



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

KARLA NATIELE WELDT

**SUPLEMENTAÇÃO DE IMUNOMODULADORES DIETÉTICOS EM
CIRURGIAS ONCOLÓGICAS DE GRANDE PORTE: INVESTIGAÇÃO DE
QUALIDADE METODOLÓGICA EM REVISÕES SISTEMÁTICAS DE
INTERVENÇÃO**

FLORIANÓPOLIS

2023



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

KARLA NATIELE WELDT

**SUPLEMENTAÇÃO DE IMUNOMODULADORES DIETÉTICOS EM
CIRURGIAS ONCOLÓGICAS DE GRANDE PORTE: INVESTIGAÇÃO DE
QUALIDADE METODOLÓGICA EM REVISÕES SISTEMÁTICAS DE
INTERVENÇÃO**

Dissertação submetida ao Programa de Pós Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina em cumprimento a requisito para obtenção do título de Mestre em Nutrição, linha de pesquisa Estudo Dietético e Bioquímico relacionado com o estado nutricional, sob a orientação do Professor Doutor Erasmo Benício Santos Moraes Trindade.

FLORIANÓPOLIS

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Weldt, Karla Natiele
SUPLEMENTAÇÃO DE IMUNOMODULADORES DIETÉTICOS EM
CIRURGIAS ONCOLÓGICAS DE GRANDE PORTE: INVESTIGAÇÃO DE
QUALIDADE METODOLÓGICA EM REVISÕES SISTEMÁTICAS DE
INTERVENÇÃO / Karla Natiele Weldt ; orientador, Erasmo
Benício Santos Moraes Trindade, 2023.
73 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. imunonutrição. 3. revisão sistemática. 4.
amstar-2. I. Trindade, Erasmo Benício Santos Moraes . II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós
Graduação em Nutrição. III. Título.

Karla Natiele Weldt

Título: Suplementação de imunomoduladores dietéticos em cirurgias oncológicas de grande porte: investigação de qualidade metodológica em revisões sistemáticas de intervenção

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 28 de abril de 2023, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Michel Carlos Mocellin, Dr.
Instituição Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof.(a) Daniela Barbieri Hauschilf, Dr.(a)
Instituição Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Yara Maria Franco Bueno, Dr.(a)
Instituição Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestra em Nutrição pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof.(a) Erasmo Benício Santos Moraes Trindade, Dr.(a)
Orientador(a)

Florianópolis, 2023

*“Dedico à minha família pela fé e confiança demonstrada. Aos meus amigos,
pelo apoio incondicional.”*

AGRADECIMENTOS

Agradeço,

À minha família, em especial aos meus pais Ursula e Marcos e à minha irmã Tuana, por incentivar meus estudos e, principalmente, por me dar suporte mesmo quando parecia impossível. Ao Matheus, sempre presente e me apoiando em todos os aspectos. Aos meus animais de suporte - Mônica, Apolo e agora o Nereu.

Ao meu orientador Prof. Dr. Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade, aos colegas de projeto Luana Pucci e Arthur Thives pela orientação, empatia, pelos momentos bons, parceria e amizade nesse processo. Vocês foram grandes incentivadores e ampliaram meu olhar em relação à vida acadêmica.

Ao Grupo de Pesquisa em Imunonutrição e Metabolismo (GPIM) por todas trocas e construções coletivas. Nossas reuniões e parcerias sempre reforçaram algo que acredito muito: que pesquisa não se faz sozinho! Obrigada Arthur, Luana, Júlia, Victória, Karine, Guilherme, Giovanna, em especial Aline que esteve presente acolhendo e reclamando da vida desde a residência.

À Universidade Federal de Santa Catarina, pelas oportunidades a mim oferecidas. Desde 2018 a universidade tem sido minha segunda casa, onde pude fazer, residência e mestrado. As experiências ali vividas permitiram-me amadurecer pessoal e profissionalmente, construir e desconstruir muitos conceitos!

Ao Programa de Pós Graduação em Nutrição pelo acolhimento, oportunidade.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos que me permitiu cursar o mestrado.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente com a construção desta dissertação, meu muito obrigada!

“Cómo está el mundo —exclamó el hombre ante las noticias de su periódico—. Se conoce que, en las fases más avanzadas del cretinismo, la falta de ideas se compensa con el exceso de ideologías.”

(Carlos Ruiz Zafón)

RESUMO

Introdução: A desnutrição é uma condição frequente na população oncológica, sendo agravada tanto pela localização do tumor quanto pelos processos terapêuticos clínicos e cirúrgicos. As diretrizes recomendam o manejo da desnutrição através da terapia com imunomoduladores. No entanto, estudos relacionados à terapia nutricional em situações oncológicas têm sido alvo de críticas, especialmente as revisões sistemáticas, devido a fatores relacionados à sua metodologia e transparência no processo de condução e relato. A falta de relato completo ou análise estatística inadequada pode dificultar a reprodução desses estudos e a validade de seus resultados. **Objetivo:** Avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas que avaliaram o efeito do uso de suplementos imunomoduladores em pacientes adultos oncológicos submetidos a cirurgias de grande porte do trato gastrointestinal e cabeça e pescoço, utilizando a ferramenta AMSTAR-2. **Métodos:** Este é um estudo analítico transversal. A unidade de análise são as revisões sistemáticas. Foi realizada uma busca sistemática das revisões sistemáticas sobre o tema nas bases de dados (MEDLINE/PubMed, EMBASE, CDSR e Epistemonikos) em outubro de 2022. Foram incluídas revisões sistemáticas que avaliaram o uso de imunomoduladores em cirurgias oncológicas do trato gastrointestinal e cabeça e pescoço. Dois autores realizaram independentemente a busca, seleção, extração e aplicação da ferramenta AMSTAR-2 nas revisões incluídas. **Resultados:** Foram avaliadas 12 revisões sistemáticas. Na avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas, todas pontuaram como "Críticamente baixa". Os motivos mais comuns para essa classificação foram a não publicação do protocolo (100%), a não consideração do viés ao interpretar os resultados da revisão (91,7%), a ausência da lista de estudos potencialmente elegíveis e motivos para exclusão (66,7%) e a avaliação da presença e do impacto do viés de publicação (58,3%). **Conclusão:** As revisões sistemáticas incluídas apresentaram baixa qualidade metodológica de acordo com os padrões sugeridos pelo AMSTAR-2. A realização de análises adicionais e discussões mais assertivas sobre as meta-análises sobre o tema torna-se imprescindível.

Palavras-chave: câncer, imunomoduladores, perioperatório, gastrointestinal, qualidade metodológica, AMSTAR 2.

ABSTRACT

Introduction: Malnutrition is a frequent condition in the oncological population, aggravated by both tumor location and clinical and surgical therapeutic processes. It is a determinant of the clinical course, length of stay, and hospital costs. Guidelines recommend managing malnutrition through therapy containing immunomodulators. However, studies related to nutritional therapy in oncological situations have been criticized, particularly systematic reviews, due to factors related to methodology and transparency in the conduct and reporting process. Incomplete reporting or inadequate statistical analysis can hinder the reproducibility of these studies and the validity of their results. **Objective:** To evaluate the methodological quality of Systematic Reviews that evaluated the effect of using immunomodulatory supplements in adult cancer patients undergoing major surgery of the gastrointestinal tract and head and neck using the AMSTAR-2 tool. **Methods:** This is a cross-sectional analytical study. The unit of analysis is systematic reviews. A systematic search of systematic reviews on the subject in the databases (MEDLINE/PubMed, EMBASE, CDSR, and Epistemonikos in October 2022) was performed. Systematic reviews that evaluated the use of immunomodulators in oncological surgeries of the GIT and head and neck were included. Two authors independently conducted the search, selection, extraction, and application of the AMSTAR-2 tool in the included reviews. **Results:** Twelve systematic evaluations were conducted. In assessing the methodological quality of the systematic reviews, all scored "Critically Low". The most common reasons for this classification were not publishing the protocol (100%), not considering the risk of bias when interpreting the review results (91.7%), absence of the list of potentially eligible studies and reasons for exclusion (66.7%), and assessment of the presence and impact of publication bias (58.3%). **Conclusion:** The included systematic reviews have low methodological quality according to the standards suggested by AMSTAR-2. Performing additional analyses and more assertive discussions regarding meta-analyses on the subject are essential.

Keywords: cancer, perioperative immunomodulators, gastrointestinal, methodological quality, AMSTAR 2.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de inserção da dissertação.....	44
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Nível de evidência de estudos terapêuticos.....	21
Quadro 2. Diferenças entre Revisões Sistemáticas e <i>Overviews</i> de Revisões Sistemáticas de Intervenção.....	27
Quadro 3. Domínios de viés descritos em RoB 2.....	34
Quadro 4. Pergunta de Pesquisa no formato PICOS.....	44
Quadro 5. Unitermos utilizados na estratégia de busca do PubMed.....	46
Quadro 6. Unitermos utilizados na estratégia de busca da EMBASE.....	47
Quadro 7. Unitermos utilizados na estratégia de busca da CDSR.....	48
Quadro 8. Unitermos utilizados na estratégia de busca da Epistemonikos.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AMSTAR - *Assessment of Multiple Systematic Reviews and Evaluation*
- CDSR - *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Base de Dados de Revisões Sistemáticas Cochrane)
- CMIMG - *Cochrane Comparing Multiple Interventions Methods Group*
- CP - Cabeça e Pescoço
- EBM - *Evidence-Based Medicine* (Medicina Baseada em Evidências)
- ECNR - Ensaio Clínico Não Randomizado
- ECR - Ensaio Clínico Randomizado
- EMBASE - *Excerpta Medica Data Base*
- ERAS - *Enhanced Recovery after Surgery*
- GRADE - *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*
- INCLIN - Rede Internacional De Epidemiologia Clínica
- JAMA - *Journal of the American Medical Association*
- MBE - Medicina Baseada em Evidência
- MEDLINE/PubMed - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
- NBE - Nutrição Baseada em Evidência
- NHS - *National Health Service*
- OoR - *Overview de Revisões Sistemáticas*
- OQAQ - *Overview Quality Assessment Questionnaire*
- PBE - Prática Baseada em Evidência
- PICO - Acrônimo utilizado na formulação de pergunta de pesquisa (Participante/Problema, intervenção, comparação e desfecho clínico)
- PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*
- PROSPERO - *International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews*
- QUOROM - *Quality of Reporting of Meta-analyses*
- ROBIS - *Risk of Bias in Systematic Reviews* (Risco de viés de Revisões Sistemáticas)
- SBE - Saúde Baseado em Evidências
- TGI - Trato Gastro Intestinal

TN - Terapia Nutricional

UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	17
	2.1 MEDICINA E NUTRIÇÃO BASEADA EM EVIDÊNCIAS E NÍVEL DE EVIDÊNCIA.....	17
	2.2 REVISÃO SISTEMÁTICA - HISTÓRICO E DEFINIÇÕES	22
	2.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS.....	28
	2.3. SUPLEMENTAÇÃO DE IMUNOMODULADORES EM CIRURGIA ONCOLÓGICA DE GRANDE PORTE DE TRATO GASTROINTESTINAL E DE CABEÇA E PESCOÇO	38
3	OBJETIVOS	42
	3.1. OBJETIVO GERAL	42
	3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	42
4	MÉTODOS.....	43
	4.1. INSERÇÃO DO ESTUDO	43
	44
	4.2. PERGUNTA DE PESQUISA.....	44
	4.3. TIPO DE ESTUDO	45
	4.4. BUSCA SISTEMÁTICA	45
	4.5. ESTRATÉGIA DE BUSCA	45
	4.6. SELEÇÃO E AVALIAÇÃO DA ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS	50
	4.7. EXTRAÇÃO DE DADOS	51
	4.8. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	52
	4.9. SÍNTESE DOS DADOS	58
5	RESULTADOS	59
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
	REFERÊNCIAS.....	62
	APÊNDICE.....	70
	ANEXOS	71

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é considerado um grande problema de saúde pública. No Brasil, os cânceres de trato gastrointestinal, como cólon, reto, pulmão e estômago, têm alta incidência no triênio de 2023-2025 (INCA, 2023). A desnutrição é uma condição comum em pacientes oncológicos e pode ser agravada pela localização do câncer e pelos tratamentos clínicos e cirúrgicos. A perda de peso involuntária, prejuízo na absorção intestinal e anorexia são sinais frequentes da doença, que podem persistir durante todo o tratamento, impactando negativamente a qualidade de vida e a toxicidade do tratamento quimioterápico. Estudos indicam que até 10-20% dos pacientes com câncer morrem devido às consequências da desnutrição, não do próprio tumor (ESPEN, 2021).

A desnutrição tem um impacto significativo na evolução clínica dos pacientes com câncer e também na saúde pública, devido ao aumento do tempo de internação e dos custos hospitalares. Portanto, o manejo da desnutrição foi incorporado nas recomendações dos protocolos Enhanced Recovery after Surgery (ERAS), que envolvem o uso de Terapia Nutricional com imunomoduladores, como arginina, ácidos graxos ômega 3 e nucleotídeos, no período perioperatório de pacientes com câncer gastrointestinal e de cabeça e pescoço (MUELLER et al., 2019; GUSTAFSSON et al., 2013).

Ensaio clínicos randomizados e meta-análises apoiam o uso sistemático de dietas imunomoduladoras em pacientes submetidos à cirurgia oncológica digestiva, demonstrando uma redução nas complicações pós-operatórias, particularmente infecções, e no tempo de internação hospitalar (AIDA et al., 2014; OKAMOTO et al., 2009; MARIMUTHU et al., 2012; HEGAZI et al., 2014). No entanto, algumas críticas foram feitas aos estudos primários devido ao tamanho amostral relativamente pequeno e a possíveis conflitos de interesse (AIDA et al., 2014; PROBST et al., 2017; GURUSAMY et al., 2010).

