

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ADEQUAÇÃO DA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS EM REVISÕES SISTEMÁTICAS NA SAÚDE ORAL: OBSERVAÇÃO DE UMA REVISÃO

Trabalho submetido por
Carolina Alexandra Picanço Serralha
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

junho de 2024

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ADEQUAÇÃO DA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS EM REVISÕES SISTEMÁTICAS NA SAÚDE ORAL: OBSERVAÇÃO DE UMA REVISÃO

Trabalho submetido por
Carolina Alexandra Picanço Serralha
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor João Botelho

junho de 2024

DEDICATÓRIA

“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós.
Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”

Antoine de Saint-Exupéry

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Doutor João Botelho, expresso o meu mais profundo agradecimento por toda a orientação fornecida durante a elaboração desta tese. O seu constante apoio, motivação incansável e total disponibilidade foram cruciais para a realização deste trabalho. Agradeço também pela confiança depositada no meu trabalho. Sem dúvida, o Professor é uma inspiração e um exemplo a seguir.

Aos meus pais, Célia e João, manifesto a minha mais sincera gratidão por estarem sempre presentes. Sem o vosso apoio, nada disto teria sido possível. Agradeço por confiarem sempre em mim, pelos conselhos valiosos e por todo o suporte oferecido nos momentos mais desafiadores. Estou imensamente grata por tudo o que fizeram por mim e por me ajudarem a concretizar este sonho.

Ao meu amigo e colega de box, André Ferreira, expresso um agradecimento especial pela partilha de tantos momentos desde o primeiro dia de aulas do primeiro ano. Obrigada por teres partilhado comigo a Box 9. Sem dúvida, aprendemos muito um com o outro, e esta *box* não seria a mesma sem ti.

Às minhas amigas, Carina, Sofia e Leonor, que estiveram sempre presentes, e a todos os meus colegas, que fizeram parte desta minha tão importante jornada, expresso a minha gratidão.

Aos professores, por todos os ensinamentos que me proporcionaram, em especial ao professor Ricardo Cachinho, por me ter permitido partilhar consigo as sextas-feiras de Triagem/Urgência.

Aos funcionários e a todas as pessoas que fazem parte desta cooperativa, dirijo o meu sincero agradecimento.

Ao Coro Académico Egas Moniz;

Ao Instituto Universitário Egas Moniz.

RESUMO

Introdução: A avaliação do risco de viés é uma etapa fundamental na pesquisa científica, especialmente em revisões sistemáticas e meta-análises, devido ao seu impacto significativo na interpretação e confiabilidade dos resultados.

Partindo de uma revisão de revisões sistemáticas publicada anteriormente, efetuou-se uma avaliação secundária dos métodos de análise do risco de viés.

Materiais e métodos: O presente estudo representa uma análise secundária de dados obtidos durante a execução de uma revisão sistemática de revisões sistemáticas. O critério de exclusão de ter obrigatoriamente de conter uma meta-análise tornou-se irrelevante. Preparou-se uma tabela predefinida para extrair os dados necessários de cada revisão sistemática elegível, incluindo nela: a identificação do estudo (autores e ano), o número de estudos incluídos na meta-análise, o tipo e número de estudos incluídos, a(s) condição(ões) oral(ais) avaliada(s), a(s) condição(ões) sistémica(s) avaliada(s), a ferramenta de qualidade metodológica utilizada, o tamanho do efeito, o intervalo de confiança de 95% e a informação sobre financiamento.

Resultados: Num total de 726 revisões, os estudos observacionais predominaram. Os estudos experimentais foram menos frequentes que os estudos observacionais. O instrumento de risco de viés mais utilizado foi *Newcastle–Ottawa scale*. PRISMA foi a guideline mais referenciada nos artigos.

Conclusão: Verificou-se que alguns instrumentos de risco de viés utilizados não eram apropriados para o tipo de estudos que estavam a ser avaliados, comprometendo, assim, a confiabilidade dos resultados.

Palavras-chave: Saúde Oral; Medicina Baseada na Evidência; Revisão Sistemática; Risco de Viés.

ABSTRACT

Aim: The assessment of the risk of bias is a crucial step in scientific research, particularly in systematic reviews and meta-analyses, due to its significant impact on the interpretation and reliability of results. Based on a previously published review of systematic reviews, we conducted a secondary evaluation of the methods used for risk of bias analysis.

Material & Methods: The present study represents a secondary analysis of data collected during a systematic review of systematic reviews. The exclusion criterion requiring the presence of a meta-analysis became irrelevant. We prepared a predefined table in order to extract the necessary data from each eligible systematic review, including: study identification (authors and year), number of studies included in the meta-analysis, type and number of included studies, oral condition(s) evaluated, systemic condition(s) evaluated, methodological quality assessment tool used, effect size and 95% confidence interval, and funding information.

Results: Of a total of 726 reviews, observational studies were predominated. Experimental studies were less frequent than observational studies. The most commonly used risk of bias instrument was the Newcastle–Ottawa scale. PRISMA was the most referenced guideline in the articles observed.

Conclusion: It was found that some of the instruments used to measure the risk of bias were not appropriate for the type of studies being evaluated, which compromised the reliability of the results.

Keywords: Oral Health; Evidence-Based Medicine; Systematic Review; Risk of Bias.

Índice

I.	INTRODUÇÃO	13
1.1	SAÚDE ORAL	13
1.2	MEDICINA BASEADA NA EVIDÊNCIA	13
1.3	IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	20
1.4	DESAFIOS INERENTES NA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	22
1.5	OBJETIVO DO PROJETO	25
II.	MATERIAIS E MÉTODOS	27
2.1	ESTRATÉGIA DE PESQUISA E BASES DE DADOS	27
2.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO	28
2.3	EXTRAÇÃO DE DADOS	28
2.4	AMOSTRA FINAL	29
III.	RESULTADOS	31
3.1	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	31
3.2	INSTRUMENTOS DE RISCO DE VIÉS UTILIZADOS	31
3.3	DIRETRIZES UTILIZADAS.....	31
3.4	UTILIZAÇÃO DE GUIDELINES DE REPORTE.....	32
3.5	ADEQUAÇÃO DOS INSTRUMENTOS DE RISCO DE VIÉS	32
IV.	DISCUSSÃO	71
V.	CONCLUSÃO	75
VI.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 OS TRÊS PILARES PRINCIPAIS DA MBE.....	15
FIGURA 2 A PIRÂMIDE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA.....	18

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1 TABELA QUE CONTÉM OS DADOS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS	33
TABELA 2 TABELA QUE CONTÉM OS DADOS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS EXCLUÍDAS	48
TABELA 3 RESULTADOS TOTAIS.....	69

LISTA DE SIGLAS

BE | Baseado na Evidência

JBI | Joanna Briggs Institute

MBE | Medicina Baseada na Evidência

MDBE | Medicina Dentária Baseada na Evidência

MOOSE | Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology

NOS | Newcastle–Ottawa scale

NR | Not report

OMS | Organização Mundial de Saúde

PBE | Prática Baseada na Evidência

PRISMA | Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

RCTs | Ensaios clínicos randomizados

ROB | Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials

ROBINS | Risk Of Bias In Non-randomised Studies

I. INTRODUÇÃO

1.1 SAÚDE ORAL

A saúde oral é definida como a condição da boca, dentes e estruturas orofaciais. Assim sendo, desempenha um papel crucial em funções básicas, como comer, respirar e falar, além de englobar dimensões psicossociais, como a autoconfiança, bem-estar, confiança social e trabalho sem dor, desconforto e constrangimento (Glick et al., 2016). A saúde oral varia ao longo da vida, desde a infância até à velhice, e é fundamental na saúde geral (World Health Organization, 2022). No entanto é desafiada por uma variedade de doenças, bem como desigualdades persistentes no acesso aos cuidados orais, estando grupos sociais desfavorecidos em maior risco (Landmark Global Strategy on Oral Health Adopted at World Health Assembly 75, n.d.).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças orais são um problema de saúde pública e estão entre as doenças não transmissíveis mais comuns em todo o mundo, afetando cerca de 3,5 bilhões de pessoas, com um aumento significativo nos países de baixo e médio rendimento (World Health Organization, 2022).

Dada a negligência global em relação à saúde oral, a OMS desenvolveu e adotou resoluções e estratégias globais, visando garantir que o acesso a cuidados de saúde oral seja uma garantia universal de acesso em saúde (World Health Organization, 2022). Porém, estas estratégias epidemiológicas de saúde pública e para os diferentes níveis de prevenção (primária, secundária e terciária) requerem uma abordagem baseada na evidência (BE), garantida pela área de conhecimento da Medicina BE (MBE) (Dhar, 2016).

