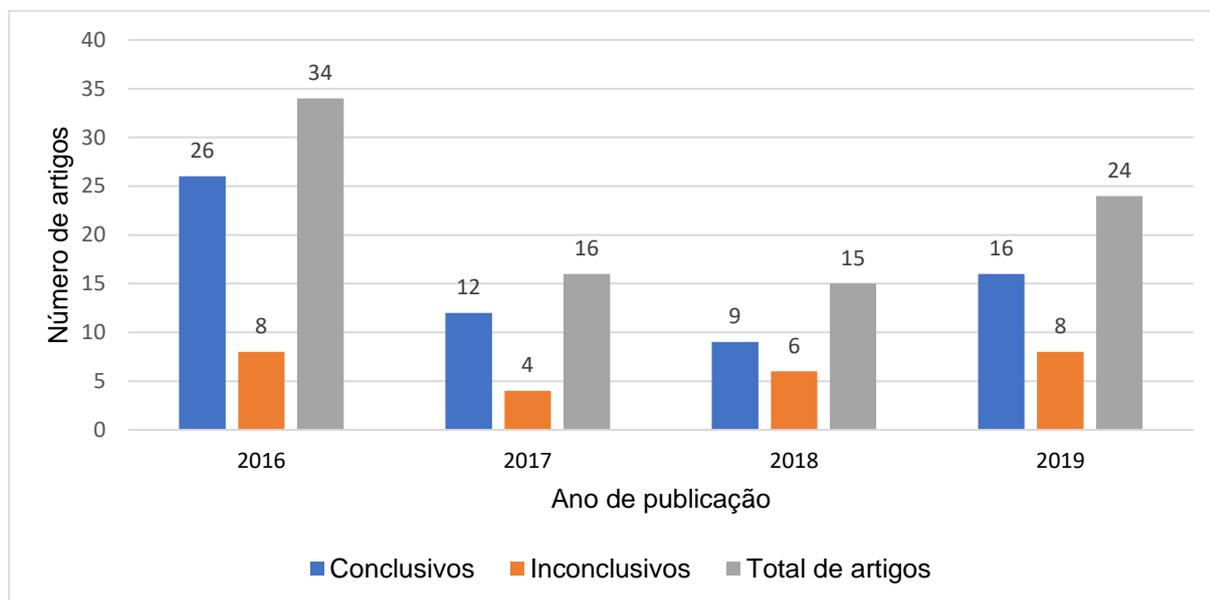
<b>Variável</b>	<b>Conclusiva (n total)s</b>	<b>(n Inconclusivas (n total), n%</b>
<b>Especialidades, n%</b>		
Cardiologia	9 (14,2)	4 (15,4)
Endocrinologia	9 (14,2)	2 (7,7)
Ginecologia	6 (9,5)	2 (7,7)
Outros	39 (61,9)	18 (69,2)
<b>Tipo de estudo</b>		
Prognóstico, n%	27 (42,8)	12 (46,1)
Intervenção, n%	29 (46)	9 (34,6)
Epidemiologia, n%	7 (11,2)	5 (19,2)
<b>Nº de autores, mediana (IIQ)</b>	9 (6-14)	8 (6,75-9)
<b>Nº de estudos incluídos, mediana (IIQ)</b>	37 (18-58)	39,5 (25,75-71,75)
<b>Tamanho amostral, mediana (IIQ)</b>	25.414 (7030,5-105673)	20062 (10138–162719)

n – número absoluto; IIQ – intervalo interquartil

Fonte: elaborado pela autora, 2021

Em relação a publicação, não foi identificado um padrão. O ano de 2016 abrangeu 38,2% do total das revisões, atingindo 34 estudos e juntamente com 2019, foi o ano com maior quantidade absoluta de estudos com desfechos inconclusivos.

Esse também foi o ano com a maior taxa de proporção do número de revisões sistemáticas anual, com 33,4% de taxa de inconclusão (**gráfico 1**).



**Gráfico 1** – Número de artigos publicados em cada ano de acordo com a conclusão.

Fonte: elaborado pela autora, 2021.

### 5.3 QUALIDADE DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS

Entre as revisões conclusivas de artigos sem registro prévio de protocolo (34,9%, IC = 95% [23,9-47,1]) e que declararam algum conflito de interesse e envolvimento da indústria (33,4%, IC = 95% [22,5-45,5]). A maioria dos artigos relatou ter realizado triagem de risco de viés dos artigos incluídos com apenas 9,5% ausente (IC = 95% [3,9-18,4]), apesar disso a proporção de artigos com alto risco de viés foi de um terço dos artigos do grupo (33,4%, IC = 95% [28,2-52]).