Essas limitações dos estudos primários destacaram a necessidade de realizar revisões sistemáticas e meta-análises mais robustas. No entanto, mesmo com o aumento do número dessas publicações, não é suficiente considerar apenas as conclusões das revisões sistemáticas para determinar a

melhor evidência científica. É importante realizar uma avaliação crítica dos estudos primários, pois sua qualidade e confiabilidade podem afetar a validade e a aplicabilidade das revisões sistemáticas (WHITING et al., 2016; AGUIAR et al., 2016).

Além disso, a qualidade e a transparência do relato das revisões sistemáticas são fundamentais para garantir sua validade e confiabilidade. Relatos incompletos ou análises estatísticas inadequadas podem dificultar a reprodução dos estudos e a interpretação de seus resultados (MAYO-WILSON et al., 2017; JAGANNATH et al., 2011). O uso de métodos de síntese estatística nem sempre garante resultados confiáveis, e a falta de avaliação da qualidade dos estudos primários e a não avaliação adequada da heterogeneidade podem aumentar o risco de viés nas revisões (Manchikanti et al., 2009; PAGE et al., 2013).

É importante mencionar que muitas revisões sistemáticas e meta-análises possuem publicações redundantes e são financiadas por indústrias farmacêuticas, o que pode gerar conflitos de interesse e impactar as tomadas de decisão clínica (IOANNIDIS et al., 2016).

Nesse contexto, a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas é crucial, e o uso do AMSTAR 2 tem sido uma ferramenta importante nesse processo. Essa ferramenta permite identificar fontes prováveis de heterogeneidade nas publicações e pode ser aplicada em estudos de nutrição clínica com pacientes oncológicos submetidos à cirurgia (SHEA et al., 2017; LICHTENSTEIN, YETLEY, LAU 2018; ESPEN, 2021).

Diante dessas considerações, surge a necessidade de questionar a qualidade metodológica dos estudos anteriores e a relevância da avaliação dos vieses e do delineamento dos estudos primários que embasam as atuais recomendações sobre o uso de imunomoduladores em cirurgias oncológicas de grande porte. Essa avaliação pode fornecer uma visão sobre a qualidade das fontes utilizadas na elaboração das diretrizes e alertar os profissionais de saúde sobre possíveis problemas metodológicos presentes (VIGNA et al., 2006).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 MEDICINA E NUTRIÇÃO BASEADA EM EVIDÊNCIAS E NÍVEL DE EVIDÊNCIA

Medicina Baseada em Evidências (MBE), em inglês Evidence-based medicine (EBM) ou Prática Baseada em Evidências (PBE), consiste no conceito de que "a intuição e a experiência clínica assistemática não são capazes de conduzir uma tomada de decisão clínica" (GUYATT et al., 2002, p. 34). Para tanto, o exame de evidências de pesquisas clínicas deve ser utilizado para conduzir tais decisões e informações provenientes de fontes diversas, as quais ocupam posições distintas na hierarquia de evidência científica e, portanto, possuem níveis de confiança diferentes (GUYATT et al., 2002; MANCHIKANTI et al., 2008).

No século XX, o médico escocês Archibald Cochrane foi pioneiro nas discussões relacionadas à epidemiologia clínica. Durante a implementação do Sistema Nacional de Saúde (*NHS - National Health Service*) da Inglaterra, o conceito do que conhecemos atualmente como EBM teve início (MANCHIKANTI et al., 2008). Alvan Feinstein, paralelamente, propôs a prática médica baseada em princípios da ciência básica, sugerindo o termo "epidemiologia clínica" (FARIA, 2021). A epidemiologia clínica tornou-se um curso formal de estudo pela primeira vez na nova escola de medicina da McMaster University em 1967, com a criação do primeiro departamento de Epidemiologia Clínica, chefiado por Dr. David Sackett (SUR; DAHM, 2011).

Na década de 1990, o Dr. Gordon Guyatt e o Dr. David Sackett introduziram o conceito de EBM como um novo método de ensino de medicina à beira do leito (SUR; DAHM, 2011). A MBE expandiu-se globalmente por meio da Rede Internacional de Epidemiologia Clínica (Inclen) e da Cochrane Collaboration, movimento internacional fundado por Iain Chalmers para o compartilhamento de informações clínicas validadas cientificamente (CLARKE; CHALMERS, 2018).

As discussões sobre MBE se desenvolveram principalmente em relação à qualidade das evidências produzidas e à aplicação dessas evidências na

prática clínica, resultando na criação do guia do usuário do *Journal of the American Medical Association* (JAMA), intitulado "Medicina Baseada em Evidências" (SUR; DAHM, 2011; CLARKE; CHALMERS, 2018).

Segundo Sackett et al. (1996), a melhor evidência para testar a eficácia de uma abordagem terapêutica em determinada população de pacientes é demonstrada através de estudos randomizados controlados, baseados em ensaios clínicos relevantes e metodologicamente adequados. Junto a isso, os estudos realizados por Cochrane inspiraram os conceitos criados por Tom Chalmers, que pode ser considerado como o introdutor da meta-análise e afirmou que o ECR é à base de uma hierarquia de evidências, desde que haja um agrupamento de vários ensaios, ou seja, uma definição primária de revisão sistemática.

Medicina Baseada em Evidências (MBE), em inglês *Evidence-based medicine* (EBM) ou Prática Baseada em Evidências (PBE) consiste no conceito de que a intuição e a experiência clínica assistemática não são capazes de conduzir uma tomada de decisão clínica. Para tanto, o exame de evidências de pesquisas clínicas deve ser utilizado para conduzir tais decisões e informações provenientes de fontes diversas, as quais ocupam posições distintas na hierarquia de evidência científica, e, portanto possuem níveis de confiança diferentes (GUYATT et al., 2002, MANCHIKANTI et al., 2008).

A partir do século XX o médico escocês Archibald Cochrane foi pioneiro nas discussões relacionadas à epidemiologia clínica. Em meio a movimentos políticos de organização de sistemas de saúde com cobertura universal, mais precisamente durante a implementação dos sistemas de saúde da Inglaterra, o Sistema Nacional de Saúde (NHS - *National Health Service*) deu início ao que traria o conceito do que se conhece atualmente de EBM (MANCHIKANTI et al., 2008). Paralelamente Alvan Feinstein propôs que as incertezas em decisões clínicas poderiam ser minimizadas por formas de prática médica que incorporassem os princípios da ciência básica. Ele sugeriu o termo "epidemiologia clínica", cujo objetivo foi combinar métodos estatísticos com o raciocínio clínico para estudar populações (FARIA, 2021). Assim, a epidemiologia clínica tornou-se um curso formal de estudo pela primeira vez na nova escola de medicina da *McMaster University* em 1967, sendo criado o

primeiro departamento de Epidemiologia Clínica, chefiado por Dr. David Sackett (SUR; DAHM, 2011).

A partir da década de 1990 o Dr. Gordon Guyatt juntamente com o Dr. David Sackett, também introduziram o conceito de EBM, termo que descreve um novo método de ensino de medicina à beira do leito (SUR; DAHM, 2011). Em sequência, a MBE iniciou sua abrangência mundial através da Rede Internacional de Epidemiologia Clínica (Inclen) e da Cochrane Collaboration (nome criado em homenagem a Archie Cochrane e seus esforços pioneiros para evitar o preconceito na pesquisa clínica por meio da promoção dos estudos de Ensaio Clínicos Randomizados - ECR), movimento internacional fundado por Iain Chalmers para compartilhamento de informação clínica validada cientificamente (CLARKE; CHALMERS, 2018).

As discussões sobre MBE se desenvolveram principalmente em relação à qualidade das evidências produzidas e a aplicação dessas evidências na prática clínica, mostrando a necessidade de criar um guia para o usuário sobre os diferentes níveis de evidência disponíveis na pesquisa. Assim, nasceu o conceito do guia do usuário do *Journal of the American Medical Association* (JAMA), publicado pela primeira vez com o título "Medicina Baseada em Evidências" (SUR; DAHM, 2011; CLARKE; CHALMERS, 2018).

Segundo Sackett et al. (1996), a melhor evidência para testar a eficácia de uma abordagem terapêutica em determinada população de pacientes é demonstrada através de estudos randomizados controlados, baseados em ensaios clínicos relevantes e metodologicamente adequados. Junto a isso, os estudos realizados por Cochrane inspiraram os conceitos criados por Tom Chalmers, que pode ser considerado como o introdutor da meta-análise e afirmou que o ECR é à base de uma hierarquia de evidências, desde que haja um agrupamento de vários ensaios, ou seja, uma definição primária de revisão sistemática (SUR; DAHM, 2011). Os ECR podem ser descritos de maneira resumida como apenas uma comparação de um tratamento com o outro, e não uma forma de verdade absoluta (MANCHIKANTI; HIRSCH; SMITH, 2008).

Sendo assim, a MBE busca trazer a melhor evidência para a prática clínica em um contexto de realidade. Diferente de estudos experimentais em ambientes controlados e com amostras que em alguns casos são pouco

representativas, os objetivos da MBE podem ser definidos como a busca pelo acesso a fatos que se aproximam do que realmente são "verdades", além identificar os problemas relevantes do paciente e promover a real aplicabilidade social de conclusões científicas, minimizando a lacuna existente entre os resultados de pesquisa (evidências) e a prática assistencial (FARIA, 2021; SUR; DAHM, 2011).

A ponte entre a evidência obtida através das pesquisas e os profissionais responsáveis pela tomada de decisão na prática clínica é capaz de melhorar a prática clínica. Com isso, os termos de Saúde Baseada em Evidências (SBE) e logo Nutrição Baseada em Evidência (NBE) começam a ser discutidos (ROSENBERG; DONALD, 1995; GALVÃO; SAWADA, 2003).

Atualmente, há grande complexidade em manter-se atualizado considerando a velocidade da disseminação de informação. Silva et al. (2013) demonstram em seu estudo que até o dia 21 de maio de 2012 foram identificados mais de 2 milhões (n= 2.336.617) de Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) ao aplicar o filtro de busca no Medline. Em estimativa são esperados mais 526.586 ECRs para a década posterior, resultando em quase 800 mil novos ECRs. Outro exemplo, trazido por Clarke e Chalmer (2018), é que anteriormente a 1980 haviam 3.000 estudos indexados no Medline, e em apenas duas décadas já haviam 200.000 estudos indexados na mesma base de dados.

Considerando a estruturação e sua avaliação crítica de evidências, as revisões sistemáticas seriam capazes de reduzir a complexidade de se manter atualizado (SILVA et al., 2013). As revisões sistemáticas são atualmente a maneira melhor, menos tendenciosa e mais racional de organizar, separar, avaliar e integrar as evidências de pesquisa entre os profissionais da saúde e literatura de saúde. Desde que organizadas a fim de reduzir os riscos de viés (MANCHIKANTI et al., 2009).

As revisões sistemáticas são capazes de contribuir de forma relevante na identificação e avaliação da melhor evidência sobre um tópico específico, tornando-se então um importante método de aplicação da Prática Baseada em Evidência (PBE). As evidências podem ser classificadas em níveis 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4 e 5 (Quadro 1), sendo que as revisões sistemáticas se

encontram no topo da qualidade de evidência de acordo com a Oxford Centre for Evidence-based Medicine (2009).

Quadro 1. Nível de evidência de estudos terapêuticos

Nível da evidência	Desenho do estudo
1A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados
1B	Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito.
1C	Resultados terapêuticos do tipo "Tudo ou Nada"
2A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte.
2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade).
2C	Estudo observacional de resultados terapêuticos (<i>outcome research</i>) e estudo ecológico.
3A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de caso-controle
3B	Estudo de caso-controle.
4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade).
5	Opinião de especialista sem avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos, com materiais biológicos ou modelos animais.

Fonte: Centre for Evidence-Based Medicine, 2009.

O uso dessa classificação busca enfatizar que as fontes de evidência inferiores são as menos preferidas na prática clínica, pois exigem mais experiência e tempo para serem identificadas, avaliadas quanto a sua real efetividade e aplicação (JOHNSTON et al., 2019). Assim, dentre os conceitos da Prática Baseada em Evidências (PBE), destaca-se que para a melhora da qualidade da assistência ao paciente são somados fatores como a competência clínica no profissional, a melhor evidência científica disponível e o interesse do paciente no tratamento. Aplicando tais conhecimentos à ciência da Nutrição, a Nutrição Baseada em Evidência (NBE) envolve a aplicação das melhores evidências nutricionais somadas à experiência clínica para prevenir, resolver ou lidar com problemas relacionados à saúde física, mental e social, de acordo com os valores e preferências de cada indivíduo (MURAD et al., 2016; JOHNSTON et al., 2019).

O uso de revisões sistemáticas para a síntese de evidência e seu uso na prática clínica de nutrição é mais recente e deve levar em consideração aspectos específicos da ciência da nutrição, como a bioequivalência de compostos, o estado nutricional, as funções biológicas múltiplas e inter-relacionadas, a natureza indefinida de algumas intervenções e as incertezas na avaliação da ingestão (LICHTENSTEIN, YETLEY, LAU, 2018).

Recentemente, MURAD e colaboradores (2016) propuseram modificações no formato da pirâmide de evidência científica, defendendo a necessidade de considerar o mérito metodológico de todos os desenhos de estudo. A classificação tradicional é uma visão simplificada da complexidade da busca pela melhor evidência, e a colocação das revisões sistemáticas e meta-análises no topo dessa hierarquia pode desconsiderar outros fatores importantes relacionados à qualidade, como a heterogeneidade (clínica, metodológica ou estatística), que é uma limitação inerente às meta-análises e pode ser minimizada ou explicada, mas nunca eliminada.

Dechartres et al. (2014) e Burns et al. (2011) descrevem que apenas 11% das revisões sistemáticas seguem totalmente as recomendações da Cochrane Collaboration para a redução do risco de viés em meta-análises. Manchikanti et al. (2009) descreve a falta de avaliação da qualidade de estudos primários em revisões sistemáticas, que frequentemente são realizados a partir de perguntas mal formuladas, metodologias de baixa qualidade e testes experimentais imperfeitos em populações não representativas (IOANNIDIS, 2016). Além disso, demonstram que a avaliação da heterogeneidade não é universalmente feita.