1.2 MEDICINA BASEADA NA EVIDÊNCIA

A MBE é um paradigma de prática clínica que combina a experiência clínica dos profissionais de saúde com dados provenientes de pesquisas rigorosas e relevantes, além de considerar as preferências e valores dos pacientes (Lopes, 2000). Baseia-se na aplicação consciente, explícita e criteriosa da melhor evidência disponível para a tomada de decisões clínicas (Sackett et al., 1996).

Este movimento ganhou força a partir da década de 1990 com a proposta de epidemiologistas da Universidade de McMaster no Canadá (Sackett et al., 1996). O seu impacto foi significativo e multifacetado, tendo contribuído para a melhoria da qualidade dos cuidados de saúde, do desenvolvimento de diretrizes clínicas, da educação e formação médica e da pesquisa clínica e epidemiológica (Sackett et al., 1996).

A MBE é fundamentada por três pilares principais (Figura 1). O primeiro é a melhor evidência científica disponível, o que envolve a informação proveniente de pesquisas científicas de alta qualidade, como ensaios clínicos randomizados (RCTs), estudos de coorte, estudos caso-controlo e revisões sistemáticas (RS) (Swanson et al., 2010). O segundo pilar, a experiência clínica: refere-se ao conhecimento e habilidades que os profissionais de saúde adquirem ao longo do tempo (Swanson et al., 2010). O terceiro e último pilar, os valores e preferências dos pacientes, isto é, a consideração das circunstâncias individuais, necessidades e expectativas dos pacientes na tomada de decisão clínica (Swanson et al., 2010).



FIGURA 1 | OS TRÊS PILARES PRINCIPAIS DA MBE.

O uso da Medicina Dentária BE (MDBE) pretende, assim, tornar os serviços mais eficientes, garantindo que os recursos disponíveis sejam utilizados da melhor forma (ISMAIL & BADER, 2004). Além disso, a MDBE contribui para o controle de custos na aplicação desses recursos, garantindo que a qualidade dos benefícios dos pacientes não seja comprometida, e reduz a disparidade e variabilidade na prática clínica (Clarkson & Bonetti, 2009).

A capacidade dos profissionais médicos de responder de forma clara a questões clínicas relevantes, incluindo diagnóstico, avaliação de riscos e resultados de tratamentos, tem sido limitada (Grol & Grimshaw, 2003). Em certas áreas, as evidências científicas não são transferidas de forma adequada para a prática clínica, sendo escassas ou de baixa qualidade (Bhandari et al., 2003).

Um princípio fundamental subjacente à MBE é uma mudança filosófica na abordagem às questões práticas. Isso envolve a substituição da conduta motivada por opiniões pessoais e empíricas pela evidência científica. A ênfase é colocada no julgamento crítico consciente, que substitui a simples adesão sem restrições a regras e normas técnicas. Essa

abordagem visa garantir que as decisões clínicas sejam baseadas na melhor evidência disponível, o que gera melhores resultados para os pacientes (Straus et al., 2018).

As 5 etapas do Método MBE caracterizam um processo efetivo de sistematização da resolução de problemas clínicos por meio de decisões informadas (Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice, 3rd Ed | JAMAevidence | McGraw-Hill Medical, 2019): (1) Definição do problema/questão (ASK): Esta etapa envolve identificar e articular claramente o problema clínico ou a pergunta a ser respondida, utilizando o método PICO (P: paciente/problema, I: intervenção, C: comparação, O: *outcome*/desfecho); (2) Pesquisa sistemática de evidências científicas (ACQUIRE): Nesta fase, é realizada uma pesquisa metodológica e sistemática por evidências relevantes, utilizando bases de dados e outras fontes confiáveis de literatura científica. As fontes de informação tradicionais (livros e *experts*) são insuficientes para garantir condutas confiáveis. A adoção PBE exigiu novos instrumentos como bancos de dados ligados à *internet* (PubMed, Cochrane Library ou outras fontes de literatura científica); (3) Avaliação crítica (APPRAISE): Aqui, as evidências encontradas são avaliadas criticamente em termos de validade, relevância e aplicabilidade para responder à pergunta clínica em questão; (4) Aplicação dos resultados da avaliação (APPLY): Nesta etapa, os resultados da avaliação crítica são aplicados à situação clínica específica, considerando as características individuais do paciente e as preferências do mesmo; (5) Avaliação dos resultados da evidência disponível (ASSESS): Finalmente, os resultados da aplicação da evidência na prática clínica são avaliados em termos da eficácia, eficiência e impacto nos desfechos clínicos do paciente.

Essas etapas formam um método sistemático e transparente para a tomada de decisões clínicas baseadas em evidências, garantindo a utilização das melhores práticas disponíveis para o cuidado do paciente (Slawson, 1997).

Na Prática BE (PBE), os estudos são avaliados de acordo com a força da evidência que representam, levando em consideração a hierarquia dos estudos científicos baseada nos aspectos metodológicos do seu delineamento (Murad et al., 2016). Essa hierarquia é

geralmente representada na forma de uma pirâmide (Pirâmide da Evidência), onde os estudos com desenhos mais rigorosos e menos sujeitos a vieses ocupam o topo, enquanto os estudos menos rigorosos estão na base. Assim, quanto mais alto na pirâmide, maior é o nível de confiança na evidência, devido à robustez dos métodos de pesquisa (Murad et al., 2016).

A pirâmide é dividida em vários níveis, sendo eles (Murad et al., 2016): (1) Meta-análises e RS: No topo da pirâmide, combinam dados de múltiplos estudos para fornecer uma visão abrangente; (2) RCTs: Estudos experimentais que fornecem fortes evidências sobre a eficácia de intervenções médicas; (3) Estudos de Coorte: Estudos observacionais que acompanham grupos de pessoas ao longo do tempo para avaliar o impacto de diferentes exposições; (4) Estudos de Caso-Controle: Estudos que comparam pessoas com uma condição específica a pessoas sem a condição para identificar possíveis causas; (5) Séries de Casos e Relatos de Casos: Descrições detalhadas de casos únicos ou pequenos grupos de pacientes, úteis para detetar novas doenças ou efeitos adversos; (6) Opinião de Especialistas e Experiência Clínica: Baseada em conhecimento adquirido pela prática médica diária, que está na base da pirâmide devido à sua menor robustez metodológica (Figura 2).

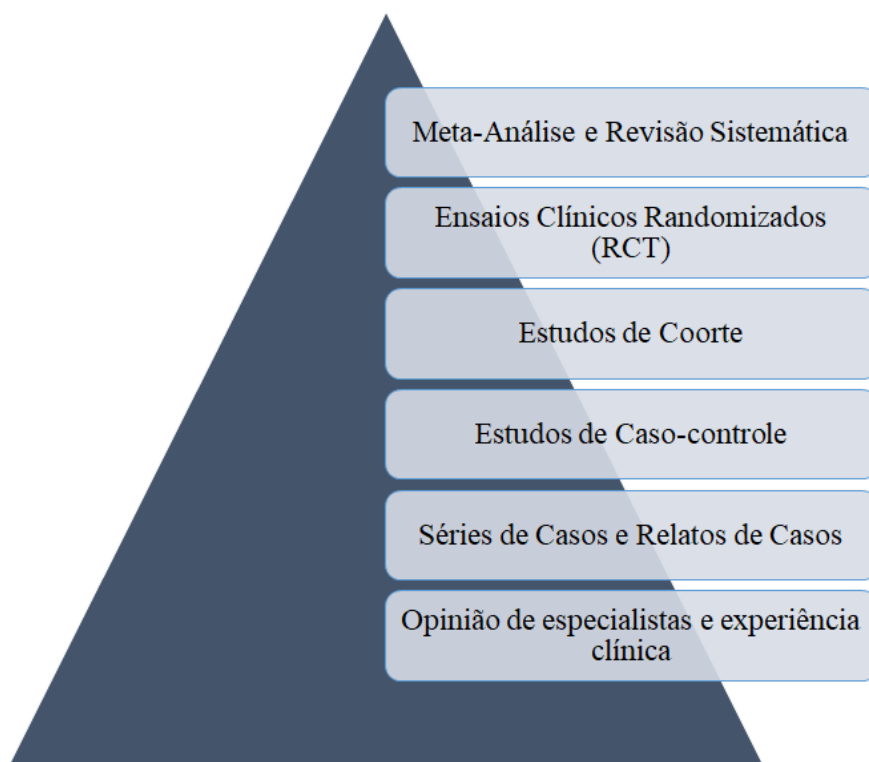


FIGURA 2 | A PIRÂMIDE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA.

Desse modo, a MBE e a Pirâmide da Evidência são ferramentas cruciais para garantir que os cuidados de saúde sejam baseados na melhor informação disponível, proporcionando tratamentos mais eficazes, seguros e personalizados (Burns et al., 2012).