Sobre as inconclusivas o está na variável de conflito de interesse, onde mais da maioria dos artigos declarou ter envolvimento com a indústria em algum nível (57,7%, IC = 95% [38,7-75,3]) e no alto risco de viés encontrado em dois terços dessas revisões (65,4%, IC = 95% [46,3-81,6]). Foi encontrado que nove revisões não fizeram o registro prévio de protocolo (34,6%, IC = 95% [18,4-53,7]) e poucas revisões não fizeram avaliação da validade interna dos estudos (11,6%, IC = 95% [3-27,3]) (Tabela 3).

**Tabela 3** – Qualidade das revisões sistemáticas publicadas na *British Medical Journal* entre janeiro/2016 e dezembro/2019.

<b>Variável</b>	<b>Conclusivas (n total)</b>	<b>Inconclusivas(n total)</b>
<b>Ausência de registro prévio de protocolo, n (%)</b>	22 (34,9)	9 (34,6)
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	21 (33,4)	15 (57,7)
<b>Avaliação da validade interna</b>	6 (9,5)	3 (11,6)
<b>Envolvimento da indústria</b>		
Sem financiamento	42 (66,7)	11 (42,3)
Financiado, mas sem envolvimento	10 (15,9)	10 (38,5)
Financiado com envolvimento	11 (17,46)	5 (19,2)
<b>Alto risco de viés, AMSTAR-2</b>	21 (33,4)	17 (65,4)

n – valor absoluto;

Fonte: elaborado pela autora, 2021

## 6 DISCUSSÃO

Nesse trabalho foram descritas as revisões sistemáticas publicadas entre 2016 e 2019 em uma revista de grande impacto de acordo com o tipo de conclusão do artigo. Em relação a parcela conclusiva dos artigos a maioria das revisões foi classificada como baixo risco de viés, porém aproximadamente um terço dos estudos não realizou o registro de protocolo prévio e declarou possuir conflito de interesse. Por outro lado, o grupo das inconclusivas teve a maioria classificada como alto risco de viés e mais da metade com declarado conflito de interesse, um terço não registrou protocolo. Em ambos os grupos, o número de trabalhos que não avaliou a qualidade dos artigos incluídos foi pouco expressivo.

Entre os estudos selecionados houve uma alta taxa de trabalhos que não realizaram registro prévio de protocolo. Desde 2004 quando foi levantada a discussão, o registro clínico do estudo vem gradualmente sendo visto como uma forma de firmar o compromisso ético do pesquisador com o método científico e proporcionar transparência, demonstrando planejamento prévio, minimizando vieses e aumentando a qualidade do trabalho (5,10,29). Atualmente a falta de registro de protocolo é considerado um erro crítico por *guidelines* e plataformas científicas, além de ter se tornado critério de admissão para bolsas de pesquisa, submissão em revistas

científicas e patrocínio, demonstrando planejamento prévio do pesquisador, minimizando vieses e aumentando a qualidade do trabalho(4,6,11,30). Por isso, a alta taxa encontrada vai contra o esperado para uma revista de grande fator de impacto.

Vale ressaltar também o alto número de estudos com declarado conflito de interesse, principalmente entre as inconclusivas, chegando a mais da metade dos estudos. O conflito de interesse, principalmente quando relacionado a indústria, pode se manifestar em vários níveis, seja com filiação de um pesquisador a uma empresa com interesse em determinada conclusão, financiamento ou envolvimento direto ou manipulação de etapas do trabalho e aprovação do mesmo para publicação(19,28).

Além disso, o resultado encontrado mostrou altas taxas de risco de viés, evidenciando uma falha metodológica, principalmente entre as revisões de caráter inconclusivo. Ainda que a literatura discorra sobre a presença de artigos cada vez mais rasos, redundantes e inúteis para a prática clínica, o número excedeu a expectativa. Esse achado reforça a hipótese de que inconclusões estão aumentando não para realizar uma avaliação prática da literatura, mas sim porque os métodos aplicados durante o planejamento e execução da revisão sistemática não proporcionam confiabilidade o suficiente para estabelecer uma conclusão sobre o tema (7,19,31). O rigor metodológico é o que confere a validade interna, aplicabilidade e relevância da revisão sistemática, em uma revista de grande impacto essa cobrança deveria ser mais rígida do que na literatura em geral (4).

As revisões sistemáticas, em ambos os grupos, apresentaram boa mediana em relação ao tamanho amostral e a número de estudos, abrangendo diversos tipos de estudos e diversificando a amostra. O aumento de base de dados utilizadas nos trabalhos aumenta o poder estatístico pois garante maior representação da população dentro dos indivíduos escolhidos (2,10). Esse resultado, apesar de ser um ponto positivo, não é o esperado ao consultar a literatura, pois o problema de seleção e amostragem é uma das principais fontes de erros e inconclusões discutidas (7,17).