Assim, os resultados de meta-análises nem sempre são confiáveis e levaram a pesquisas relacionadas à redução do risco de viés e ao desenvolvimento de métodos para detectar sua presença. Uma maneira de reduzir o risco de viés na produção de revisões sistemáticas é elaborá-las seguindo um rigor metodológico, cujos detalhes serão descritos no próximo tópico.

2.2 REVISÃO SISTEMÁTICA - HISTÓRICO E DEFINIÇÕES

Como definição, as revisões sistemáticas são caracterizadas como um método de síntese de evidências produzido a partir de estudos primários a fim de responder uma questão de pesquisa. Sendo assim, as revisões sistemáticas possuem lugar de relevância na produção científica, pois são construídas a partir de um processo de revisão de literatura estruturado e protocolado, reunindo evidências e avaliando-as criticamente para obter uma visão geral da estimativa do efeito da intervenção (BRASIL, 2012).

A elaboração da avaliação crítica e síntese de todos os estudos sobre um tema específico têm como objetivo limitar os riscos de viés. Desta forma, as revisões sistemáticas exigem um trabalho intensivo e requer conhecimento (expertise) do pesquisador quanto ao tema e aos processos metodológicos (MANCHIKANTI et al., 2009).

Como descrito na seção anterior, Tom Chalmers (considerado como um dos introdutores da meta-análise) afirmou que o ECR é a base de uma hierarquia de evidências, desde que haja um agrupamento de vários ensaios. Entretanto, pode-se considerar que o histórico das revisões sistemáticas se iniciou antes disso (SUR; DAHM, 2011; CLARKE; CHALMERS, 2018).

Em 1904, Karl Pearson publicou uma revisão histórica das evidências sobre os efeitos das vacinas contra a febre tifóide. Durante as décadas de 1960 e 1970, a revisão sistemática iniciou os métodos que foram avançados por cientistas sociais. Já em 1979, Archie Cochrane indicava que os resultados dos ECRs de uma mesma intervenção deveriam ser sistematicamente resumidos (SUR; DAHM, 2011).

Posteriormente, por volta de 1986, Cynthia Mulrow e Oxman e Guyatt publicaram críticas em relação à má qualidade de revisão de artigos, e iniciou-se o processo de melhor sistematização dessas publicações, bem como o seu uso para decisões clínicas e epidemiológicas por governos (MANCHIKANTI et al., 2009).

Uma revisão sistemática pode conter ou não uma meta-análise para descrição de seus resultados. Por definição, a meta-análise é uma análise estatística realizada através da combinação de dois ou mais estudos independentes, gerando uma única estimativa de efeito, e pode resumir a eficácia de uma intervenção experimental em comparação com uma intervenção

comparadora (BRASIL, 2012). Sua primeira definição foi em 1976, onde o estatístico Gene Glass apresentou o termo "meta-análise" em um artigo intitulado "Primary, Secondary and Meta-analysis of Research" (CROWTHER; COOK, 2007).

A meta-análise é capaz de aumentar a magnitude do poder de ensaios clínicos pequenos, pois permite justamente combinar ensaios clínicos compatíveis entre si, além de identificar áreas com falta de evidências para condução de estudos futuros. Os estudos primários geralmente envolvem um tipo específico de participantes e intervenções definidas explicitamente (BRASIL, 2012). Uma seleção de estudos nos quais essas características diferem pode permitir a investigação da consistência do efeito em uma gama mais ampla de populações e intervenções. A síntese estatística dos resultados oferece uma base mais sólida para análises de subgrupos, particularmente se forem baseadas em dados individuais dos participantes, trazendo assim uma boa precisão em relação ao "verdadeiro" tamanho de efeito de uma determinada intervenção (CROWTHER; COOK, 2007; HIGGINS et al., 2021).

A execução de um estudo de revisão segue etapas bem definidas de forma sistemática, a fim de buscar por estudos que atendam aos critérios de elegibilidade para a revisão. Os processos para execução da revisão sistemática estão listados abaixo, conforme as recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions e Diretrizes Metodológicas:

- Definição da questão de pesquisa estruturada no formato do acrônimo PICO, ou seja, deve-se especificar os tipos de população (participantes), intervenções (e comparações) e os resultados que são de interesse, sendo que a questão de pesquisa deve ser clara e objetiva;
- Definição dos critérios de elegibilidade que complementam a questão de pesquisa estruturada. O objetivo é definir quais estudos poderão ser incluídos na revisão sistemática. Todo o processo deve ser registrado em protocolo;
- Revisão de literatura;

- Redação e publicação do protocolo do estudo, além da prévia definição das análises que serão realizadas, a fim de registrar de forma clara e transparente todas as etapas da revisão sistemática, minimizando o risco de erros sistemáticos ou vieses. Atualmente, o PROSPERO (International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews) é um banco internacional de registros de revisões sistemáticas, ativo desde 22 de fevereiro de 2011;
- Busca por estudos elegíveis: A localização dos estudos ocorre por meio da busca em bases de dados (a exemplo do MEDLINE, CENTRAL e EMBASE), além de outras fontes, como as referências listadas nos estudos identificados, contato com pesquisadores e busca de materiais não publicados (literatura cinzenta). Para isso, se faz necessária a elaboração de estratégias de busca completa, reproduzível e objetiva. Os termos de busca são obtidos através do vocabulário controlado, ou seja, o descritor do assunto e termos que tornam a busca mais sensível (como palavras chave). A estratégia de busca deve ser documentada na seção de metodologia do manuscrito;
- Avaliação da elegibilidade dos estudos e extração dos dados são realizados preferencialmente por dois ou mais pesquisadores de forma independente. A avaliação inclui os títulos e resumos de todos os estudos identificados, seguido da análise do texto completo. Na sequência, os dados relevantes são coletados por meio de um instrumento concebido previamente pelos investigadores, como por exemplo uma ficha de extração de dados;
- Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos através do uso do instrumento de avaliação de risco de viés da colaboração Cochrane. Tem como objetivo identificar a validade dos estudos e sua capacidade de responder à pergunta de pesquisa corretamente. Os dados coletados dos ECRs poderão gerar uma tabela descritiva, que em subsequente avaliação será possível qualificar a evidência da meta-análise através de um sistema desenvolvido para graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde, o GRADE

(Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation);

- Análise e apresentação dos resultados, etapa na qual todos os dados de interesse contidos em ficha clínica devem ser extraídos para cada estudo. A análise e a apresentação dos dados, que pode ser narrativa, com um resumo estruturado e discussão de características e resultados dos estudos, ou quantitativa que envolve análise estatística, a meta-análise. Nesse momento recomenda-se também a exploração da heterogeneidade da meta-análises, além de avaliar o viés de publicação da revisão sistemática;
- Interpretação dos resultados procura trazer as considerações e implicações da revisão sistemática para a prática clínica por meio da força da evidência encontrada. Caso seja aplicável a meta-análise, a mesma deverá ser calculada para cada desfecho definido;
- Avaliação do risco de viés em meta-análises tem como objetivo avaliar de forma crítica o processo de condução de uma revisão sistemática e minimizar erros nos resultados. Dentre os principais erros de viés, estão destacados o viés de publicação, viés de tempo, viés de múltipla publicação, viés de localização, viés de citação, viés de linguagem e viés de desfecho;
- Avaliação da heterogeneidade ou variabilidade na estimativa de efeito também poderá ser avaliada através de métodos estatísticos específicos, a fim de verificar a consistência do efeito do tratamento entre os estudos primários (HIGGINS et al., 2021; BRASIL, 2012).

Com isso, a relação entre o grande número de publicações e a dificuldade para o profissional de saúde se manter atualizado e determinar sua conduta clínica baseado na melhor evidência justificou a necessidade de desenvolvimento e publicação de revisões parciais que sintetizam achados em várias revisões. A partir de 2004, criou-se o Cochrane Comparing Multiple Interventions Methods Group (CMIMG), nomeado inicialmente como Umbrella Reviews Working Group, que tem como objetivo orientar a realização das Overviews (AROMATARIS et al., 2015).

Os Overviews de revisões sistemáticas utilizam métodos claros e sistemáticos para pesquisar e identificar várias revisões sistemáticas sobre um tema específico com o objetivo de extrair e analisar seus resultados e, quando possível, proporcionar comparações indiretas entre as intervenções de interesse. Sua unidade de busca, inclusão e análise de dados é a revisão sistemática, e não o estudo principal (AROMATARIS et al., 2015). As principais diferenças entre as revisões sistemáticas e os overviews são apresentadas no Quadro 2.

Quadro 2. Diferenças entre Revisões Sistemáticas e *Overviews* de Revisões Sistemáticas de Intervenção

	Revisões de Intervenções	Overviews de Revisões
Objetivos	Resumir as evidências sobre os efeitos das intervenções a partir de estudos primários	Resumir as evidências sobre os efeitos das intervenções a partir de revisões sistemáticas
Critérios de seleção	Descrever os critérios de inclusão e exclusão (clínicos e metodológicos) de estudos primários	Descrever os critérios de inclusão e exclusão (clínicos e metodológicos) de revisões sistemáticas.
Buscas	Busca abrangente de estudos primários relevantes	Busca abrangente. Indica-se a inclusão apenas de revisões Cochrane de Intervenções Relevantes.
Obtenção dos dados	A partir dos estudos primários incluídos	A partir das revisões sistemáticas incluídas
Qualidade de Evidência/ Risco de viés	Avaliar o risco de viés dos estudos primários incluídos.	Avaliar a qualidade metodológica/ risco de viés das revisões sistemáticas incluídas. Relatar as avaliações de risco de viés para estudos primários incluídos nessas revisões sistemáticas
Análise	Sintetizar os resultados dos estudos primários incluídos para cada resultado relevante - meta-análise, meta-análise de rede e/ou resumos narrativos	Sintetizar os resultados das revisões. Poderão ser realizadas análises adicionais para comparações entre as revisões

Certeza da Evidência (ex. GRADE)	Avaliar a certeza das evidências de cada resultado relevante de estudos primários	Descrever as avaliações apresentadas em revisões sistemáticas. Poderá ser avaliada a certeza da evidência usando os dados relatados nas revisões.
----------------------------------	---	---

Fonte: Adaptado de Higgins et al., 2021.

Entretanto, as revisões sistemáticas e as *overview* estão sujeitas a inclusão de estudos primários de má qualidade, ou até mesmo a não publicação deles devido a resultados desfavoráveis (viés de publicação), podendo trazer vieses para os resultados da revisão sistemática (Schmucker et al., 2014 e Chan et al., 2004).

Os estudos primários de má qualidade ou não publicados devido a resultados desfavoráveis podem introduzir vieses nas revisões sistemáticas e nos overviews (viés de publicação) (SCHMUCKER et al., 2014; CHAN et al., 2004).

É importante ressaltar que o uso de métodos de síntese estatística em revisões sistemáticas não garante a validade dos resultados. Os cálculos estatísticos podem ser mal utilizados, assim como ocorre em estudos primários. Isso inclui a inclusão seletiva de resultados em meta-análises com base no valor de p, magnitude ou direção do resultado (WHITING et al., 2016; PAGE et al., 2015; MAYO-WILSON et al., 2017).

Portanto, é fundamental avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas, levando em consideração os aspectos mencionados.

2.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

2.3.1 Ferramentas de avaliação da qualidade do relato em revisões sistemáticas

Mulrow (1987) e Sacks (1987) descreveram em seus estudos o uso de ferramentas para avaliação da qualidade metodológica, possibilitando a detecção de vieses por meio da análise do relato apresentado em revisões

sistemáticas, bem como a avaliação da presença de uma metodologia adequada e reprodutível (PUSSEGODA et al., 2017).

O QUOROM (Quality of Reporting of Meta-analyses) foi desenvolvido em 1996 e publicado em 1999, com o objetivo de avaliar a qualidade do relato em revisões sistemáticas com ou sem meta-análises de ECR. Essa ferramenta buscava garantir que as revisões sistemáticas fossem relatadas de forma completa, transparente e que minimizassem os vieses, permitindo aos leitores identificar os pontos fortes e fracos da pesquisa. Desde então, o conhecimento sobre revisões sistemáticas e avaliação de risco de viés tem se aprimorado, e o uso dessas revisões para resumir evidências disponíveis em estudos primários tem se tornado mais frequente (MOHER et al., 2009).

O PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), publicado inicialmente em 2009, representa uma atualização do QUOROM. Com o aumento na publicação de revisões sistemáticas e avanços nos relatos desses estudos desde 1999, o PRISMA se tornou mais abrangente, orientando os autores na produção de relatos transparentes, completos e reprodutíveis, abordando questões conceituais e metodológicas. Ele consiste em um checklist com 27 itens e um diagrama de quatro fases que ilustra o número de artigos identificados, excluídos e incluídos (MOHER et al., 2009).

Em 2020, o PRISMA passou por uma atualização para se adaptar melhor às metodologias das revisões sistemáticas, especialmente aquelas que avaliam os efeitos de intervenções em saúde, independentemente do desenho dos estudos incluídos. Assim como a versão anterior, essa atualização contém 27 itens para orientar a produção da revisão sistemática, garantindo uma descrição clara desses itens (PAGE et al., 2020).

Além da importância do relato de qualidade discutida nas publicações do PRISMA, o viés de publicação destaca-se como relevante para a qualidade metodológica das revisões sistemáticas (HIGGINS et al., 2021). Diante disso, surgiram a necessidade e a atualização das ferramentas para avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas.

2.3.2 Qualidade metodológica de revisões sistemáticas

Em 1991, Oxman e Guyatt desenvolveram o *Overview Quality Assessment Questionnaire* (OQAQ), ferramenta utilizada para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas de estudos de intervenção. Sua criação se baseou principalmente em itens para avaliação da qualidade científica através do rigor metodológico com aplicabilidade para práticas de saúde. Dentre as 10 questões avaliadas nesse *checklist*, são incluídos dados sobre a questão de pesquisa, critérios de inclusão, relato de viés de seleção, aplicação de uma análise estatística adequada, bem como o relato geral dos autores da revisão sistemática sobre os resultados encontrados (OXMAN; GUYATT, 1991; PUSSEGODA et al., 2017).