Na última década, a medicina e a medicina dentária têm experienciado um aumento significativo de investigação científica (Global Observatory on Health R&D, n.d.). A necessidade de melhorar a qualidade da prática clínica e do ensino impulsionou uma mudança na abordagem da seleção e compreensão dos estudos (De-la-Torre-Ugarte-Guanilo et al., 2011). Anteriormente, a maioria dos estudos baseava-se em estudos primários, mas, atualmente, o grande volume de produção científica sobre um determinado tema exige uma RS (De-la-Torre-Ugarte-Guanilo et al., 2011).

Deste modo, as RSs emergem como ferramentas essenciais para sintetizar a informação disponível de maneira rigorosa e estruturada. Na área da saúde oral, onde as intervenções variam desde procedimentos clínicos complexos até medidas preventivas, as revisões

sistemáticas desempenham um papel crucial na interpretação e aplicação dos resultados de pesquisas primárias (Cook, 1997).

Ao contrário das revisões de literatura tradicionais (narrativas), as RS aplicam um rigor metodológico superior na busca, seleção, avaliação e síntese de estudos primários. Elas utilizam uma metodologia bem documentada e transparente que pode ser reproduzida por outros pesquisadores. Este rigor metodológico garante que as RS sejam mais confiáveis e menos suscetíveis a vieses do que as revisões narrativas, que geralmente apresentam uma abordagem mais subjetiva e menos estruturada na análise das evidências (Egger et al., 2001).

As RS são particularmente relevantes no contexto da MBE, porque fornecem uma síntese de alta qualidade das evidências disponíveis. Elas servem como uma base sólida para a tomada de decisões clínicas informadas, oferecendo um panorama claro e atualizado sobre a eficácia e a segurança das intervenções em saúde oral (Rf & Mancini Mc, 2007).

Uma das principais vantagens das RS é a sua capacidade de minimizar vieses que podem afetar a interpretação dos resultados dos estudos primários (SeTIC-UFSC, 2021). A aplicação de uma metodologia rigorosa e transparente na busca e seleção de estudos garante que todas as evidências relevantes sejam consideradas e que os resultados sejam avaliados de maneira crítica e objetiva. Este processo metodológico detalhado é fundamental para evitar o viés de publicação, onde apenas estudos com resultados positivos são publicados, e o viés de seleção, onde estudos com metodologias fracas podem ser inadvertidamente incluídos (SeTIC-UFSC, 2021).

As RS facilitam a tomada de decisões clínicas ao fornecer um resumo abrangente e crítico das evidências disponíveis (Luz, n.d.). Para os profissionais de saúde oral, isso significa acesso a informações confiáveis sobre a eficácia e a segurança de diferentes tratamentos e intervenções. Além disso, as RS identificam, frequentemente, lacunas no conhecimento atual, destacando áreas que necessitam de mais pesquisas e orientando futuras investigações (Luz, n.d.).

As RS também desempenham um papel importante na educação e na formação contínua dos profissionais de saúde oral (Evidências, 2022). Elas garantem que os profissionais estejam atualizados com as práticas mais recentes e baseadas em evidências. Ao incorporar os resultados de revisões sistemáticas na formação e desenvolvimento

contínuo dos profissionais de saúde, permite que estes mantenham um alto nível de competência e qualidade nos cuidados prestados (Evidências, 2022).

1.3 IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

A avaliação do risco de viés desempenha um papel fundamental na investigação em qualquer campo científico, incluindo em Medicina Dentária e em Saúde Oral (Higgins et al., 2011). O risco de viés refere-se ao potencial de determinados fatores distorcerem os resultados de um estudo, influenciando de maneira sistemática, e não aleatória, as conclusões que podem ser extraídas (Higgins et al., 2011).

Este passo é frequentemente realizado utilizando ferramentas específicas, entre as quais o *Cochrane Risk of Bias Tool* (Minozzi et al., 2020), a escala *Newcastle-Ottawa* (Stang, 2010) ou as ferramentas de risco de viés do *Joanna Briggs Institute* (Munn et al., 2018).

A identificação e a minimização dos vieses são essenciais para garantir a validade interna e a confiabilidade dos resultados dos estudos (Higgins et al., 2011). Vieses significativos têm a capacidade de distorcer as estimativas de efeito e levar a conclusões errôneas, comprometendo a base de evidências e, potencialmente, degradando a confiança na prática clínica e nas políticas de saúde (Higgins et al., 2011).

São vários os tipos de vieses que podem distorcer os resultados e conclusões dos estudos, sendo alguns deles (Higgins et al., 2011): (1) viés de seleção: quando há diferenças sistemáticas entre os grupos comparados no início do estudo. Podem surgir de uma alocação inadequada dos participantes, resultando em grupos não comparáveis. São capazes de sobrestimar ou subestimar o efeito das intervenções, levando a conclusões imprecisas sobre a sua eficácia; (2) viés de desempenho: refere-se a diferenças no cuidado ou nas exposições a fatores que não são os da intervenção em estudo, devido ao conhecimento dos participantes ou dos pesquisadores sobre as intervenções recebidas. A falta de cegamento (*blinding*) dos participantes e dos investigadores pode introduzir esse viés, influenciando os comportamentos ou a administração do tratamento; (3) viés de detecção: quando há diferenças na avaliação dos desfechos entre os grupos de estudo. Tal pode ser devido à falta de cegamento dos avaliadores, que podem influenciar a maneira como os desfechos são medidos ou relatados. A avaliação crítica do risco de viés de detecção é essencial para garantir que as diferenças observadas nos resultados sejam

devidas à intervenção e não a erros de medição ou preconceitos dos avaliadores; (4) viés de atrição: refere-se às perdas de participantes ao longo do estudo, que podem ocorrer de maneira desigual entre os grupos. Altas taxas de desistência ou perda de seguimento podem comprometer a validade dos resultados, especialmente se as perdas estiverem relacionadas com a intervenção ou com os desfechos do estudo. Ao avaliar o risco de viés de atrição, os revisores podem identificar estudos com problemas significativos de adesão e considerar esses fatores ao interpretar os resultados; (5) viés de relato: ocorre quando os resultados de um estudo são divulgados, com base na natureza e na direção dos achados. Isso pode levar à publicação preferencial de resultados positivos ou estatisticamente significativos, enquanto resultados negativos ou inconclusivos são sub-relatados ou não publicados. Esse viés pode distorcer a base de evidências, criando uma falsa impressão sobre a eficácia de uma intervenção.

A avaliação do risco de viés é crucial para a interpretação adequada dos resultados e para a tomada de decisões de MDBE (Sterne et al., 2016). Ao conhecer as limitações e as potenciais fontes de distorção de um estudo, os clínicos, os investigadores e os responsáveis políticos podem contextualizar os resultados e ponderar a sua relevância e aplicabilidade na prática (Sterne et al., 2016).

Outra razão pela qual a avaliação do risco de viés é importante é a sua influência na meta-análise e na síntese de evidências (Higgins et al., 2003). As meta-análises, que combinam os resultados de múltiplos estudos para obter estimativas mais precisas, são altamente sensíveis aos vieses dos estudos individuais. A inclusão de estudos com alto risco de viés pode levar a estimativas imprecisas e a conclusões erradas, comprometendo a confiabilidade das revisões sistemáticas e das análises de dados agregados (Higgins et al., 2003).

Além disso, a transparência na avaliação do risco de viés promove a integridade científica e a confiança nas investigações (Higgins et al., 2017). Ao documentar de forma clara e sistemática os critérios e os processos utilizados para avaliar o viés, os investigadores promovem a replicabilidade e a revisão por pares, fortalecendo, assim, a credibilidade e a robustez dos resultados (Higgins et al., 2017).

Por fim, a avaliação do risco de viés é essencial para orientar o planeamento e a condução de estudos futuros (Ioannidis, 2005). Ao reconhecer e aprender com os erros e as

limitações dos estudos anteriores, os pesquisadores podem projetar pesquisas mais rigorosas e com menor probabilidade de viés, avançando assim o conhecimento científico e melhorando a qualidade da assistência em saúde oral (Ioannidis, 2005).

1.4 DESAFIOS INERENTES NA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS EM SAÚDE ORAL

A avaliação do risco de viés em estudos de saúde oral enfrenta diversos desafios devido à natureza complexa e multifacetada dessas investigações. Os desafios incluem a heterogeneidade dos estudos, a diversidade nos desenhos de estudo e a ampla variedade de intervenções investigadas (Ioannidis, 2005).

A saúde oral abrange uma ampla gama de condições, intervenções e desfechos clínicos. Essa diversidade resulta em uma grande heterogeneidade entre os estudos, dificultando a comparação direta e a síntese dos resultados (Berwanger et al., 2007).