É esperado que o desfecho da revisão sistemática venha a contribuir, acrescentando, mantendo ou mudando um conceito pré-estabelecido (10). Dessa forma, o grande número de inconclusões encontrados nesse tipo de estudo vem se tornando uma preocupação no mundo acadêmico (7). Entretanto, em relação a incidência das revisões sistemáticas inconclusivas temos que ela foi abaixo do

esperado em relação a amostra, correspondendo a aproximadamente um quarto do total de estudos, sendo descrito na literatura inconclusão em aproximadamente metade (21). Inconclusões, apesar de serem úteis para determinar fragilidades do processo de resolução da questão escolhida, não deveriam crescer de forma proporcional ao número de resultados conclusivos (15,17). Esse aumento levanta hipóteses de que nem toda revisão inconclusiva é feita com objetivo de utilidade, mas sim são consequências de erros metodológicos (7,19). Assim, esses estudos acabam contribuindo para a produção científica apenas pelo mérito da publicação, sem realmente impactar na qualidade das evidências (5,28,32).

### 6.1 LIMITAÇÕES

Esse trabalho, porém, apresenta algumas limitações, dentre as quais se destaca a fonte única de dados utilizada. Apesar de ser utilizada uma revista de grande impacto, esse fato pode limitar a capacidade de generalização dos achados, sendo necessário então diversificar a fonte de dados para outras revistas com fator de impacto semelhante. Outro ponto limitante é o intervalo de inclusão de estudos, ainda que seja uma amostra atual, intervalos maiores auxiliam a entender o comportamento desses estudos ao longo do tempo.

## 7 CONCLUSÃO

Ainda que tenham sido publicadas em periódico de alto fator de impacto, tanto revisões conclusivas quanto inconclusivas mostraram baixo nível de qualidade metodológica, alto risco de viés e diversos níveis de envolvimento da indústria. Entre o grupo de inconclusão o total de artigos com alto risco de viés foi ainda mais expressivo. Portanto, este estudo exploratório indica que as revisões sistemáticas publicadas em revistas de alta relevância científica merecem ser analisadas com muita criticidade, pois podem não ser tão confiáveis.

## REFERÊNCIAS

1. Giddens A. As consequências da modernidade [Internet]. Vol. 129, Journal of the Electrochemical Society. 1991. 2865 p. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:No+Title#0>
2. HULLEY SB et al. Delineando a pesquisa clínica. 2014.
3. Berwanger O, Suzumura EA, Buehler AM, Oliveira JB. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? Rev Bras Ter Intensiva. 2007;19(4):475–80.
4. HIGGINS J et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2019;6th ed.
5. Grey A, Bolland M, Avenell A. Evaluating ethics oversight during assessment of research integrity. Res Integr Peer Rev. 2019;4(1):22–3.
6. Saúde M da. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Vol. 80. 2012. 2–9 p.
7. Ioannidis JPA. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. Milbank Q. 2016;94(3):485–514.
8. 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.
9. Guimarães RAB, Succi G de M, Montalli VAM, Niederauer AJS, Succi RC de M. Resultados negativos na pesquisa científica: aspectos éticos. Rev Bioética. 2018;26(2):245–50.
10. FLETCHER RH et al. Epidemiologia clínica: elementos essenciais. Porto Alegre: Artmed. 2014;5th ed.
11. Liberati A, Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Petticrew M, et al. PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols ) 2015 checklist : recommended items to address in a systematic review protocol \*. Bmj. 2015;349(jan02 1):g7647–g7647.
12. Barfar E, Sharifi V, Amini H, Mottaghipour Y, Yunesian M, Tehranidoost M, et al. Cost-effectiveness analysis of an aftercare service vs treatment-as-usual for patients with severe mental disorders. J Ment Health Policy Econ. 2017;20(3):101–10.
13. David Moher, Lex Bouter, Sabine Kleinert, Paul Glasziou MHS. The Hong Kong Manifesto for Assessing Researchers: Fostering Research Integrity. 2019;(April). Available from: [https://www.wcri2019.org/uploads/files/2019/Hong\\_Kong\\_Manifesto\\_v9.pdf](https://www.wcri2019.org/uploads/files/2019/Hong_Kong_Manifesto_v9.pdf)
14. Young NS, Ioannidis JPA, Al-Ubaydli O. Why current publication practices may distort science. PLoS Med. 2008;5(10):1418–22.
15. Dodds PS, Clark EM, Desu S, Frank MR, Reagan AJ, Williams JR, et al. Human language reveals a universal positivity bias. Proc Natl Acad Sci U S A.