Desde a publicação do OQAQ (Oxman et al., 1991) foram abertas discussões sobre os itens relacionados com a qualidade metodológica das revisões sistemáticas, como a determinação de diferentes potenciais de viés. A partir disso, Shea et al. (2007) desenvolveram a ferramenta AMSTAR (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*).

Os itens selecionados para o checklist foram incluídos levando em consideração o desenvolvimento das metodologias de pesquisa a partir do período que tais instrumentos foram publicados. Além disso, o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews* fornece um guia abrangente para autores de revisões, mas não fornece um instrumento de avaliação crítica conciso para revisões concluídas, justificando-se assim o desenvolvimento de uma ferramenta com esse objetivo (SHEA et al., 2007).

Para o desenvolvimento do AMSTAR, foram selecionados 37 itens a partir de questionários já existentes, além de critérios considerados relevantes na opinião de pesquisadores especialistas sobre a temática. A partir de uma análise fatorial, 29 itens foram selecionados, compreendendo 11 fatores. A versão final da escala foi composta pelo item que mais carregou em cada fator, abrangendo todas as etapas de execução da revisão sistemática, conforme as recomendações da *Cochrane Handbook for Systematic Reviews* (SHEA et al., 2007).

Muitos estudos podem ser descritos de acordo com uma metodologia robusta, porém nem todos poderão ser conduzidos com a mesma qualidade. Os critérios para identificar, analisar e sintetizar os dados podem trazer uma

variabilidade significativa na condução e apresentação dos resultados da revisão sistemática. A qualidade do relato de uma revisão sistemática pode ser refletida na capacidade dos autores em escrever de forma compreensível e não somente na forma como conduziram a revisão. Isso ressalta a necessidade de diretrizes que avaliem a forma como revisões são planejadas e conduzidas (JAGANNATH et al., 2011, SHEA et al., 2009).

Foram levados em consideração três itens complementares aos dados apresentados nas ferramentas utilizadas como referência.

- Restrição de idioma - conforme os autores, estudos sugerem que publicações apenas em inglês tendem a superestimar o tamanho de efeito;
- Viés de publicação - resultados negativos a serem publicados com menos frequência e a tendência de pesquisas com resultados positivos serem publicados mais de uma vez. O viés de publicação foi identificado como um grande ameaça à validade das revisões sistemáticas;
- Inclusão de estudos a partir da literatura cinzenta - os ensaios publicados são geralmente maiores e podem mostrar uma visão geral mais significativa do efeito do tratamento do que os estudos publicados na literatura cinzenta (SHEA et al., 2007).

A sua validação e aplicação foram publicados em 2009, sugerindo boa concordância e confiabilidade, apresentando-se semelhante ao OQAQ, destacando ainda o ponto forte de avaliação do viés de publicação, considerando que a publicação depende dos direcionamentos dos resultados obtidos (SHEA et al., 2009).

Um exemplo dessa relevância foi descrito por Schmucker et al. (2014), que analisaram a proporção de estudos publicados a partir de uma pesquisa em registros de ensaios clínicos e em comitê de ética. Metade dos estudos foram publicados, sendo que os estudos com resultados estatisticamente significativos foram mais propensos a serem publicados do que aqueles com resultados não significativos (odds ratio (OR) 2,8; intervalo de confiança de 95% (IC) 2,2 a 3,5).

Com a publicação da primeira versão, muitas críticas em relação a não inclusão de ensaios clínicos não randomizados (ECNR) foram levantadas. Quase metade das publicações de revisões incluem ECNR, e para a aplicação da evidência gerada a partir desses estudos na prática clínica, uma série de vieses diferentes dos avaliados em ECR devem ser levados em consideração. Além disso, a não inclusão de uma avaliação geral da qualidade da revisão sistemática também foi discutida (SHEA et al., 2017; BURDA, et al., 2016; FAGGION et al., 2015).

Se as estimativas de ensaios clínicos com desenhos diferentes forem analisadas em conjunto, a confiabilidade do resultado obtido será menor (JOHNSTON et al., 2019). Assim, uma recente atualização da ferramenta (AMSTAR 2) realizou a incorporação de uma avaliação mais detalhada das revisões sistemática, com a inclusão de ECNR e ECR em diferentes tópicos, permitindo uma classificação geral da confiança obtida através dos resultados relatados (SHEA et al., 2017).

A ferramenta AMSTAR 2 possui 16 itens que levam em conta os desafios na inclusão de ECNR na revisão sistemática. A mudança foi discutida por um grupo de especialistas após avaliar as críticas feitas à primeira versão, mantendo 10 dos domínios originais, porém com alterações em sua redação a fim de tornar sua descrição mais detalhada. Além disso, detalhes relacionados a fontes de financiamento em relação aos estudos primários e as revisões foram incluídos em tópicos separados (SHEA et al., 2017).

Todos os aspectos levados em conta no desenvolvimento da segunda versão do AMSTAR buscam avaliar e orientar o risco de viés presente nos resultados da revisão sistemática, ou seja, a elaboração do acrônimo PICO e a forma como o risco de viés foi tratado durante a síntese de evidências (SHEA et al., 2017). Conforme o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews*, o risco de viés estaria presente (porém não somente) nos resultados dos estudos individuais incluídos, resultado da meta-análise, ou outra síntese, e determinação por vieses devido à ausência de resultados de estudos que deveriam ter sido incluídos na síntese (HIGGINS et al., 2021).

Outros aspectos relevantes para a determinação do que é verdadeiro, está na fonte de financiamento e os conflitos de interesse dos autores do estudo,

a exploração da franqueza e heterogeneidade dos resultados do estudo e avaliação do risco de viés dentro dos estudos (PAGE et al., 2015; HIGGINS et al., 2021).

Nesse sentido, os domínios incluídos como mais ou menos críticos na ferramenta AMSTAR 2 foram determinados conforme o estudo aprofundado das recomendações Cochrane, além da análise de riscos de viés disponíveis na ferramenta de avaliação de risco de viés para revisões sistemáticas (ROBIS, do inglês *Risk of Bias in Systematic Reviews*), que se concentra especificamente no risco de viés introduzido pela condução da revisão, incluindo questões de pesquisa que envolvem diagnóstico, prognóstico e etiologia. Entretanto, a AMSTAR 2 se mantém mais voltada às revisões de intervenções em saúde e foca na qualidade metodológica das mesmas (WHITING et al., 2016).

A ferramenta AMSTAR não avalia especificamente o risco de viés, porém traz a avaliação do risco de viés buscando determinar se os autores da revisão sistemática obtiveram uma capacidade discriminativa suficiente do risco de viés existente nos estudos incluídos. Para isso, domínios relacionados à utilização ou não da avaliação de risco de viés para ECR e ECNR (RoB 2 e ROBINS-I, respectivamente) nos estudos primários foram incluídos nas questões do AMSTAR 2 (SHEA et al., 2017).

2.3.3 Ferramentas de avaliação do risco de viés em ECR e ECNR

As ferramentas de avaliação dos riscos de viés desenvolvidas através da colaboração Cochrane, trazem apenas o conceito relacionado ao risco de viés, excluindo então a qualidade do relato. No caso da ferramenta para ECR, sua publicação inicial ocorreu em 2008 (RoB) e foi revisada em 2011 (RoB 2) (HIGGINS et al., 2011). Os domínios incluídos nela procuram caracterizar todas as formas possíveis de um viés ser introduzido em um ensaio clínico. Ao realizar a análise, o 'risco de parcialidade' será definido como "baixo", "alto" ou "algumas preocupações", e o julgamento sobre o risco de viés decorrente de cada domínio é proposto por um algoritmo, com base em questões sinalizadoras, que auxiliam o revisor a avaliar os fatores importantes para a avaliação de cada domínio (STERNE, et al., 2019).

A estrutura das ferramentas RoB 2 e ROBINS-I são bastante semelhantes, incluindo um conjunto de domínios fixos com perguntas de sinalização para julgamento do risco de viés em cada domínio, importantes para o entendimento e avaliação de uma revisão sistemática através do AMSTAR 2, conforme apresentado no Quadro 3 (STERNE et al., 2019).

Quadro 3. Domínios de viés descritos em RoB 2.

Domínios de viés RoB 2	Definição	Problemas resolvidos caso
Viés de randomização	Relacionado ao método utilizado para gerar a sequência de alocação dos participantes, que deve ser aleatório. Avaliação de possíveis desbalanços entre características dos participantes sugerindo algum problema com o processo de randomização.	<ul style="list-style-type: none"> ● Ocultação de alocação por uma central ● Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica ● Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados
Enviesamento devido a desvios das intervenções pretendidas	Relacionado ao cegamento de pacientes e equipe. E se houveram desvios da intervenção proposta que poderiam afetar o desfecho.	<ul style="list-style-type: none"> ● Estudo não cego ou incompleto, porém, considera-se que o desfecho não se altera pela falta de cegamento ● Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado
Viés pela falta de dados de resultado	Relacionado a perdas de seguimento de participantes do estudo e, no caso de perdas, o motivo da sua ocorrência.	<ul style="list-style-type: none"> ● Não houve perda de dados dos desfechos ● Razões para as perdas de dados não estão relacionadas ao

		<p>desfecho de interesse</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; ● Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado; ● Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados
Viés na aferição de desfechos	Relacionado aos avaliadores de desfecho (paciente, pesquisador ou avaliador) desconhecem a que grupo os participantes foram alocados, considerando desfechos que possam ser afetados pelo conhecimento da intervenção recebida.	<ul style="list-style-type: none"> ● Não cegamento da avaliação dos desfechos, porém julga-se que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento; ● Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado

Viés no relato do desfecho	Relacionado à possibilidade de os autores terem avaliado os desfechos por múltiplas avaliações, mas relatado apenas o de maior conveniência.	<ul style="list-style-type: none"> ● Há disponível o protocolo do estudo e todos os desfechos primários e secundários estão especificados foram reportados de acordo com o que foi proposto ● O protocolo do estudo não foi publicado, porém está claro que o estudo incluiu todos os desfechos desejados.
----------------------------	--	--

Fonte: Adaptado de Higgins et al., 2021; CARVALHO; SILVA; GRANDE, 2013.

No caso de ECNR, a ferramenta ROBINS-I determina o risco de viés de acordo com as características pré-intervenção, na intervenção e pós-intervenção do estudo (STERNE et al., 2016). Os ECNR possuem um maior potencial de apresentar um viés, considerando que a randomização busca evitar a influência de fatores que predizem o resultado, como gravidade da doença ou presença de comorbidades, na designação do grupo de intervenção. Assim, fatores confundidores, os vieses de seleção e informação são preocupações relevantes ao se fazer uma análise desses estudos e os autores da revisão devem especificar anteriormente os domínios de confusão importantes em seus protocolos (STERNE et al., 2016 em HIGGINS et al., 2021).

2.2.4. Avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas através do AMSTAR 2

Levando em conta todos os aspectos descritos nas seções anteriores, a confiabilidade e aplicação da AMSTAR 2 foram testadas e confirmadas através da publicação do artigo original (SHEA et al., 2017). Pieper et al (2019) também descrevem um parecer sobre a sua aplicação. Ao avaliar 30 revisões sistemáticas utilizando a AMSTAR 2 e ROBIS, demonstraram que a confiança

para AMSTAR 2 nas classificações de revisão está fortemente correlacionada com a classificação geral do domínio no ROBIS (Spearman $r_s = 0,84$).

Conforme descrito, o AMSTAR 2 é estruturado em torno das principais etapas sequenciais na condução de uma revisão sistemática, tanto em relação aos aspectos dos estudos primários, como também o resultado da meta-análise ou da síntese podem ser afetados quando as decisões sobre como, quando e onde relatar os resultados dos estudos elegíveis são influenciadas pela natureza e direção dos resultados - definindo então o 'viés de não relato', ou 'viés de publicação' e 'viés de relatório seletivo' (SHEA et al., 2017).

A classificação das fraquezas críticas, mais ou menos relevantes, se dá quando umas dessas etapas sequenciam não for realizada ou não for levada em conta na síntese de dados, reduzindo a confiança nas conclusões da revisão (BOURTON et al., 2010; SHEA et al., 2017).

Dentre os domínios incluídos na ferramenta AMSTAR 2, sete deles foram descritos como capazes de afetar criticamente a validade de uma revisão e suas conclusões. Considerando que a ferramenta poderá ser utilizada para avaliação de ECNR, dois deles dizem respeito ao risco de viés, se foi avaliado de forma adequada e como pode influenciar os resultados de uma revisão (SHEA et al., 2017).

Cada vez mais estudos como ECR, ECNR e principalmente revisões sistemáticas estão sendo utilizados para aprimoramento em tratamentos e ampliação em tecnologias em saúde, fomentando diretrizes dietéticas, por exemplo. Considerando-se que apesar desses estudos utilizarem metodologias robustas, pode haver uma confusão residual ou uma falha na forma de lidar com outras fontes de viés, levando a estimativas de efeito imprecisas (WHITING et al., 2016). Os usuários da revisão sistemática (por exemplo, governo, agências, painéis de especialistas) devem integrar os resultados da revisão sistemática com outras informações para formar suas práticas recomendações ou políticas públicas (LICHTENSTEIN, YETLEY, LAU 2018).

As Diretrizes Dietéticas, que fornecem recomendações sobre os tipos e quantidades de nutrientes, padrões alimentares e/ou suplementos a serem adotados, são desenvolvidos com o objetivo de reduzir ou controlar um desfecho clínico e devem levar em conta os tópicos característicos da ciência da nutrição.

A exemplo da Terapia Nutricional (TN) imunomoduladora (contendo arginina, ácidos graxos ômega 3 e nucleotídeos) no cuidado perioperatório de cirurgia oncológica de grande porte, que objetiva a prevenção da piora nutricional e resposta imunológica e de recuperação pós operatória (BLAKE et al., 2021; LICHTENSTEIN, YETLEY, LAU 2018 e ESPEN, 2021).