A heterogeneidade pode manifestar-se de várias formas, tais como (Berwanger et al., 2007): populações de estudo diversificadas - estudos em saúde oral frequentemente envolvem populações com características demográficas, socioeconômicas e de saúde muito variadas. Essas diferenças podem influenciar os resultados e introduzir vieses específicos a certas populações. Outro fator influente é as intervenções variadas- a saúde oral inclui intervenções que vão desde procedimentos clínicos até intervenções educativas e preventivas. Cada tipo de intervenção pode estar sujeito a diferentes fontes de viés, tornando a avaliação do risco de viés particularmente desafiadora. E, por último, os desfechos diversificados - os estudos em saúde oral podem ter uma ampla gama de desfechos, incluindo desfechos clínicos, como a redução de cáries ou a melhoria da saúde periodontal, e desfechos subjetivos, como a qualidade de vida relacionada à saúde oral. A diversidade dos tipos de desfechos requer diferentes abordagens para a avaliação do risco de viés.

Os estudos em saúde oral podem utilizar uma variedade de desenhos de estudo, cada um com suas próprias vulnerabilidades ao viés (Detweiler et al., 2016). Esses desenhos podem incluir RCTs, estudos de coorte, estudos de caso-controle, estudos transversais e séries de casos. Cada tipo de estudo apresenta desafios únicos para a avaliação do risco

de viés (Detweiler et al., 2016), tais como: (1) RCTs - considerados o padrão-ouro para a avaliação da eficácia de intervenções, os RCTs na saúde oral podem enfrentar desafios como o cegamento dos avaliadores e dos participantes; (2) estudos de coorte e caso-controle, que são suscetíveis a vieses de confusão, seleção e medição. Na saúde oral, controlar adequadamente esses vieses é complicado devido à variedade de fatores de risco e comportamentais que podem influenciar os resultados; (3) estudos transversais - embora úteis para entender a prevalência de condições de saúde oral, são particularmente vulneráveis a vieses de seleção e não podem estabelecer causalidade, o que limita a interpretação dos resultados em termos de risco de viés; (4) séries de casos e relatos de casos - são frequentemente utilizados para descrever novas condições ou efeitos adversos de intervenções, mas são altamente suscetíveis a vieses de seleção e relato e, geralmente, fornecem a evidência de menor força na hierarquia da pirâmide de evidência.

Para além disso, a saúde oral envolve uma ampla gama de intervenções que variam em complexidade, duração e impacto (Faggion, 2015). Essa variedade apresenta desafios específicos para a avaliação do risco de viés (Faggion, 2015), tais como: (1) intervenções clínicas - procedimentos como extrações dentárias, tratamentos ortodônticos e implantes dentários são diretamente observáveis e difíceis de cegar, o que pode introduzir vieses de desempenho e detecção; (2) intervenções educativas e preventivas - programas de educação em saúde oral e intervenções preventivas, como a aplicação de selantes dentários, podem variar amplamente em termos de implementação e adesão, introduzindo vieses de comportamento e adesão dos participantes; (3) intervenções farmacológicas - o uso de medicamentos para tratar condições orais, como antibióticos para infecções periodontais, requer controle rigoroso para evitar vieses de dosagem, adesão e efeitos adversos, complicando, assim, a avaliação do risco de viés.

Uma das principais dificuldades reside na definição clara e consensual dos critérios para identificação e classificação do viés (Higgins et al., 2019). Diferentes abordagens e ferramentas têm sido propostas, mas a falta de padronização pode levar a interpretações inconsistentes e resultados conflitantes (Higgins et al., 2019).

Além disso, a variabilidade da qualidade e da metodologia dos estudos em saúde oral apresenta um obstáculo significativo na avaliação do risco de viés (Moher et al., 2009). A heterogeneidade nos métodos de recolha de dados, nos critérios de elegibilidade, e nos

resultados pode dificultar a comparação e a generalização dos resultados, aumentando a incerteza quanto à validade (interna e externa) dos resultados (Moher et al., 2009).

Outro desafio importante é a dificuldade de ocultação dos avaliadores durante a análise dos estudos, especialmente em investigações que envolvem intervenções clínicas ou comportamentais (Schulz & Grimes, 2002). A falta de “*blindingness*” pode introduzir vieses de desempenho e de detecção, que comprometem a objetividade e a confiabilidade das conclusões (Forbes, 2013).

Além disso, a subjetividade inerente às avaliações do risco de viés pode influenciar os resultados, uma vez que diferentes avaliadores podem atribuir pesos diferentes aos mesmos elementos (Hartling et al., 2012). A falta de critérios objetivos e quantificáveis pode aumentar a variabilidade e a incerteza nas análises, prejudicando a robustez das conclusões (Hartling et al., 2012).

Por fim, a disponibilidade limitada de dados sobre o processo de condução e de publicação dos estudos de saúde oral pode dificultar a identificação e a avaliação completa dos potenciais vieses (Altman & Moher, 2014). A transparência na divulgação dos métodos e dos resultados é fundamental para uma avaliação precisa e confiável do risco de viés, no entanto, nem sempre essa informação está prontamente acessível (Altman & Moher, 2014).

Para enfrentar estes desafios, várias estratégias podem ser adotadas (Wiedemann et al., 2023), tais como: (1) a padronização dos critérios de avaliação, em que se desenvolve e utiliza critérios padronizados e ferramentas validadas para a avaliação do risco de viés, como a ferramenta *Cochrane* de risco de viés, que pode melhorar a consistência das avaliações; (2) o uso de múltiplos avaliadores, que pode aumentar a precisão e a confiabilidade das avaliações e, por último, (3) o incentivo à transparência no relato dos métodos e resultados dos estudos, incluindo a documentação detalhada dos procedimentos de cegamento, randomização e controle de vieses, o que pode facilitar uma avaliação mais precisa e confiável do risco de viés.

1.5 OBJETIVO DO PROJETO

Partindo de uma RS de RSs publicada anteriormente (Botelho et al. 2022), ou seja, de uma avaliação secundária de dados que já foram recolhidos e trabalhados anteriormente, o objetivo principal deste projeto é compilar e analisar criticamente se o instrumento de risco de viés avaliado e reportado em estudos de saúde oral respeitam as regras de adequabilidade do mesmo perante os estudos incluídos.

A intenção é identificar padrões, lacunas e áreas para melhorar a metodologia de avaliação do risco de viés, contribuindo para a melhoria da qualidade das revisões sistemáticas e, conseqüentemente, para uma prática clínica baseada em evidências.

Este projeto visa fornecer uma análise crítica e abrangente da adequação do risco de viés nas revisões sistemáticas existentes.

Os objetivos específicos deste projeto são: identificar e reunir as RSs da revisão em questão; analisar as metodologias da avaliação do risco de viés e examinar, posteriormente, como o risco de viés é avaliado e reportado nessas revisões, incluindo os critérios e ferramentas utilizadas, como por exemplo ferramenta *Cochrane, Newcastle-Ottawa*; detetar e identificar lacunas, inconsistências na abordagem da avaliação do risco de viés, incluindo a frequência de utilização de diferentes ferramentas e a qualidade do reporte dos métodos e, por último, propor recomendações com o objetivo de melhorar a avaliação do risco de viés em futuras revisões sistemáticas na saúde oral.

Ao identificar e abordar as inconsistências e deficiências na avaliação do risco de viés, este projeto pretende (Moher et al., 2009): promover a utilização de metodologias mais rigorosas e consistentes para a avaliação do risco de viés, resultando em RSs mais robustas e confiáveis; apoiar a prática clínica, melhorando, assim, a qualidade do atendimento ao paciente; influenciar políticas de saúde, contribuindo para uma implementação de intervenções mais eficazes e, por último, orientar futuras pesquisas em saúde oral, promovendo estudos de alta qualidade que minimizem o risco de viés e maximizem a validade e a aplicabilidade dos resultados.

Ao atingir esses objetivos, o projeto não apenas aprimorará a qualidade das revisões sistemáticas na saúde oral, mas também fortalecerá a confiança na prática clínica baseada em evidências, beneficiando tanto os profissionais de saúde quanto os pacientes.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo representa uma análise secundária de dados obtidos durante a execução de uma RS de RSs, publicada na revista *Nature Communications* (Botelho et al. 2022). Este estudo teve como objetivo principal realizar uma revisão geral para verificar a robustez das estimativas meta-analíticas que ligam as doenças orais e sistêmicas e a sua associação bidirecional.

Todos os autores definiram o protocolo *a priori*, e os detalhes do protocolo para esta RS foram registados no PROSPERO (ID: CRD42022300740), podendo ser acedidos em: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022300740. A RS é relatada de acordo com a diretriz PRISMA52 e uma lista de verificação PRISMA está incluída (Dados Suplementares 6).