- 2015;112(8):2389–94.
16. Ioannidis JPA. How to Make More Published Research True. *PLoS Med.* 2014;11(10).
  17. Ioannidis JPA. Why Most Clinical Research Is Not Useful. *PLoS Med.* 2016;13(6):1–10.
  18. Sarabipour S, Debat HJ, Emmott E, Burgess SJ, Schwessinger B, Hensel Z. On the value of preprints: An early career researcher perspective. *PLoS Biol.* 2019;17(2):1–12.
  19. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *Get to Good Res Integr Biomed Sci.* 2018;2(8):2–8.
  20. Atallah AN, Castro AA. *Medicina Baseada em Fundamentos da Pesquisa Clínica.*
  21. 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.
  22. January VN. The cost of salami slicing. *Nat Mater.* 2005;4(1):1–1.
  23. Tolsgaard MG, Ellaway R, Woods N, Norman G. Salami-slicing and plagiarism: How should we respond? *Adv Heal Sci Educ [Internet].* 2019;24(1):3–14. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10459-019-09876-7>
  24. Haven TL, Tijdink JK, Pasman HR, Widdershoven G, ter Riet G, Bouter LM. Researchers' perceptions of research misbehaviours: a mixed methods study among academic researchers in Amsterdam. *Res Integr Peer Rev.* 2019;4(1):1–12.
  25. 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. *Rev Esp Nutr Humana y Diet.* 2016;20(2):148–60.
  26. Botelho F, Silva C, Cruz F. Artigos Revisão Epidemiologia Explicada – Viéses. *Acta Urol – Setembro [Internet].* 2010;3:47–52. Available from: <http://www.apurologia.pt/acta/3-2010/epidem-expl-vieses.pdf>
  27. Zoltowski APC, Costa AB, Teixeira MAP, Koller SH. Qualidade Metodológica das Revisões Sistemáticas em Periódicos de Psicologia Brasileiros. *Psicol Teor e Pesqui.* 2014;30(1):97–104.
  28. Tennant JP, Ross-Hellauer T. The limitations to our understanding of peer review. *Res Integr Peer Rev.* 2020;5(1):1–14.
  29. Petryna A. Experimentalidade: ciência, capital e poder no mundo dos ensaios clínicos. *Horizontes Antropológicos.* 2011;17(35):127–60.
  30. Papageorgiou SN, Papadopoulos MA, Athanasiou AE. Evaluation of methodology and quality characteristics of systematic reviews in orthodontics. *Orthod Craniofacial Res.* 2011;14(3):116–37.
  31. Ferreira JC, Patino CM. EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA Tipos de desfecho em pesquisa clínica. *J Bras Pneumol [Internet].*

2017;43(1):5–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000000021>

32. Sandström U, Van Besselaar P Den. Quantity and/or quality? The importance of publishing many papers. PLoS One. 2016;11(11):1–16.

## ANEXO A – Check list do AMSTAR–2

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

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

**6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?**

For Yes, either ONE of the following:

- |  |                              |
|--|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies  | <input type="checkbox"/> Yes |
| <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. | <input type="checkbox"/> No  |

**7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?**

For Partial Yes:

- provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

- |   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| <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          |

**8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?**

For Partial Yes (ALL the following):

- described populations  
 described interventions  
 described comparators  
 described outcomes  
 described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

- |  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> described population in detail                                    | <input type="checkbox"/> Yes         |
| <input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant) | <input type="checkbox"/> Partial Yes |
| <input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)   | <input type="checkbox"/> No          |
| <input type="checkbox"/> described study's setting   |                                      |
| <input type="checkbox"/> timeframe for follow-up   |                                      |

**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?**

**RCTs**

For Partial Yes, must have assessed RoB from

- unconcealed allocation, *and*  
 lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i>  | <input type="checkbox"/> Yes                |
| <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome | <input type="checkbox"/> Partial Yes        |
|   | <input type="checkbox"/> No                 |
|   | <input type="checkbox"/> Includes only NRSI |

**NRSI**

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- from confounding, *and*  
 from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i>   | <input type="checkbox"/> Yes                |
| <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome | <input type="checkbox"/> Partial Yes        |
|   | <input type="checkbox"/> No                 |
|   | <input type="checkbox"/> Includes only RCTs |

**10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?**

For Yes

- |   |                              |
|---|------------------------------|
| <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  |

<p><b>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</b></p>	
<p><b>RCTs</b></p>	
<p>For Yes:</p>	
<input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<p><b>For NRSI</b></p>	
<p>For Yes:</p>	
<input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	<input type="checkbox"/> No
<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	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	
<p><b>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?</b></p>	
<p>For Yes:</p>	
<input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs	<input type="checkbox"/> Yes
<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.	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<p><b>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</b></p>	
<p>For Yes:</p>	
<input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs	<input type="checkbox"/> Yes
<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	<input type="checkbox"/> No
<p><b>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</b></p>	
<p>For Yes:</p>	
<input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results	
<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	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<p><b>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?</b></p>	
<p>For Yes:</p>	
<input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<p><b>16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</b></p>	
<p>For Yes:</p>	
<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