Aspectos como exposição de linha de base (o indivíduo possui algum nível de exposição alimentar ao nutriente de interesse), exigem uma investigação sobre a ingestão e as metodologias usadas para avaliá-los devem ser observadas ao desenvolver uma revisão sistemática para que esse nível de incerteza possa ser fatorado na interpretação de dados. Nesse mesmo sentido, o estado nutricional pode afetar a resposta à suplementação de nutrientes (LICHTENSTEIN, YETLEY, LAU 2018 e ESPEN, 2021).

Pensando nisso, revisões sistemáticas e meta-análises em nutrição clínica apresentam, particularmente, heterogeneidades moderadas a elevadas. Dessa forma, torna-se imprescindível a realização de análises adicionais e discussões mais assertivas acerca da meta-análises sobre o tema.

2.3. SUPLEMENTAÇÃO DE IMUNOMODULADORES EM CIRURGIA ONCOLÓGICA DE GRANDE PORTE DE TRATO GASTROINTESTINAL E DE CABEÇA E PESCOÇO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer pode ser considerado como um grande problema de saúde pública. Para o Brasil, estima-se que para cada ano do triênio de 2020-2022, 20.520 novos casos de câncer de cólon e reto em homens e 20.470 em mulheres. Em relação aos cânceres da cavidade oral o número de casos novos esperados para o Brasil para cada ano do triênio 2020-2022, será de 11.180 casos em homens e de 4.010 em mulheres (INCA, 2019).

A desnutrição é uma característica comum em pacientes com câncer e é a consequência tanto da presença do tumor e os tratamentos oncológicos médicos e cirúrgicos, impactando negativamente na qualidade de vida e na toxicidade do tratamento. Estima-se que até 10-20% dos pacientes com câncer

morrem devido às consequências da desnutrição e não para o tumor em si (ESPEN, 2021).

Tanto nos casos de câncer do trato gastrointestinal (TGI) como em casos de câncer de cabeça e pescoço (CP), a ingestão de alimentos, a digestão e absorção de nutrientes estão prejudicadas (YU et al., 2019). Além disso, a desnutrição é agravada pelo aumento do catabolismo devido a uma desregulação da resposta imunológica e distúrbios metabólicos que causam anorexia, aumento do gasto de energia e perda de peso (ARGILÉS; SORIANO; BUSQUETS, 2013); sendo caracterizado como a desnutrição relacionada à doença (CEDERHOLM et al., 2017).

Existem aspectos citológicos relacionados ao desenvolvimento das neoplasias e que contribuem para o agravamento do estado nutricional desses pacientes. Sabe-se que inúmeros tipos celulares da imunidade inata estão presentes em tecidos tumorais de cólon e reto, por exemplo, tais como neutrófilos, mastócitos e macrófagos associados a tumores (WONG et al, 2019, JANAKIRAM et al, 2014). A presença dessas células contribui para uma resposta imunológica antitumoral através da supressão do crescimento tumoral e da angiogênese, ou seja, promovem o recrutamento e interação com outras células envolvidas na resposta imunológica adaptativa, sendo responsáveis pela vigilância imunológica (CHUNG et al, 2015). Por outro lado, a capacidade invasiva de células malignas aumenta na presença de citocinas inflamatórias como Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), Interleucina 1 (IL-1) e Interleucina 6 (IL-6) e expressão de receptores de quimiocinas (SIEGEL, 2017; INCA, 2019).

No que diz respeito ao tratamento, em geral, a cirurgia é a abordagem inicial para estes tipos de câncer (INCA, 2019). A classificação quanto ao porte cirúrgico é determinada de acordo com o risco cardiológico, de perda de fluídos e sangue durante a sua realização e tempo de cirurgia, sendo as cirurgias de CP e TGI classificadas como de médio e grande porte (INCA, 2019). O estado nutricional é determinante para a evolução clínica desses pacientes, pois a desnutrição pré-operatória associada ao trauma cirúrgico e à resposta metabólica e inflamatória pós-operatória pode acarretar em complicações como o retardo da cicatrização de feridas, aumento de infecção, da morbimortalidade

e conseqüentemente maior tempo de internação e maiores custos hospitalares (MUELLER et al., 2019).

O manejo da desnutrição está incluído na recomendação dos *Enhanced Recovery after Surgery* (ERAS) e implica o uso da TN em todo o período perioperatório (GUSTAFSSON et al., 2013). Acredita-se que os benefícios da TN surjam do fornecimento de macronutrientes, como calorias para energia e proteínas para cicatrização de feridas, e isso, por sua vez, reduz o impacto do catabolismo no pós-operatório. No entanto, mais recentemente foi teorizado que devido ao complexo estresse inflamatório, imunológico e oxidativo pós-operatório, nutrientes específicos podem fornecer substratos que servem para modular as respostas imunes e metabólicas e, assim, melhorar os desfechos clínicos. A exemplo disso, está o uso de imunonutrição pré-operatória na quantidade de 500 ml a 1.000 ml de 5 a 14 dias antes da cirurgia oncológica em pacientes com câncer do TGI e de CP, vem sendo recomendada pelas diretrizes nacionais e internacionais. (ESPEN, 2021; BRASIL, 2015; ESPEN, 2006).

A diretriz mais recente para a prática clínica para pacientes oncológicos ESPEN (2021), mantém a recomendação (C1-4 - forte recomendação, nível de evidência alto e forte consenso) de uso de imunonutrição oral/enteral (arginina, ácidos graxos n-3, nucleotídeos) em pacientes com câncer do TGI superior submetidos à ressecção cirúrgica no contexto dos cuidados perioperatórios tradicionais.

A imunonutrição contém agentes imunomoduladores, como a arginina, ácidos graxos ômega 3 e nucleotídeos. O uso de arginina e dos ácidos graxos ômega 3 é justificado pela sua ação na modulação imunológica e inflamatória (SUCHNER et al., 2002). No caso dos nucleotídeos, provavelmente evitam a diminuição da síntese de linfócitos T e da interleucina-2 (CALDER et al., 2002).

A evidência que apoia o uso sistemático de imunonutrição em cirurgia oncológica digestiva está baseada em alguns ECRs e meta-análises, que mostram uma diminuição geral das complicações pós-operatórias, em particular para infecções e uma diminuição no tempo de internação hospitalar. A revisão sistemática publicada por Marimuthu et al (2012) é um dos estudos que sustenta a justificativa para tal recomendação (AIDA et al., 2014; OKAMOTO et al., 2009; MARIMUTHU et al., 2012; HEGAZI et al., 2014).

Apesar da incorporação da TN com imunomoduladores nas diretrizes nacionais e internacionais, os ECRs originais e as revisões sistemáticas sobre o tema foram criticados devido ao seu tamanho amostral relativamente pequeno e por possíveis conflitos de interesse (AIDA et al., 2014; PROBST et al., 2017). Muitos desses estudos não levam em consideração aspectos fundamentais como a frequente comparação da intervenção com grupos de controle não equivalentes, a falta de informações sobre a real oferta nutricional recebida pelos participantes do estudo, ignoraram o impacto potencial do financiamento da indústria na pesquisa realizada e não adotaram uma abordagem multidisciplinar para a pesquisa realizada (OSLAND, MEMON E MEMON, 2018).

Além disso, ECR e revisões sistemáticas recentes vêm demonstrando um efeito relativamente menor da imunonutrição nos resultados cirúrgicos. No estudo desenvolvido por Challine et al. (2021), foi avaliada a morbidade grave em 90 dias após cirurgia, a mortalidade e tempo de internação hospitalar. Observou-se que 58% (n= 1026) dos pacientes com complicações e 20% (n= 352) com complicações severas e não foram encontradas diferenças significativas para morbidade ou para complicações infecciosas em 90 dias entre os grupos (OR: 0,86, IC 95%: 0,67-1,10), assim como também não foi encontrada associação para mortalidade em 90 dias (OR: 0.79, 95% CI: 0.46–1.35). Houve, no entanto, uma diminuição do tempo de internação no grupo que recebeu imunonutrição, em comparação com o grupo de controle ((OR: 0.8, 95% CI: 0.65–0.98). Tais resultados corroboram com resultados encontrados em outros estudos (PROBST et al., 2017).

Devido tais controvérsias sobre o tema, Osland, Memon E Memon (2018), realizaram uma revisão de meta-análises publicada até 2016, e observaram limitações inerentes a grande parte das revisões sistemáticas avaliadas, como por exemplo, a baixa relevância dada ao viés de financiamento em relação aos estudos primários, aspectos relacionados a métodos estatísticos inadequados para lidar com a heterogeneidade e o estado nutricional entre os grupos.

Conforme descrito no estudo realizado por Osland, Memon E Memon (2018), aspectos relacionados a ECR trazem um relato incompleto da nutrição realmente recebida em relação às metas nutricionais documentadas nos grupos

de intervenção ou controle, levando à suposição de que as metas nutricionais foram consistentemente alcançadas. Isso tem implicações claras para as conclusões tiradas, pois a redução da oferta nutricional por motivos como intolerância alimentar, não adesão aos suplementos orais, complicações relacionadas à sonda ou desvios de protocolo podem ter reduzido a oferta de nutrientes e, portanto, confundir os resultados obtidos. Vieses relacionados a diferenças na formulação da oferta proteica entre os grupos também foram observadas. Tais diferenças são capazes de prejudicar a natureza controlada de estudos individuais devido à falta de grupo de controle adequado.

Diante disso, faz-se um questionamento sobre a qualidade metodológica em relação a estudos sobre a temática anteriormente publicados e se as revisões sistemáticas que embasam as atuais recomendações sobre o uso de imunomoduladores levaram em conta os possíveis vieses e delineamento desses estudos primários.

3 OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a qualidade metodológica das Revisões Sistemáticas que avaliaram o efeito do uso de suplementos imunomoduladores em pacientes adultos oncológicos submetidos a cirurgia de grande porte do trato gastrointestinal e cabeça e pescoço.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

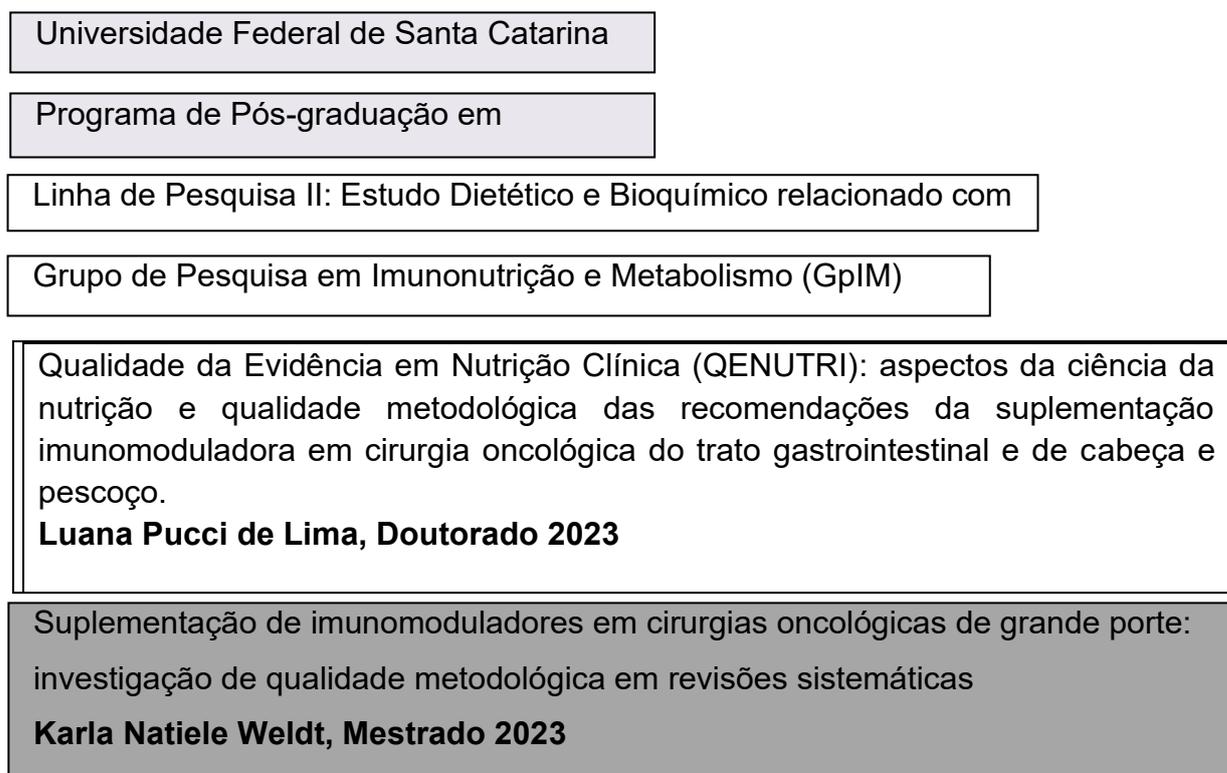
- Identificar o número de revisões sistemáticas através de uma busca sistemática das revisões sistemáticas sobre o uso de suplementação imunomoduladora em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e gastrointestinal;
- Avaliar a qualidade metodológica dessas revisões por meio da ferramenta *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2)*

4 MÉTODOS

4.1. INSERÇÃO DO ESTUDO

O projeto temático que originou o presente projeto está vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina é intitulado "Qualidade da Evidência em Nutrição Clínica (QENUTRI): aspectos da ciência da nutrição e qualidade metodológica das recomendações da suplementação imunomoduladora em cirurgia oncológica do trato gastrointestinal e de cabeça e pescoço", conduzido pela Doutoranda Luana Pucci de Lima.

O presente projeto de pesquisa está vinculado à linha de pesquisa II do programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, que se denomina Estudo Dietético e Bioquímico Relacionado com o Estado Nutricional. Insere-se no Grupo de Pesquisa em Imunonutrição e Metabolismo (GPiM), sob orientação do Professor Doutor Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade.

Figura 1 - Fluxograma de inserção da dissertação

Fonte: Elaborado pela autora

4.2. PERGUNTA DE PESQUISA

A pergunta de pesquisa desta revisão está estruturada no formato do acrônimo PICOS, onde “P” corresponde à população, “I” à intervenção, “C” ao comparador, “O” ao desfecho e “S” ao desenho do estudo, como consta no Quadro 4.