2.1 ESTRATÉGIA DE PESQUISA E BASES DE DADOS

No estudo original, conduziu-se uma pesquisa eletrónica que considerou várias bases de dados relevantes contendo literacia científica relacionada com a saúde oral e RSs. Essas bases de dados foram: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase*, *Web of Science*, *Scopus*, *LILACS* e *Google Scholar*. Não foi aplicada nenhuma restrição temporal.

Para esta revisão geral, foram pesquisadas cinco bases de dados eletrónicas (*PubMed*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *EMBASE*, *Web of Science* e *LILACS*) até dezembro de 2021. Fundimos palavras-chave e títulos de assunto adequados para cada base de dados, usando a seguinte sintaxe: (periodontal disease[MeSH] OR oral health[MeSH] OR dental Caries[MeSH] OR “oral manifestations”) AND (“systematic review” OR “meta-analysis” OR “meta-analysis”) (esta sintaxe de pesquisa representa um desvio *post-hoc* do protocolo para evitar a desconsideração de meta-análises que faziam parte de uma RS, mas cuja menção ao termo “*systematic review*” no título ou no resumo não estava presente).

Além disso, a literatura cinzenta foi pesquisada em <http://www.opengrey.eu>. A literatura adicional relevante foi incluída após uma pesquisa manual das listas de referências dos artigos finais incluídos. A pesquisa nas bases de dados eletrónicas foi realizada por dois

autores independentes (J.B. e V.M.). Já a decisão final de inclusão foi tomada de acordo com os seguintes critérios (1) revisões sistemáticas com meta-análise; (2) resultados de estudos em humanos; (3) avaliação da associação entre condições orais e sistêmicas. Não houve restrições quanto ao ano ou idioma de publicação.

Como tal, os critérios de exclusão foram os seguintes: (1) as RSs sem meta-análise foram excluídas, uma vez que impediam a quantificação da qualidade meta-analítica das estimativas; (2) as RSs que apresentavam resultados binários sem controlos; (3) as revisões sistemáticas que não forneciam estimativas meta-analíticas e resultados de heterogeneidade; (4) as RSs de RSs (revisões guarda-chuva). Foram tomadas decisões *post-hoc* adicionais sobre a exclusão de estudos, tendo em conta algumas especificidades encontradas durante a inclusão de estudos: (a) comentários, resumos, cartas aos editores ou consensos; (b) RSs restritas a estudos de um determinado país; (c) falta de medidas clínicas adequadas; (d) análise secundária de dados provenientes de uma revisão sistemática anterior; (e) critérios de inclusão inadequados; e, (f) inclusão de estudos em animais na meta-análise.

2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Houve um desvio do protocolo inicial, considerando que o objetivo deste projeto é a análise secundária. Assim, o critério de exclusão que determina a obrigatoriedade de conter uma meta-análise tornou-se irrelevante. Desta forma, todos os estudos excluídos em segunda fase com a justificação de “Não apresentam meta-análise” foram re-incluídos na análise dos dados.

2.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

Preparou-se uma tabela predefinida para extrair os dados necessários de cada revisão sistemática elegível, incluindo: identificação do estudo (autores e ano), número de estudos incluídos na meta-análise, tipo e número de estudos incluídos, condição(ões) oral(ais) avaliada(s), condição(ões) sistémica(s) avaliada(s), ferramenta de qualidade metodológica utilizada, tamanho do efeito e intervalo de confiança de 95%, informação sobre financiamento.

2.4 AMOSTRA FINAL

Aos 293 estudos inicialmente incluídos, foram acrescentados 433 estudos excluídos, dos quais 235 que não apresentavam meta-análise, perfazendo um total de 726 RSs para serem analisadas segundo a estratégia definida em **2.3. Extração de dados**.

III. RESULTADOS

Quanto aos resultados obtidos, partindo da revisão: *An umbrella review of the evidence linking oral health and systematic noncommunicable diseases* analisou-se 293 artigos incluídos (Tabela 1), todos com meta-análise incluída, e 433 artigos excluídos (Tabela 2), dos quais 235 artigos não continham meta-análise e 198 continham meta-análise.

3.1 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Quanto aos estudos incluídos em cada artigo, 4 não foram reportados nas RSs incluídas, enquanto 119 não foram reportados nas revisões sistemáticas excluídas. Quanto aos estudos observacionais, 231 foram utilizados nos artigos incluídos e 243 foram utilizados nos artigos excluídos, sendo que os estudos caso-controle predominaram. Seguidamente, predominaram os estudos de coorte e os estudos transversais (Tabela 3).

Os estudos experimentais foram menos frequentes que os estudos observacionais, sendo que os RCTs foram utilizados em 74 artigos dos incluídos e em 115 dos artigos excluídos. Os ensaios clínicos não randomizados foram 10, nas revisões sistemáticas incluídas, e 18, nas revisões sistemáticas excluídas (Tabela 3).

3.2 INSTRUMENTOS DE RISCO DE VIÉS UTILIZADOS

Quanto ao instrumento de risco de viés utilizado, 20 dos artigos incluídos não apresentaram nenhum instrumento, enquanto 195 dos artigos excluídos não apresentaram nenhum instrumento. O instrumento de risco de viés mais utilizado foi *Newcastle–Ottawa scale* (NOS) presente em 132 artigos incluídos e em 69 artigos excluídos. Seguidamente, o instrumento mais utilizado foi *Joanna Briggs Institute* (JBI), contando com 18 revisões incluídas e 17 revisões excluídas. Além disso, o instrumento *ROBINS* (*Risk Of Bias In Non-randomised Studies*) foi utilizado em 6 revisões incluídas e 11 revisões excluídas. O instrumento *ROB* (*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*) foi aplicado em 39 revisões incluídas e 9 revisões excluídas (Tabela 3).

3.3 DIRETRIZES UTILIZADAS

No que diz respeito às diretrizes/orientações seguidas nas RSs, deparámo-nos com muitas que não reportaram quais as diretrizes que seguiram, mais concretamente: 23 não

apresentaram nenhuma *guideline*, nos artigos incluídos, e 180 não apresentaram *guideline*, nos artigos excluídos (Tabela 3).

Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) foi a *guideline* mais referenciada nos artigos, encontrada em 185 artigos incluídos e 225 artigos excluídos. Seguidamente, a *guideline* mais utilizada foi *Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) encontrada em 21 artigos, dos incluídos, e em 11 artigos, dos excluídos. A terceira *guideline* mais frequentemente utilizada foi a *Cochrane*. Esta foi utilizada em 8 artigos incluídos e 19 artigos excluídos, isoladamente (Tabela 3).

Além disso, observou-se a utilização de mais de uma *guideline* em cada artigo, sendo que a combinação de *guideline/guidance* mais frequente foi PRISMA e MOOSE, utilizados em 4 artigos, apenas nos incluídos. A seguinte combinação de *guideline/ guidance* mais frequente foi de PRISMA e Cochrane, utilizados em apenas 2 artigos, também apenas em incluídos. Observa-se, assim, que a combinação de *guideline/guidance* dá-se a partir das *guidelines* mais frequentes, mas apenas nos estudos incluídos (Tabela 3).

3.4 UTILIZAÇÃO DE GUIDELINES DE REPORTE

Das revisões sistemáticas excluídas, 326 não apresentaram nenhum protocolo e 81 utilizaram o protocolo PROSPERO (Tabela 3).

3.5 ADEQUAÇÃO DOS INSTRUMENTOS DE RISCO DE VIÉS

Quanto à adequação dos instrumentos de risco de viés verificou-se que: das revisões incluídas, 7 não mostraram adequação entre o tipo de estudos incluídos e o instrumento de risco de viés; das revisões excluídas, 16 não mostraram adequação entre o tipo de estudos incluídos e o instrumento de risco de viés (Tabela 1 e Tabela 2).

Das revisões incluídas, 29 apresentam, para cada instrumento de risco de viés, estudos adequados e não adequados. Já das revisões excluídas, 12 apresentam, para cada instrumento de risco de viés, estudos adequados e não adequados (Tabela 1 e Tabela 2). Nos estudos incluídos, 0% das revisões não estavam apropriadas para o instrumento de RoB tool. Já nos estudos excluídos, 33,3% das revisões não estavam apropriadas para o RoB tool (Tabela 1 e Tabela 2).