Quadro 4. Pergunta de Pesquisa no formato PICOS

P	Indivíduos adultos submetidos a cirurgia de ressecção de câncer do TGI ou de cabeça e pescoço
I	Uso de suplemento nutricional com agentes imunomoduladores (arginina, nucleotídeos e ômega 3).
C	Qualquer grupo comparador
O	Qualquer desfecho
S	Revisões Sistemáticas

Fonte: Elaborado pela

A seguinte questão de pesquisa foi elaborada: “Qual é a qualidade metodológica das Revisões Sistemáticas que avaliaram o efeito da suplementação de imunomoduladores em pacientes submetidos a cirurgia de grande porte de câncer gastrointestinal e de cabeça e pescoço?”

4.3. TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo analítico transversal. A unidade de análise são as revisões sistemáticas.

4.4. BUSCA SISTEMÁTICA

Foi realizada uma busca sistemática das revisões sistemáticas sobre o tema "Uso de Suplementação com Imunomoduladores no perioperatório de cirurgias oncológicas de trato gastrointestinal e de cabeça e pescoço" em outubro de 2022. As etapas a seguir foram realizadas, por dois revisores independentes:

- Busca Sistemática
- Seleção das revisões
- Coleta de caracterização das revisões
- Avaliação da Qualidade metodológica e análise metodológica dos aspectos nutricionais através da ferramenta AMSTAR 2.

4.5. ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca por estudos elegíveis foi realizada nas seguintes bases de dados MEDLINE/PubMed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), EMBASE (*Excerpta Medica Data Base*), CDSR (*Cochrane Database of Systematic Reviews; the Cochrane Library*) e Epistemonikos. Os termos

utilizados na construção da estratégia de busca estão listados nos Quadro 5, 6, 7 e 8.

Quadro 5. Unitermos utilizados na estratégia de busca do PubMed

1	"neoplasms" [Mesh]
2	cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR metastas* OR neoplasia* OR malignan*[tiab]
3	#1 OR #2
4	"General Surgery"[Mesh]
5	Surgery[tiab]
6	"Perioperative Period"[Mesh:NoExp]
7	"Perioperative Care" [Mesh:NoExp]
8	"Intraoperative Care"[Mesh:NoExp]
9	"Postoperative Care"[Mesh:NoExp]
10	"Preoperative Period"[Mesh:NoExp]
11	"Postoperative Period"[Mesh:NoExp]
12	"Perioperative Period"[tiab]
13	"Intraoperative Period"[tiab]
14	"Postoperative Period"[tiab]
15	"Preoperative Period"[tiab]
16	"Perioperative Care" [tiab]
17	"Intraoperative Care"[tiab]
18	"Postoperative Care"[tiab]
19	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
20	#3 AND #19
21	"Immunomodulation"[Mesh:NoExp]
22	"Immunomodulation"[tiab]
23	"diet therapy" [Subheading]
24	"Nutrition Therapy"[Mesh:NoExp]
25	"Nutrition Therapy"[tiab]
26	"Diet Therapy"[tiab]
27	"Nutritional Support" [Mesh:NoExp]
28	"Nutritional Support" [tiab]
29	"Preoperative Immunonutrition"[tiab]
30	"Perioperative Immunonutrition"[tiab]
31	"Postoperative Immunonutrition"[tiab]
32	Arginine[Mesh:NoExp]
33	Arginine[tiab]
34	"Fatty Acids, Omega-3"[Mesh]
35	"n-3 Fatty Acids" [tiab]
36	"n-3 PUFA" [tiab]
37	omega3 [tiab]

38	"omega-3 PUFA" [tiab]
39	PUFA [tiab]
40	ω -3 [tiab]
41	" ω 3 fatty acid"[tiab]
42	Nucleotides[Mesh:NoExp]
43	Nucleotides [tiab]
44	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43
45	#20 AND #44
51	#44 AND #45

Fonte: elaborado pela autora

Quadro 6. Unitermos utilizados na estratégia de busca da EMBASE

1	'neoplasm1/exp
2	'surgery'/exp
3	'perioperative period'/mj
4	'intraoperative period'/mj
5	'postoperative care'/mj
6	'preoperative period'/mj
7	'postoperative period'/mj
8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	#1 AND #8
10	'immunomodulation'/mj
11	'immunonutrition'/exp
12	'diet therapy'/mj
13	'nutritional support'/exp
14	'arginine'/mj
15	'omega 3 fatty acid'/exp
16	'nucleotide'/mj
17	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
18	#9 AND #17

Fonte: elaborado pela autora

Quadro 7. Unitermos utilizados na estratégia de busca da CDSR

1	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees
2	("neoplasm"):ti,ab,kw OR ("tumor"):ti,ab,kw OR ("Cancer"):ti,ab,kw OR ("malignancy"):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	MeSH descriptor: [General Surgery] explode all trees
5	(Surgery):ti,ab,kw
6	MeSH descriptor: [Perioperative Period] explode all trees
7	(Perioperative Period):ti,ab,kw OR (Intraoperative Period):ti,ab,kw OR (Postoperative Period):ti,ab,kw OR (Preoperative Period):ti,ab,kw OR (Perioperative Care):ti,ab,kw
8	MeSH descriptor: [Perioperative Care] explode all trees
9	(Intraoperative Care):ti,ab,kw OR (Postoperative Care):ti,ab,kw
10	MeSH descriptor: [Intraoperative Care] explode all trees
11	MeSH descriptor: [Postoperative Care] explode all trees
12	MeSH descriptor: [Preoperative Period] explode all trees
13	MeSH descriptor: [Postoperative Period] explode all trees
14	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
15	#1 AND #14
16	MeSH descriptor: [Immunomodulation] explode all trees
17	MeSH descriptor: [Diet Therapy] explode all trees
18	(diet therapy):ti,ab,kw OR (Nutrition Therapy):ti,ab,kw OR (Nutritional Support):ti,ab,kw
19	MeSH descriptor: [Nutrition Therapy] explode all trees
20	MeSH descriptor: [Nutritional Support] explode all trees
21	("immunonutrition"):ti,ab,kw OR (Preoperative Immunonutrition):ti,ab,kw OR (Perioperative Immunonutrition):ti,ab,kw OR (Postoperative Immunonutrition):ti,ab,kw
22	MeSH descriptor: [Arginine] explode all trees
23	(Arginine):ti,ab,kw
24	MeSH descriptor: [Fatty Acids, Omega-3] explode all trees
25	(n-3 Fatty Acids):ti,ab,kw OR (n-3 PUFA):ti,ab,kw OR (omega3):ti,ab,kw OR (omega-3 PUFA):ti,ab,kw OR (ω -3):ti,ab,kw
26	MeSH descriptor: [Nucleotides] explode all trees
27	(Nucleotides):ti,ab,kw
28	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27
29	#15 AND #28

Fonte: elaborado pela autora

Quadro 8. Unitermos utilizados na estratégia de busca da Epistemonikos

(title:(title:(neoplasms OR cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR metastas* OR neoplasia* OR malignan*) OR abstract:(neoplasms OR cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR metastas* OR neoplasia* OR malignan*)) AND (title:("General Surgery" OR Surgery OR "Perioperative Period" OR "Perioperative Care" OR "Intraoperative Care" OR "Postoperative Care" OR "Preoperative Period" OR "Postoperative Period") OR abstract:("General Surgery" OR Surgery OR "Perioperative Period" OR "Perioperative Care" OR "Intraoperative Care" OR "Postoperative Care" OR "Preoperative Period" OR "Postoperative Period")) AND (title:("Immunomodulation" OR "immunonutrition" OR "diet therapy" OR "Nutrition Therapy" OR "Nutritional Support" OR "Preoperative Immunonutrition" OR "Perioperative Immunonutrition" OR "Postoperative Immunonutrition" OR Arginine OR "Fatty Acids, Omega-3" OR Nucleotides) OR abstract:("Immunomodulation" OR "immunonutrition" OR "diet therapy" OR "Nutrition Therapy" OR "Nutritional Support" OR "Preoperative Immunonutrition" OR "Perioperative Immunonutrition" OR "Postoperative Immunonutrition" OR Arginine OR "Fatty Acids, Omega-3" OR "ω-3 " OR PUFA OR Nucleotides))) OR abstract:(title:(neoplasms OR cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR metastas* OR neoplasia* OR malignan*) OR abstract:(neoplasms OR cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR metastas* OR neoplasia* OR malignan*)) AND (title:("General Surgery" OR Surgery OR "Perioperative Period" OR "Perioperative Care" OR "Intraoperative Care" OR "Postoperative Care" OR "Preoperative Period" OR "Postoperative Period") OR abstract:("General Surgery" OR Surgery OR "Perioperative Period" OR "Perioperative Care" OR "Intraoperative Care" OR "Postoperative Care" OR "Preoperative Period" OR "Postoperative Period")) AND (title:("Immunomodulation" OR "immunonutrition" OR "diet therapy" OR "Nutrition Therapy" OR "Nutritional Support" OR "Preoperative Immunonutrition" OR "Perioperative Immunonutrition" OR "Postoperative Immunonutrition" OR Arginine OR "Fatty Acids, Omega-3" OR Nucleotides) OR abstract:("Immunomodulation" OR "immunonutrition" OR "diet therapy" OR "Nutrition Therapy" OR "Nutritional Support" OR "Preoperative Immunonutrition" OR "Perioperative Immunonutrition" OR "Postoperative Immunonutrition" OR Arginine OR "Fatty Acids, Omega-3" OR "ω-3 " OR PUFA OR Nucleotides))))

Fonte: elaborado pela autora

4.6. SELEÇÃO E AVALIAÇÃO DA ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS

Após a busca, os estudos tiveram as duplicatas excluídas com um auxílio de um gerenciador de referências (Zotero®). Em seguida, a seleção foi realizada por uma dupla de revisores de forma independente através da leitura do título e resumo dos estudos através da Plataforma Rayyan® em duas etapas. As duas etapas foram confrontadas pelos pesquisadores e as discrepâncias foram resolvidas por meio de discussão ou adjudicação de terceiros.

A leitura de texto completo foi realizada nos estudos pré-selecionados. O processo de seleção foi registrado com detalhes suficientes para completar um diagrama de fluxo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (LIBERATI et al., 2020).

4.6.1 Tipo de estudos incluídos

Os tipos de estudos incluídos foram: Revisões Sistemáticas de Ensaio Clínicos Randomizados, com ou sem meta-análise, Revisões Sistemáticas que incluíram Ensaio Clínicos Randomizados e quasi-randomizados também serão incluídas.

- Condição ou domínio em estudo: indivíduos adultos com câncer submetidos à tratamento cirúrgico;
- Participante/população: revisões sistemáticas que incluíram humanos com diagnóstico de câncer colorretal ou de cabeça e pescoço submetidos a tratamento cirúrgico e que receberam suplementação nutricional oral, enteral;
- Intervenção: suplementação nutricional oral ou enteral com imunomoduladores (arginina, nucleotídeos, ômega 3) de qualquer indústria;
- Comparador (es) /Controle: qualquer comparador ou controle;
- Contexto: qualquer contexto;
- Resultado(s): qualquer resultado(s);

Como critério, as Revisões Sistemáticas devem utilizar um método sistemático, como estratégia de busca abrangente e detalhada, com a pergunta

de pesquisa especificada, com definição clara dos critérios de seleção dos estudos primários e relato da síntese das evidências identificadas (de forma narrativa apenas ou combinada com agrupamentos estatísticos) (Moher et al., 2015).

4.6.2 Tipo de intervenção

O uso de suplementação via oral ou enteral contendo imunomoduladores arginina, nucleotídeos e ácidos graxos ômega 3, ou uma combinação deles. Sendo qualquer grupo comparador ou controle.

4.6.3 Critérios para exclusão de estudo

Os critérios de exclusão são: artigos publicados em idiomas diferentes do Inglês, português, alemão e francês e que não podem ser traduzidos adequadamente através do *Google Translate* (exemplo: artigos digitalizados em baixa qualidade); revisões com o texto completo inacessível, estudos que incluam pacientes com uso de nutrição parenteral; revisões sistemáticas que incluam ECNR.

4.7. EXTRAÇÃO DE DADOS

As revisões sistemáticas incluídas tiveram seus dados coletados em planilha eletrônica elaborada no Google Forms (Apêndice A) por uma dupla de revisores, de forma independente. A planilha visa a extração das principais informações contidas nas revisões sistemáticas, a fim de descrever o corpo atual de evidências sobre o tema em questão.

4.8 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Para a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas, foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2 *tool* (SHEA et al 2017) (ANEXO A) por dois pesquisadores, de forma independente e os resultados conflitantes desta etapa serão resolvidos por consenso entre os revisores ou por um terceiro revisor. A ferramenta AMSTAR 2 avalia os métodos usados em uma revisão através 16 critérios e avalia o grau em que os métodos de revisão são imparciais, dentre eles estão: a questão de pesquisa incluindo a estratégia PICO, protocolo de pesquisa, busca, seleção e descrição dos estudos, qualidade dos estudos incluídos, inclusão da lista dos estudos excluídos e justificativas, método para combinação dos resultados e viés de publicação e conflitos de interesse, além de uma adequada discussão sobre os resultados encontrados, assinalando-os com “sim”, “não”, “não é possível responder” e “não se aplica”.

A aplicação do AMSTAR 2 inclui pontos que podem ser considerados como mais (*critical domains*) ou menos críticos para a avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática. Os *critical domains* incluem o registro do protocolo anterior ao início da revisão sistemática, adequada pesquisa metodológica sobre o tema, justificativa para a exclusão de estudos, risco de conflito de interesse de forma individual para os estudos incluídos, apropriado método de meta-análise, consideração do risco de viés ao interpretar os resultados, avaliação da presença e provável impacto de viés de publicação. Todos os pontos críticos ao serem analisados, considerando o tema de pesquisa, devem levar em consideração a observação dos grupos controle e grupo intervenção. O objetivo da aplicação do instrumento então, não é realizar uma pontuação, e sim realizar uma classificação geral da revisão sistemática.

Na aplicação da ferramenta, a análise de cada domínio deve levar em conta os aspectos para cada questão listada abaixo. O detalhamento para cada resposta foi adaptado a partir do material suplementar publicado por Shea et al. (2017) e a ferramenta completa encontra-se no Anexo 1.

Questão 1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?

Para a resposta sim, os avaliadores devem verificar se os 4 elementos PICO foram descritos na revisão de forma clara, onde:

- P: identifica qual será a população incluída nos estudos, bem como a sua situação clínica;
- I: define qual intervenção a ser avaliada;
- C: Para cada intervenção deve-se estabelecer um comparador ou controle;
- O: Define quais desfechos serão avaliados.

Questão 2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?

Esta questão é considerada como um ponto crítico. Para assinalar como parcialmente adequado, os avaliadores devem estar certos de que as perguntas de pesquisa e os métodos de estudo da revisão foram planejados antes da realização da mesma (presença do relatório). Com isso:

- Os avaliadores devem buscar na revisão o número do registro do protocolo.
- Se houver o protocolo ele deve apresentar a questão de revisão, a estratégia de busca e critérios de inclusão e exclusão.

Para assinalar sim, os avaliadores devem observar que os autores da revisão trabalharam com um protocolo com verificação independente, ou seja, somados aos itens para assinalar o parcialmente adequado, os avaliadores devem verificar a presença de um plano de meta-análise e se houve um planejamento para a investigação das causas de heterogeneidade, justificando qualquer desvio no protocolo no relato.

Questão 3. Os autores da revisão explicaram a seleção de desenhos de estudo incluídos na revisão? Para assinalar sim, os avaliadores devem buscar no relato:

- Apenas ECR: deve explicar que existem estudos suficientes com poder estatístico adequado, população adequada e representativa em relação ao tratamento de intervenção e controle. Os estudos fornecem um quadro completo dos estudos que eles estão interessados.

- Apenas ECNR: os ECR não podem fornecer os dados de resultados necessários ou quando os ECRN buscam completar os resultados de ECR.
- Ambos: buscaram obter uma imagem completa da eficácia e dos dados associados à intervenção

Questão 4. Os autores usam uma estratégia de busca abrangente?

Este domínio é considerado como um ponto crítico. Para assinalar parcialmente adequado, os avaliadores devem buscar no relato:

- A estratégia de busca utilizada e/ou palavras chave relacionadas com a pergunta de pesquisa.
- A utilização de pelo menos 2 bases de dados (*PubMed, Central, Embase, Scopus, Cinhal, Lilacs*).

Para assinalar sim, os avaliadores devem observar também

- Foram incluídas consultas à experts na área (oncologistas, cirurgiões, bibliotecários (especialistas em estratégia de busca)
- Se o estudo foi registrado em uma plataforma de ensaios clínicos
- Se houver pesquisa na literatura cinzenta (google acadêmico, banco de teses e dissertações locais, reachart gate).
- Observar a data da busca, pois a publicação não deve ser superior a 24 meses

Questão 5. Os autores realizaram a seleção em duplicata?

Nesse domínio, o avaliador deve observar a descrição dos métodos para verificar o processo de elegibilidade.

Questão 6. Os autores realizaram a extração em duplicata?

Assim como no domínio anterior, o avaliador deve observar a descrição dos métodos para verificar o processo de extração.

Questão 7. Os autores incluíram a lista de estudos excluídos e a justificativa das exclusões?

Para responder parcialmente adequado, o avaliador deve procurar o fluxograma no relato e observar se consta o número de estudos que foram excluídos. No caso da resposta sim, o relato deve conter além do número de estudos excluídos, os motivos da exclusão de acordo com os critérios de elegibilidade.

Questão 8. Os autores descreveram os estudos incluídos de forma detalhada?

Para assinalar esse domínio como parcialmente adequado, o avaliador deve observar no relato uma descrição sobre cada item do acrônimo PICO, conforme exemplificado:

- População: descrição da localização do tumor
- Intervenção: dieta imunomoduladora
- Comparador: placebo ou controle
- Desfechos: mencionou qualquer desfecho avaliado
- Tipo de estudo: descreve o *Design* dos estudos (randomizado, cego, controle)

Para assinalar sim, o avaliador deve observar também;

- População: maior caracterização da mesma (idade, sexo, estadiamento);
- Intervenção - dieta imunomoduladora com a presença de ômega-3, descrição de sua dose, via de administração;
- Comparador - descrição sobre qual dieta foi utilizada no grupo controle e detalhes sobre os nutrientes presentes, dose, via de administração;
- Cenário - local onde realizou o estudo;
- Tempo de seguimento.

Questão 9. Os autores utilizaram uma técnica adequada para investigar risco de viés (RoB) nos estudos incluídos na revisão?

Este domínio é caracterizado como um ponto crítico. No caso de revisões que incluíram ECR, para assinalar parcialmente adequado, o avaliador deve observar se a ferramenta utilizada para avaliar o risco de viés conseguiu determinar se houve o não cegamento da alocação e a falta de cegamento dos participantes e avaliadores. Para assinalar “sim”, a ferramenta de risco de viés deve ter avaliado também se a sequência de alocação não foi randomizada e se houve viés de reporte seletivo. Neste último caso, o avaliador deve procurar pelo

protocolo do estudo e analisar quais desfechos foram pré-determinados para análise e quais efetivamente foram incluídos na revisão.

No caso de revisões que tenham incluído ECNR, para assinalar parcialmente adequado, o avaliador deve observar se a ferramenta utilizada foi capaz de avaliar os possíveis confundidores presentes e se houve viés de seleção. Para responder sim, essa ferramenta também deve avaliar se houve a determinação de exposição e desfecho, e assim como no caso de ECR, se houve viés de reporte seletivo.

Questão 10. Os autores declararam as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?

Nesta questão os avaliadores devem observar na revisão de os autores avaliaram a fonte de financiamento dos estudos incluídos.

Questão 11. Se a meta-análise foi realizada, os autores usaram os métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados?

Este domínio é caracterizado como crítico. Tanto para revisões que incluíram ECR, e para revisões que incluíram ECNR, o avaliador deve buscar o protocolo do estudo e observar as intenções de análise e comparar com as análises efetivamente realizadas. No caso de ECR

- Foram aplicados testes de heterogeneidade (i^2)
- Escolheu efeito fixo ou randômico
- Como combinou os estudos em relação aos desenhos, intervenções, comparadores, localização do tumor, etc.
- Quais características relacionadas aos estudos foram consideradas importantes?

Questão 12. Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial de RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidência?

Para responder sim, o avaliador deve observar se a meta-análise trouxe o resultado do risco de viés. Em estudos com inclusão ECR de qualidade variável, eles devem avaliar o impacto disso por análise de regressão ou estimando

tamanhos de efeito combinados com apenas estudos em RoB baixo. Quando incluídos ECNR, os autores devem estimar os tamanhos de efeito agrupados, incluindo apenas estudos com risco baixo ou moderado de viés e / ou apenas aqueles com RoB baixo (se houver).

Questão 13. Os autores da revisão levaram em consideração o RoB em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?

Domínio considerado como ponto crítico. Para responder sim, os avaliadores devem observar se na discussão da revisão os autores incluíram somente os estudos com baixo risco de viés.

Questão 14. Os autores trouxeram uma explicação adequada, e uma discussão adequada para a heterogeneidade observada nos resultados da revisão?

Para assinalar sim, o avaliador deve observar a análise estatística aplicada. Na presença de heterogeneidade, os autores devem discorrer sobre ela. Tanto os elementos PICO quanto os domínios de viés listados na questão 9 também devem ser considerados fontes potenciais importantes de heterogeneidade nos resultados. Os autores da revisão devem explorar essas possibilidades e discutir o impacto da heterogeneidade nas conclusões dos resultados e quaisquer recomendações.

Questão 15. Se, foi realizada uma síntese quantitativa, os autores fizeram uma investigação adequada do viés de publicação e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?

Este domínio é caracterizado como crítico. Para responder sim, o avaliador deve observar os testes estatísticos apresentados, gráfico de funil e se tal investigação é apresentada na discussão. Nesse caso, sugere-se buscar os estudos primários das revisões e os registros dos ensaios clínicos, analisar os desfechos relatados e as fontes de financiamento a fim de determinar o viés de publicação.

16. Os autores relataram qualquer potencial conflito de interesse, incluindo qualquer tipo de financiamento que receberam para a condução da revisão?

Para assinalar sim, os avaliadores devem verificar se os autores da revisão relataram o conflito de interesse.

Conforme a adequação dentre esses critérios, as revisões sistemáticas serão categorizadas em relação a qualidade dos seus resultados de acordo com a presença se *critical domains*

- *High*- nenhuma ou uma fraqueza não crítica, a revisão sistemática inclui um resumo completo dos resultados dos estudos em acordo com a pergunta de pesquisa.
- *Moderate* - mais de uma fraqueza não crítica, a revisão sistemática possui uma fraqueza, mas nenhuma falha crítica. Inclui um resumo completo dos resultados dos estudos incluídos.
- *Low* - Uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas, a revisão sistemática tem uma falha crítica e pode não fornecer um resumo completo e abrangente dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse.
- *Critically low* - Mais de uma falha crítica com ou sem deficiências não críticas: a revisão tem mais de uma falha crítica e não deve ser considerada para fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis.

4.9. SÍNTESE DOS DADOS

Os resultados foram descritos conforme questionário da ferramenta AMSTAR 2 e resumidos em tabelas. A síntese foi realizada a partir dos principais achados, discussão da abrangência geral e aplicabilidade da evidência encontrada, concordâncias e discordâncias com outros estudos e/ou revisões, além de destacar os pontos fortes e potenciais vieses e limitações.

5 RESULTADOS

O manuscrito original dessa dissertação que aborda a qualidade metodológica de revisões sistemáticas sobre o uso de imunomoduladores em cirurgias oncológicas será submetido ao periódico *Clinical Nutrition* (classificação qualis-CAPES A1 em nutrição; FI: 8,23 (2021)), intitulado, a princípio: *Use of Immunomodulators in Oncologic Surgeries: Methodological Quality According to the AMSTAR 2 Tool*. Assim sendo, para garantir os direitos autorais do periódico não apresentaremos o manuscrito original.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente dissertação de mestrado teve como objetivo avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas que investigaram o uso de suplementação de imunomoduladores em cirurgias oncológicas. Levando em consideração a estruturação e a avaliação crítica presentes nas revisões sistemáticas, elas podem ser consideradas a maneira mais fácil e menos tendenciosa de integrar as evidências de pesquisa entre os profissionais de saúde e a literatura de saúde.

Dentre as características observadas nos estudos incluídos, foi identificada uma baixa qualidade metodológica de acordo com a ferramenta aplicada. Estudos mal conduzidos podem contribuir para interpretações imprecisas, e a confiabilidade de tais recomendações deve ser interpretada com cautela.

Em princípio, as revisões sistemáticas devem ajudar a reduzir o desperdício de pesquisa, pois geralmente fornecem recomendações para pesquisas futuras ou podem afirmar que existe evidência suficiente sobre um determinado tópico, como é o caso do uso de imunomoduladores em cirurgia oncológica, que já está presente em recomendações e diretrizes. No entanto, as revisões sistemáticas também podem contribuir para o aumento do desperdício de pesquisa quando não são necessárias, mal conduzidas ou mal relatadas.

As revisões sistemáticas incluídas raramente disponibilizaram os protocolos e estratégias de busca completos. Revisões com protocolos disponíveis ao público demonstraram estar correlacionadas com a qualidade geral da revisão sistemática. Além disso, as avaliações de risco de viés são um aspecto crucial das revisões. Em nosso estudo, muitas vezes os resultados das avaliações não foram considerados quando as revisões sistemáticas realizaram as análises. Portanto, as meta-análises incluídas em nosso estudo podem ter um viés residual importante.

A principal implicação dessas deficiências reside no fato de que essas revisões possivelmente apresentam evidências incertas, que estão sendo usadas para formular recomendações e diretrizes sobre o uso de suplementação de imunomoduladores em cirurgias oncológicas.

Ao fazer uma análise breve dos estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas sobre o tema, é possível observar que o uso de imunomoduladores foi comparado, em algumas ocasiões, com nenhuma intervenção nutricional como suplemento pré-operatório, o que evidencia a possibilidade de benefícios do uso de imunomoduladores. A confiabilidade das recomendações das revisões sistemáticas pode ser questionada a partir do momento em que nenhum desses aspectos foi levado em consideração na produção da evidência.

Como discutido anteriormente, as revisões sistemáticas e meta-análises em nutrição clínica apresentam, particularmente, heterogeneidades moderadas a elevadas. Dessa forma, torna-se imprescindível a realização de análises adicionais e discussões mais assertivas acerca das meta-análises sobre o tema. Os achados do nosso estudo são preocupantes, uma vez que as revisões sistemáticas possuem o nível mais alto de evidência ao avaliar as recomendações.

Nosso estudo possui pontos fortes e limitações. Quanto aos pontos fortes, a condução do estudo foi realizada de acordo com as recomendações Cochrane para a condução de revisões sistemáticas de ensaios clínicos, ou seja, um protocolo foi publicado antes do início das buscas e quaisquer desvios do protocolo foram justificados. Todo o processo de busca, seleção, análise e aplicação da ferramenta nos estudos incluídos foi realizado em duplicata, com o objetivo de melhorar a transparência e a integridade da pesquisa.

Quanto às limitações, a possibilidade de qualificação por parte do pesquisador em relação à aplicação da ferramenta AMSTAR 2 deve ser levada em consideração. Além disso, muitas vezes nos baseamos nas informações disponíveis nas publicações e não buscamos entrar em contato com os autores do estudo para esclarecimentos ou dados adicionais. Como resultado, detalhes sobre o processo de revisão de alguns estudos não foram incluídos, levando a perguntas do AMSTAR 2 sendo respondidas como "não relatados", resultando em pontuações de confiança baixas. Embora o AMSTAR-2 não tenha sido projetado para pontuar uma revisão sistemática, ele foi validado como uma ferramenta apropriada para o nosso desenho de estudo.