TABELA 1 | TABELA QUE CONTÉM OS DADOS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS

Article	Country origin of SR	Population	Systemic Condition/Marker	Guideline/ Guidance	Studies (n)	RoB	Included studies	
1	Bensi et al. (2020)	Italy	Children	Cerebral Palsy	PRISMA	5	NOS	observacional - estudo caso controle, coorte prospectivo ou retrospectivo, estudo transversal
2	Wagle et al. (2018)	Norway	Adult females	Adverse Pregnancy Outcomes Preterm birth 37 w	NHS Centre for Reviews and Dissemination	5	NOS	estudo observacional (caso controle e coorte)
3	Yang et al. (2018)	China	Adults	Schizophrenia	MOOSE	8	JBICriteria	observacional - estudos caso controle, coorte, transversal
4	Coelho et al. (2020)	Portugal	Children	type 1 diabetes mellitus (T1DM)	PRISMA	27	NOS	estudos observacionais
5	de Lima et al. (2020)	Brazil	Adults	Diabetes Mellitus	PRISMA	8	JBICriteria	estudos observacionais (caso controle, coorte, transversal)
6	Kisely et al. (2015)	Australia	Adults	Severe Mental Illness ('psychiatric patients')	MOOSE	16	NOS	observacional (transversal)
7	Liu T et al. (2021)	China	Children and Adolescents	Type-1 diabetes mellitus (D1TM)	NR (not reported)	8	Healthcare Research and Quality Agency	observacional - transversal
8	Skeie et al. (2019)	Norway	Children and Adolescents	Juvenile idiopathic arthritis	PRISMA	3	NOS	estudos observacionais (estudos de caso controle, coorte, estudos transversais), ensaios clínicos randomizados (RCT)
9	Cademartori et al. (2018)	Brazil	Adults and Elders	Depression	PRISMA	2	JBICriteria	estudos observacionais (transversais e longitudinais, prospectivos e retrospectivos)
10	Zhou et al. (2017)	Hong Kong	Children and Adolescents	Intellectual disabilities	PRISMA	9	NOS	estudos observacionais
11	Didilescu et al. (2020)	Romania	Adults	Liver transplant patients	PRISMA	4	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)	observacionais - caso-controle, longitudinal
12	Mahajan et al. (2021)	India	Adults	Chronic Kidney Disease plus Diabetes mellitus	PRISMA	11	NOS	observacionais (estudos transversais)
13	Beukers et al. (2021)	The Netherlands	Adults	Atherosclerotic cardiovascular diseases (ACVD) & Death	MOOSE	7	ROBINS-E (Risk Of Bias In Non-Randomized Studies—of Exposures)	observacionais - estudo coorte prospectivo
14	Papageorgiou et al. (2017)	Switzerland	Adults	Chron's Disease (Inflammatory bowel disease)	Cochrane Handbook & PRISMA	4	Downs and Black Checklist	observacionais - estudos transversais
15	Akcali et al. (2019)	Germany	Adults and children	Thalassemia major	PRISMA	14	NOS	estudos observacionais (caso-controle, coorte, transversais, séries de casos)

16	Cerutti-Kopplin et al. (2016)	Brazil	Adults	Cognitive Decline	PRISMA	3	STROBE	observacionais - estudos de coorte prospectivos
17	Dai et al. (2015)	Hong Kong	Adults	Stroke	Not Reported	2	Methodological Evaluation of Observational Research (MORE)	estudos observacionais
18	Nascimento et al. (2018)	Denmark	Adults	Diabetes mellitus	MOOSE	6	NOS	observacionais - estudos longitudinais prospectivos
19	Li et al. (2015)	Hong Kong	Children and Adolescents	Obesity	PRISMA	3	STROBE	estudos observacionais (transversais ou longitudinais)
20	Galletti et al. (2019)	Spain	Adults	Marfan's Syndrome	PRISMA	2	NOS	observacionais - caso-controle, coorte, prospectiva ou retrospectiva, ou estudos transversais.
21	Muñoz Aguilera et al. (2020)	United Kingdom	Adults	Hypertension	PRISMA	20	NOS; ROB-2	observacionais - estudos caso-controle, estudos coorte, estudos transversais, ensaio clínico controlado randomizado (RCT), ensaio clínico controlado-estudos prospectivos e retrospectivos
22	Kisely et al. (2015)	Australia	Children, Adolescents and Adults	Eating disorders	MOOSE	10	NOS	estudos observacionais
23	Kapellas et al. (2019)	Australia	Adults	Chronic Kidney Disease	MOOSE	9	NOS	observacionais - estudos caso-controle, coorte, transversais
24	Nascimento et al. (2015)	Brazil	Adults	Overweight	PRISMA	5	NOS	observacionais - estudos longitudinais prospectivos
25	Nadim et al. (2020)	United Kingdom	Adults	Dementia	PRISMA	12	NOS	observacionais - estudos de caso-controle, estudos de coorte.
26	Ioannidou et al. (2006)	USA	Adults	CRP	Not reported	3	CONSORT	observacional - estudos de coorte, RCT
27	Jerônimo et al. (2020)	Brazil	Adults	Nosocomial pneumonia	PRISMA	5	NOS	observacional - estudos caso-controle.
28	Darnaud et al. (2021)	France	Adults	Pulse Wave Velocity (Carotid-Femoral)	PRISMA	5	NOS	observacionais - estudos de caso-controle, estudos transversais; ensaios clínicos randomizados controlados (RCT), ensaios clínicos não randomizados (NRCTs)
29	Didilescu et al. (2021)	Romania	Children and Adults	Liver transplantation	PRISMA	6	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)	observacionais (estudos caso-controle, coortes e transversais)
30	Gobin et al. (2020)	China	Adults	Metabolic Syndrome	PRISMA	39	NOS	observacional - caso - controle, coorte, transversal.
31	Wei et al. (2021)	China	Adult males	Cancer Prostate	PRISMA	7	NOS	observacional - estudos caso-controle, de coorte.
32	Guo et al. (2021)	China	Adult males	Cancer Prostate	PRISMA	9	NOS	estudos observacionais (caso-controle, estudo de coorte prospectivo ou retrospectivo, transversal)
33	Akram et al. (2016)	Malaysia	Adults	Obesity	PRISMA	11	NOS	observacionais - transversais, ensaios clínicos

34	Zhu et al. (2017)	China	Adults	Circulating leptin	PRISMA	25	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Methodological Index for Nonrandomized Studies (MINORS)	observacionais - caso-controlre, estudos transversais prospetivo ou ensaios clínicos; ensaios clínicos randomizados (RCT), ensaios clínicos controlados não randomizados.
35	Qi et al. (2021)	USA	Adults	Cognitive Impairment	PRISMA	16	NOS	observacionais - estudos longitudinais
36	Jordão et al. (2020)	United Kingdom	Adults	Gastro-oesophageal reflux	PRISMA	9	NOS	observacionais - estudos caso-controlre, estudos de coorte, transversais.
37	Teshome et al. (2016)	Ethiopia	Adults	Hba1c	PRISMA	7	Cochrane ROB	ensaios clínicos randomizados (RCT)
38	Simpson et al. (2015)	United Kingdom	Adults	Hba1c	Cochrane Handbook	3	Cochrane ROB	ensaios clínicos randomizados (RCT)
39	Iheozor-Ejiofor et al. (2017)	United Kingdom	Adults	Adverse birth outcomes (Preterm birth)	Cochrane Handbook	11	Cochrane ROB	ensaios clínicos randomizados (RCT); ensaios clínicos
40	Galdino et al. (2021)	Brazil	Adults	Liver Transplantation Individuals	PRISMA	2	Developed by the authors	estudos observacionais - estudos caso-controlre, estudos de coorte, estudos transversais.
41	Chen et al. (2015)	China	Adults	Esophageal carcinoma	PRISMA	8	NOS	observacionais - estudo caso-controlre ou coorte
42	Ali et al. (2020)	Australia	Adults	Human papillomavirus infection	Not reported	5	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)	observacionais- estudos de caso-controlre
43	Nascimento et al. (2016)	Brazil	Adults	Obesity	PRISMA	3	JBI criteria	estudos observacionais
44	Yue et al. (2020)	China	Adults	Inflammation and metabolic markers in patients undergoing haemodialysis and/or peritoneal dialysis - CRP	PRISMA	4	Cochrane ROB	ensaios clínicos randomizados (RCT)
45	Wang et al. (2020)	China	Adults	Cancer Lung	PRISMA	6	NOS	observacionais - estudos de caso-controlre, e coorte.
46	Otero Rey et al. (2019)	Spain	Adults	Diabetes mellitus	PRISMA	4	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence	observacionais- caso-controlre
47	Dioguardi et al. (2019)	Italy	Adults	Alzheimer's Disease	PRISMA	6	NOS	observacional - caso-controlre
48	Cao et al. (2019)	China	Adults	type 2 diabetes mellitus (T2DM)	PRISMA	2	Cochrane ROB	RCT
49	Corbella et al. (2013)	Italy	Adults	Diabetes Hba1c 3 months	Not reported	8	Cochrane ROB	ensaios clínicos randomizados (RCT)
50	Wang et al. (2016)	China	Adult males	Vasculogenic erectile dysfunction	PRISMA	4	NOS	observacional - caso-controlre, estudos de coorte, transversal.
51	Gopinath et al. (2020)	Malaysia	Adults	Cancer Head and Neck	PRISMA	10	NOS	observacional - estudos de caso-controlre, estudos de coorte