Dentro da trajetória na pós-graduação, a mestranda pôde trabalhar, além da elaboração da dissertação, em atividades que agregaram vivência acadêmica. Também foram realizadas reuniões semanais técnico-científicas com o grupo de pesquisa de Imunonutrição e Meta-Pesquisa. A mestranda teve também a oportunidade de participar da segunda parte do projeto temático. Foi um grande aprendizado estar em contato com os pesquisadores experientes do grupo.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, P. M. et al. Investigating sources of heterogeneity in randomized controlled trials of the effects of pharmacist interventions on glycemic control in type 2 diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE Public Library of Science**, v. 11. N. 3, 2016.

AIDA, T. et al. Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy. **Surgery (United States)**, v. 155, n. 1, p. 124–133, 2014.

ARGILÉS, J. M.; LÓPEZ-SORIANO, F. J.; BUSQUETS, S. Mechanisms and treatment of cancer cachexia. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 23, n. SUPPL1, p. 4–9, 2013.

AROMATARIS, E. et al. Summarizing systematic reviews: Methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. **International Journal of Evidence-Based Healthcare**, v. 13, n. 3, p. 132–140, 2015.

BLAKE, P. et al. An analysis of methods used to synthesize evidence and grade recommendations in food-based dietary guidelines. **Nutrition Reviews**, v. 76, n. 4, p. 290–300, 2018.

BOUTRON, I. et al. Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 303, n. 20, p. 2058–2064, 2010.

BRASIL. **Diretrizes metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de ensaios clínicos randomizados**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. **Consenso nacional de nutrição oncológica**. 2. Ed. Brasília Ministério da Saúde, 2015.

BURDA, B. U.; HOLMER, H. K.; NORRIS, S. L. Limitations of A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR) and suggestions for improvement. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, 2016.

BURNS, P.; ROHRICH, R.; CHUNG, K. EU Alpine Space Programme, Project AlpBC (Capitalising knowledge on Alpine Building Culture by performing regional smart planning and consultancy strategies for sustainable development), 2012-2015. **Plastic and reconstructive Surgery**, v. 128, n. 1, p. 305–310, 2015.

CALDER, P. C. Dietary modification of inflammation with lipids. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 61, n. 3, p. 345–358, 2002.

CARVALHO APV, SILVA V, G. A. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagnóstico & Tratamento**, v. 18, n. 1, p. 38–44, 2013.

CEDERHOLM, T. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 1, p. 49–64, 2017.

CHALLINE, A. et al. Impact of Oral Immunonutrition on Postoperative Morbidity in Digestive Oncologic Surgery: A Nation-wide Cohort Study. **Annals of surgery**, v. 273, n. 4, p. 725–731, 2021.

CHUNG, S. et al. Identification of novel biomarkers for metastatic colorectal cancer using angiogenesis-antibody array and intracellular signaling array. **PLoS ONE**, v. 10, n. 8, p. 1–14, 2015.

CLARKE, M.; CHALMERS, I. Reflections on the history of systematic reviews. **BMJ Evidence-Based Medicine**, v. 23, n. 4, p. 121–122, 2018.

CROWTHER, M. A.; COOK, D. J. Trials and tribulations of systematic reviews and meta-analyses. **Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program**, p. 493–497, 2007.

DECHARTRES, A. et al. Association between analytic strategy and estimates of treatment outcomes in meta-analyses. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 312, n. 6, p. 623–630, 2014.

EUROPEAN SOCIETY FOR CLINICAL NUTRITION AND METABOLIM. Guidelines on enteral nutrition:sugery including organ transplantation. *Clinical Nutrition*, v. 25, p. 224-244. 2006.

FAGGION, C. M. Critical appraisal of AMSTAR: Challenges, limitations, and potential solutions from the perspective of an assessor. **BMC Medical Research Methodology**, v. 15, n. 1, p. 1–5, 2015.

FARIA, L.; OLIVEIRA-LIMA, J. A. DE; ALMEIDA-FILHO, N. Medicina baseada em evidências: breve aporte histórico sobre marcos conceituais e objetivos práticos do cuidado. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 28, n. 1, p. 59–78, 2021.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O. Prática baseada em evidências: estratégias para sua implementação na enfermagem. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 56, n. 1, p. 57–60, 2003.

GURUSAMY, K. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the safety and effectiveness of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. **British Journal of Surgery**, v. 97, n. 2, p. 141–150, fev. 2010.

GUSTAFSSON, U. O. et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced recovery after surgery (ERAS®) society recommendations. **World Journal of Surgery**, v. 37, n. 2, p. 259–284, 2013.

GUYATT, GORDON. et al. Users' guides to the medical literature : a manual for evidence-based clinical practice. [s.l.] **AMA Press**, 2002.

HEGAZI, R. A.; HUSTEAD, D. S.; EVANS, D. C. Preoperative standard oral nutrition supplements vs immunonutrition: Results of a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 219, n. 5, p. 1078–1087, 2014.

HIGGINS, J. P. T. et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Disponível em < www.training.cochrane.org/handbook>

HIGGINS, J. P. T. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ (Online)**, v. 343, n. 7829, p. 1–9, 2011.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2019.

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

JAGANNATH, V. et al. Quality assessment of systematic reviews of health care interventions using AMSTAR. **Indian pediatrics**, v. 48, n. 5, p. 383–385, 2011.

JANAKIRAM, N. B.; RAO, C. V. The role of inflammation in colon cancer. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 816, p. 25–52, 2014.

JOHNSTON, B. C. et al. The Philosophy of Evidence-Based Principles and Practice in Nutrition. **Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes**, v. 3, n. 2, p. 189–199, 2019.

LICHTENSTEIN, A. H.; YETLEY, E. A.; LAU, J. **Application of systematic review methodology to the field of nutrition** *Journal of Nutrition*, dez. 2008.

LOMAS, J. et al. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at PENN STATE UNIVERSITY on November 25, 2015. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. **N Engl J Med**, v. 321, n. 19, p. 1306–1311, 1989.

MANCHIKANTI, L. et al. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: Part 3: Systematic reviews and meta-analyses of randomized trials. **Pain Physician**, v. 12, n. 1, p. 35–72, 2009.

MANCHIKANTI, L.; HIRSCH, J. A.; SMITH, H. S. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: Part 2: Randomized controlled trials. **Pain Physician**, v. 11, n. 6, p. 717–773, 2008.

MARIMUTHU, K. et al. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open Gastrointestinal Surgery. **Annals of Surgery**, v. 255, n. 6, p. 1060–1068, 2012.

MAYO-WILSON, E. et al. Multiple outcomes and analyses in clinical trials create challenges for interpretation and research synthesis. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 86, p. 39–50, 2017.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Journal of clinical epidemiology**, v. 62, n. 10, p. 1006–1012, 2009.

MOHER D. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Syst Rev**. v. 4 n.1 , 2015.

MUELLER, S. A. et al. Effect of preoperative immunonutrition on complications after salvage surgery in head and neck cancer. **Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 48, n. 1, p. 1–9, 2019.

MULROW, C. D. The medical review article: state of the science. **Annals of internal medicine**, v. 106, n. 3, p. 485–488, 1987.

MURAD, H. et al. New evidence pyramid. **Evid Based Med**. v. 21. n. 4, p. 125 - 127, 2016.

MUSCARITOLI, M. et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 5, p. 2898–2913, 2021.

OKAMOTO, Y. et al. Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and ω -3 fatty acids supplemented immunonutrition. **World Journal of Surgery**, v. 33, n. 9, p. 1815–1821, 2009.

OSLAND, E.; MEMON, B.; MEMON, M. A. Pharmacotherapy administration on outcomes of elective oncological surgery for gastrointestinal malignancies: Is timing everything?—a review of published meta-analyses until the end of 2016. *Translational Gastroenterology and Hepatology*. **AME Publishing Company**. v. 3, 2018.

OXMAN, A. D.; GUYATT, G. H. Validation of an index of the quality of review articles. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 44, n. 11, p. 1271–1278, 1991.

PAGE, M. J. et al. Investigation of Risk Of Bias due to Unreported and Selectively included results in meta-analyses of nutrition research: The ROBUST study protocol. *F1000Research*, v. 8, p. 1–22, 2020.

PAGE, M. J. et al. Methods to select results to include in meta-analyses deserve more consideration in systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 68, n. 11, p. 1282–1291, 2015.

PAGE, M. J. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *The BMJ*, v. 372, 2021.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; FORBES, A. Many scenarios exist for selective inclusion and reporting of results in randomized trials and systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 66, n. 5, p. 524–537, 2013.

PIEPER, D. et al. Minor differences were found between AMSTAR 2 and ROBIS in the assessment of systematic reviews including both randomized and nonrandomized studies. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 108, p. 26–33, 2019.

PROBST, P. et al. Meta-analysis of immunonutrition in major abdominal surgery. *British Journal of Surgery*, v. 104, n. 12, p. 1594–1608, 2017.

PUSSEGODA, K. et al. Systematic review adherence to methodological or reporting quality. *Systematic Reviews*, v. 6, n. 1, p. 1–14, 2017.

ROSENBERG, W.; DONALD, A. Evidence based medicine: An Approach to clinical problem-solving. *Bmj*, v. 310, n. 6987, p. 1122, 1995.

SACKETT, D. Using Evidence-Based Medicine to Help Physicians Keep Up-To-Date. **Serials: The Journal for the Serials Community**, v. 9, n. 2, p. 178–181, 1996.

SCHMUCKER, C. et al. Extent of non-publication in cohorts of studies approved by research ethics committees or included in trial registries. **PLoS ONE**, v. 9, n. 12, p. 1–25, 2014.

SCIENCE, E. **S • Me**. [s.l: s.n.]. v. 7

SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ (Online)**, v. 358, 2017.

SHEA, B. J. et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 62, n. 10, p. 1013–1020, 2009.

SHEA, B. J. et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Medical Research Methodology**, v. 7, p. 1–7, 2007.

SIEGEL, R. L. et al. Colorectal cancer statistics, 2017. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 3, p. 177–193, 2017.

STERNE, J. A. C. et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **The BMJ**, v. 366, p. 1–8, 2019.

STERNE, J. A. et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ (Online)**, v. 355, p. 4–10, 2016.

SUCHNER, U.; HEYLAND, D. K.; PETER, K. Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. **British Journal of Nutrition**, v. 87, n. S1, p. S121–S132, 2002.

SUR, R. L.; DAHM, P. History of evidence-based medicine. **Indian Journal of Urology**, v. 27, n. 4, p. 487–489, 2011.

VIGNA T. F. et al. Quality of systematic reviews used in guidelines for oncology practice. **Ann Oncol.** v. 14. v. 4. p. 691-701, 2006

WHITING, P. et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 69, p. 225–234, 2016.

WONG, S. H.; YU, J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, n. 11, p. 690–704, 2019.

YU, K. et al. Immunonutrition vs Standard Nutrition for Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis (Part 1). **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 44, n. 5, p. 742–767, 2020.

APÊNDICE

Apêndice A. Instrumento de coleta de dados

Uso de suplementos com Imunomoduladores no perioperatório de cirurgia oncológica de grande porte do trato gastrointestinal e cabeça e pescoço	
Revisor	
Identificação da Revisão	
Título	
Última atualização	
Protocolo (data de publicação)	
País de Origem	
Tipo de estudos incluídos	
Pergunta de pesquisa (PICO?)	
Estratégia de Busca	
Objetivo da Revisão	
Critério de elegibilidade	
Extração de dados em duplicata	
Descrição de estudos incluídos e excluídos	
Comparador	
Desfechos	
Número de estudos incluídos em cada desfecho	
Método de avaliação da qualidade metodológica	
Métodos da avaliação do risco de viés	
Descrição de fontes de financiamento	
Descrição da Meta-análise	

ANEXOS

Anexo A. Ferramenta AMSTAR 2

AMSTAR 2		
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes:	Optional (recommended)	
<input type="checkbox"/> Population	<input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> Intervention		<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Comparator group		
<input type="checkbox"/> Outcome		
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?		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:	
<input type="checkbox"/> review question(s)	<input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> a search strategy	<input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria	<input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> a risk of bias assessment		
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> Explanation for including only RCTs		<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR Explanation for including only NRSI		<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> OR Explanation for including both RCTs and NRSI		
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following):	For Yes, should also have (all the following):	
<input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)	<input type="checkbox"/> searched the reference lists/bibliographies of included studies	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy	<input type="checkbox"/> searched trial/study registries	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> justified publication restrictions (eg, language)	<input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature	
	<input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review	
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include		<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies, and achieved good agreement (at least 80 per cent), with the remainder selected by one reviewer		<input type="checkbox"/> No
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		<input type="checkbox"/> Yes

<input type="checkbox"/> from included studies <input type="checkbox"/> No	
<input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 per cent), with the remainder extracted by one reviewer	
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	
For Partial Yes:	For Yes, must also have:
<input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full text form but excluded from the review	<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):	For Yes, should also have ALL the following:
<input type="checkbox"/> described populations <input type="checkbox"/> described interventions <input type="checkbox"/> described comparators <input type="checkbox"/> described outcomes <input type="checkbox"/> described research designs	<input type="checkbox"/> described population in detail <input type="checkbox"/> described intervention and comparator in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> described study's setting <input type="checkbox"/> timeframe for follow-up
	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
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:	For Yes, must also have assessed RoB from:
<input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i> <input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all cause mortality)	<input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome
	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI
NRSI	
For Partial Yes, must have assessed RoB:	For Yes, must also have assessed RoB:
<input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i> <input type="checkbox"/> from selection bias	<input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome
	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only RCTs
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
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	
RCTs	
For Yes:	
<input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis

<input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity	conducted
For NRSI	
For Yes:	
<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	
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?	
For Yes:	
<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
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?	
For Yes:	
<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
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	
For Yes:	
<input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results	<input type="checkbox"/> Yes
<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"/> No
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?	
For Yes:	
<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
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	
For Yes:	
<input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest	<input type="checkbox"/> No