52	Rapone et al. (2020)	Italy	Children and Adolescents	type 1 diabetes mellitus (T1DM)	PRISMA	10	NR	estudos observacionais (caso-controle, transversais).
53	Wu et al. (2020)	China	Adults	type 2 diabetes mellitus (T2DM)	MOOSE	53	NOS	estudos observacionais (estudos caso-controle, estudos de coorte, estudos transversais)
54	Botero et al. (2020)	Colombia	Adults	Human cytomegalovirus	PRISMA	26	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)	observacional - estudos de caso-controle, coorte, transversais e de intervenção
55	Zhang et al. (2020)	China	Adults	Psoriasis	PRISMA	13	NOS	observacional - estudo de caso controle, coorte (retrospectivo ou prospectivo), transversal.
56	Schmitt et al. (2015)	France	Adults	Pulse Wave Velocity (in general)	PRISMA	7	Cochrane ROB & NOS	observacionais - estudo de caso-controle, coorte prospectivo, estudos transversais, e um RCT.
57	Atieh et al. (2014)	New Zealand	Adults	type 2 diabetes mellitus (T2DM) - GCF IL1-B	Not reported	4	STROBE	observacional - estudo caso-controle, estudos transversais, ensaios clínicos randomizados (RCT), ensaios clínicos controlados.
58	Corbella et al. (2016)	Italy	Adult females	Adverse Pregnancy Outcomes Preterm birth 37 w	Not reported	17	Cochrane Bias Methods Group 28	observacional - estudos caso-controle, e estudos de coorte- prospectivos.
59	Hua et al. (2016)	China	Adults	Ventilator-associated pneumonia	Cochrane Handbook	18	Cochrane ROB	ensaios clínicos randomizados (RCT)
60	Araújo et al. (2016)	Brazil	Adults	Depression	PRISMA	7	NOS	observacional - estudos caso-controle, coorte, transversais
61	Ziukaite et al. (2018)	The Netherlands	Adults	Diabetes Mellitus	MOOSE	21	Keukenmeester et al. (2013)	estudo observacional (caso-controle, coorte, transversal)
62	Ferreira et al. (2019)	Brazil	Adults	Asthma	PRISMA	6	Fowkes and Fulton checklist (1991)	estudos observacionais e estudos clínicos.
63	Teeuw et al. (2014)	The Netherlands	Adults	Atherosclerotic profile	PRISMA	6	Van der Weijden et al. 2009	ensaio clínico randomizado (RCT), ensaio clínico
64	Papageorgiou et al. (2015)	Germany	Adults	Obesity	PRISMA	5	Cochrane ROB & Downs and Black Checklist	observacional - transversal, estudo longitudinal, estudos randomizados controlados (RCT) e não RCT.
65	Tomás et al. (2012)	Spain	Adults	Bacteraemia from everyday oral activities	PRISMA	4	Centre for Reviews and Dissemination, University of York (Centre for Reviews and Dissemination, University of York 2008)	NR
66	Peng et al. (2019)	China	Adults	Mortality (all causes)	PRISMA	15	NOS	observacionais - estudos prospectivos (estudo caso-controle, coorte)
67	Ferreira et al. (2019)	Brazil	Adults	Physical activity	PRISMA	6	Fowkes and Fulton checklist (1991)	observacional - um caso-controle, coorte e estudos transversais

68	da Silva et al. (2021)	Brazil	Adults	Glomerular filtration rate of chronic kidney disease	PRISMA	3	MINORS	ensaios clínicos
69	Daudt et al. (2018)	Brazil	Adults	Metabolic Syndrome	PRISMA	26	NOS	estudo epidemiológico, observacional (caso-controle, coorte, transversal)
70	Zhao et al. (2018)	Hong Kong	Adults	Chronic kidney disease	PRISMA	45	NOS	observacional - estudos de caso-controle, coorte, e transversais
71	Moraschini et al. (2016)	Brazil	Adults	Diabetes mellitus	PRISMA	12	NOS	observacional (estudos de coorte-prospetivos, retrospectivos) e ensaios clínicos randomizados (RCT)
72	Leira et al. (2017)	Spain	Adults	Alzheimer's Disease	PRISMA	3	NOS	observacional- casos controle, estudo de coorte (retrospectivos e prospectivo), transversais.
73	Moraschini et al. (2018)	Brazil	Adults	Asthma	PRISMA	5	NOS	observacional- casos-controle, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos e ensaios clínicos randomizados (RCT).
74	Joshi et al. (2019)	United Kingdom	Adults	Coronary atheroma - P. gingivalis	PRISMA	10	NOS	estudos observacionais
75	Conde-Agudelo et al. (2008)	United Kingdom	Adults	Pregnancy Adverse Outcome Preeclampsia	MOOSE	6	NR	observacional - estudos caso controle, de coorte, transversais.
76	Simpson et al. (2010)	United Kingdom	Adults	Glycemic control	Cochrane Handbook	3	Cochrane ROB	ensaios clínicos randomizados (RCT)
77	Boutin et al. (2013)	Canada	Adult females	Pregnancy Adverse Outcome Preterm Birth	PRISMA	12	Cochrane ROB	ensaios randomizados (RCT)
78	Suvan et al. (2011)	United Kingdom	Adults	Overweight/obesity	Not reported	6	NOS	observacional - caso controle, de coorte, estudos transversais, ensaios clínicos randomizados (RCT)
79	Moura-Grec et al. (2014)	Brazil	Adults	Obesity	Not reported	22 CC	NR	NR
80	Machado et al. (2020)	Portugal	Adults	Transplanted patients IL-6 serum	PRISMA	3	NOS	estudos observacionais (estudos de caso-controle e de coorte), ensaios clínicos randomizados (RCT).
81	de Oliveira Ferreira et al. (2019)	Brazil	Adults	Rheumatoid Arthritis	PRISMA	3	Fowkes and Fulton checklist (1991)	observacional - coorte, estudos transversais
82	Monje et al. (2017)	USA	Adults	Diabetes Mellitus	PRISMA	3	NOS	observacional - caso-controle, estudos de coorte, transversais
83	Martens et al. (2017)	Belgium	Children and Adolescents	Obesity	Not reported	7	Downs and Black Checklist	estudo observacional (estudos de caso-controle, coorte, estudos transversais)
84	Esteves Lima et al. (2016)	Brazil	Adults	Gestational Diabetes Mellitus	PRISMA	4	NOS	estudos epidemiológicos, observacional (caso-controle, estudos de coorte, transversais, e ensaios clínicos)
85	Li et al. (2021)	China	Adults	Cancer Colorectal	PRISMA	7	NOS	estudos observacionais (coorte - prospectivo, retrospectivo)
86	Rosa et al. (2012)	Brazil	Adult females	Pregnancy Adverse Outcome Preterm Birth	PRISMA	13	Developed by the authors	incluimos apenas ensaios clínicos randomizados (RCT)

87	Leira et al. (2017)	Spain	Adults	Ischemic stroke	PRISMA	8	GRADE	observacional - estudos de caso-controle, de coorte, transversais.
88	Hussain et al. (2020)	United Kingdom	Adults	Rheumatoid Arthritis DAS28	PRISMA	3	NOS	estudos observacionais (caso-controle, estudos transversais e longitudinais), bem como ensaios clínicos randomizados (RCT).
89	Botelho et al. (2018)	Portugal	Adults	Stress Salivary cortisol	PRISMA	6	Downs and Black Checklist	observacional - estudos transversais
90	Zheng et al. (2021)	China	Adults	Emotional disorders Depression	PRISMA & MOOSE	25	NOS	observacional - caso-controle, de coorte, estudo transversal.
91	Chambrone et al. (2011)	Brazil	Adults	Pregnancy Adverse Outcome Preterm Birth 37 weeks	Cochrane Handbook, PRISMA & MOOSE	11	Cochrane ROB	ensaios clínicos randomizados e controlados (RCT)
92	Jain et al. (2019)	India	Adults	type 2 diabetes mellitus (T2DM) - HbA1c	Not Reported	6	Cochrane ROB	RCT
93	Martin-Cabezas et al. (2016)	France	Adults	Arterial hypertension	PRISMA	16	NOS	observacional - estudos de caso-controle e estudos transversais, ou todos os tipos de estudos longitudinais.
94	Shang et al. (2021)	Germany	Adults	Diabetes mellitus	PRISMA	7	NOS	observacional - estudos de coorte e ensaios clínicos controlados
95	Chambrone et al. (2013)	Brazil	Adults	Chronic Kidney Disease	Cochrane Handbook, PRISMA & MOOSE	4	NOS	observacional - estudos de caso-controle, coorte, transversal.
96	Chambrone et al. (2011)	Brazil	Adult females	Pregnancy Adverse Outcome Preterm Birth	Cochrane Handbook & PRISMA	7	NOS	ensaios clínicos randomizados e controlados (RCT)
97	Paraskevas et al. (2008)	The Netherlands	Adults	CRP	Cochrane Handbook	13	Cochrane ROB & Centre for Reviews and Dissemination checklist	observacionais (caso-controle, transversais), estudos longitudinais, ensaios clínicos randomizados (RCT)
98	Fagundes et al. (2019)	Brazil	Adults	Stroke (cerebrovascular accidents)	PRISMA	7	Fowkes and Fulton checklist (1991)	observacional - estudos caso-controle, coorte prospectivo.
99	da Silva et al. (2017)	Brazil	Adults	Pregnancy Adverse Outcome Preterm Birth	PRISMA	4	Cochrane Collaboration's Tool for Assessing ROB in RCT	ensaios clínicos randomizados (RCT)
100	Bi et al. (2019)	Canada	Adults	Perinatal outcomes Perinatal mortality	PRISMA	8	Cochrane Collaboration's Tool for Assessing ROB in RCT	RCT
101	Cabanillas-Balsera et al. (2019)	Spain	Adults	Diabetes Mellitus	MOOSE	3	Oxford CEBM guidelines	observacional - estudos longitudinais
102	Nibali et al. (2013)	United Kingdom	Adults	Metabolic Syndrome	PRISMA	10	NOS	observacional - estudos de caso-controle, de coorte, transversais.

103	Gomes-Filho et al. (2020)	Brazil	Adults	Respiratory diseases Pneumonia	PRISMA	3	NOS	observacional - caso-control, coorte, transversal, ou ensaios clínicos randomizados (RCT), controlados .
104	Kim et al. (2012)	Lebanon	Adult females	Pregnancy Adverse Outcome Preterm Birth	PRISMA	11	Cochrane ROB	RCT
105	Maldonado et al. (2018)	Switzerland	Adults	Dementia	PRISMA	2	NOS	observacional - estudos de caso-control, estudo de coorte, e estudo transversal
106	Corbella et al. (2018)	Italy	Adults	Cancer Any type	PRISMA	2	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)	observacional - estudos de caso-control e coorte prospectivo
107	Chrcanovic et al. (2014)	Sweden	Adults	Diabetes Mellitus	PRISMA	14	Cochrane ROB	ensaios clínicos controlados
108	Tang et al. (2017)	China	Adults	Rheumatoid Arthritis	NR	8	NOS	observacional - estudo caso-control ou estudo de coorte
109	Deng et al. (2013)	China	Adults	Cardiovascular risk factor CRP	Cochrane Handbook	5	Cochrane ROB	ensaios clínicos randomizados (RCT)
110	Gupta et al. (2020)	India	Adults	Diabetes Mellitus	PRISMA	8	JBICriteria	observacional - estudos transversais, estudo longitudinal e estudos clínicos prospectivos
111	Kaur et al. (2014)	Australia	Adults	Rheumatoid Arthritis DAS28	PRISMA	3	JBICriteria	NR
112	Gomes et al. (2013)	Brazil	Adults	Systemic Inflammation IgA	NR	2	NOS	observacional - estudos caso-control, estudos de coorte, transversais e ensaios clínicos
113	Wang et al. (2021)	China	Adults	Carotid Artery Calcification	PRISMA	4	NOS & National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)	observacional - caso-control, estudos de coorte, estudos transversais e ensaios clínicos randomizados (RCT), ensaios controlados.
114	Esteves Lima et al. (2021)	Brazil	Adult Females	Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Serum TNF-alpha levels	PRISMA	4	MINORS	ensaios clínicos
115	Abariga et al. (2016)	USA	Adult Females	Gestational Diabetes Mellitus	PRISMA	10	NOS	observacional - estudos de caso-control, estudo de coorte e estudos transversais
116	Engelbreton et al. (2013)	USA	Adults	Diabetes Mellitus	NR	11	Cochrane ROB	RCT
117	Figuero et al. (2013)	Spain	Adult females	Pregnancy (1st term vs. non-preg)	NR	4	NOS	observacional - estudos prospectivos de coorte ou transversais
118	Kunnen et al. (2010)	The Netherlands	Adult females	Pregnancy Pre-eclampsia	NR	3	Dutch Cochrane Collaboration criteria	estudos observacionais (estudos de caso-control, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, estudos transversais) e ensaios clínicos randomizados (RCT).
119	Machado et al. (2020)	Portugal	Adult females	Polycystic Ovarian Syndrome	PRISMA	3	NOS	observacional - estudos de caso-control, coorte, transversais, ensaios clínicos randomizados (RCT) e não RCTs .

120	Georgiou et al. (2019)	The Netherlands	Adults	Systemic Inflammation CRP	PRISMA	3	NOS	observacional- estudos de caso controle, de coorte, estudos transversais e estudos de intervenção, ensaios clínicos prospectivos.
121	Garde et al. (2019)	Australia	Adults	type 2 diabetes mellitus (T2DM) Total Cholesterol	NR	4	Cochrane ROB	ensaios clínicos
122	Lorenzo-Pouso et al. (2021)	Spain	Adults	Inflammatory Bowel Disease	PRISMA	9	NOS	observacional - caso-controle, coorte (retrospectiva e prospectiva), transversal.
123	Romandini et al. (2021)	Spain	Adults	All-cause mortality	PRISMA & MOOSE	21	NOS	observacional - estudos de coorte
124	Artese et al. (2015)	Brazil	Adults	type 2 diabetes mellitus (T2DM) TNF- α	PRISMA	3	Cochrane ROB	RCTs
125	Segura-Egea et al. (2016)	Spain	Adults	Diabetes mellitus	MOOSE	7	Oxford CEBM guidelines	estudos transversais - estudos epidemiológicos (observacionais)
126	Chen et al. (2021)	China	Adults	type 2 diabetes mellitus (T2DM)	PRISMA	20	Modified Jadad scoring system	ensaios clínicos randomizados (RCTs)
127	Maisonneuve et al. (2017)	Italy	Adults	Cancer Pancreas	NR	6	NR	observacional - estudos de caso-controle e de coorte
128	Bouziane et al. (2012)	Morocco	Adults	Helicobacter pylori recurrence	PRISMA	3	Cochrane ROB	NR
129	Darré et al. (2008)	France	Adults	Diabetes mellitus glycaemic control	QUOROM	9	CONSORT & Delphi	ensaios controlados, estudos intervencionistas
130	Machado et al. (2021)	Portugal	Adults	CRP	PRISMA	24 CC	NOS, Cochrane ROB2 & ROBINS-I	estudos observacionais (transversais, caso-controle), estudos de intervenção, ensaios clínicos randomizados (RCT) e estudos não randomizados
131	Wu et al. (2020)	China	Adults	Cancer Hematopoietic	PRISMA	2	NOS	observacional - estudo de caso-controle, estudos de coorte.
132	Lü et al. (2011)	China	Adults	Rheumatoid Arthritis DAS28	Cochrane Handbook	3	Cochrane ROB	RCT
133	Corbella et al. (2012)	Italy	Adult females	Adverse Pregnancy Outcomes Preterm birth 37 w	NR	14	NR	observacional - estudos caso-controle, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos.
134	Wijampreecha et al. (2020)	USA	Adults	Nonalcoholic Fatty Liver Disease	PRISMA	5	NOS	observacional - estudo de caso-controle, estudo de coorte, ou um estudo transversal.
135	Lorenzo-Pouso et al. (2020)	Spain	Adults	Medication-related osteonecrosis of the jaw	PRISMA	12	NOS	observacional - estudos de caso-controle, estudos de coorte.
136	Demmer et al. (2013)	USA	Adults	CRP	PRISMA	20	Cochrane ROB	RCTs
137	Polyzos et al. (2010)	Greece	Adult females	Adverse Pregnancy Outcomes Preterm birth 37 w	NR	11	Cochrane ROB	ensaios randomizados controlados (RCT)
138	Martorano-Fernandes et al. (2020)	Brazil	Adults	Diabetes mellitus	PRISMA	3	Fowkes and Fulton checklist (1991)	observacional - estudos transversais e estudo de coorte
139	Peña et al. (2021)	Brazil	Adults	Human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) & Pulmonary tuberculosis	PRISMA	6	JBI criteria	estudos observacionais, incluindo caso-controle e de coorte e estudos transversais.

				coinfection vs. HIV-1 only				
140	Botelho et al. (2021)	Portugal	Adults	Circulating blood cells profiles White Blood Cells	PRISMA	30 CC	NOS	estudos observacionais (caso-controle, transversais) e intervencionistas (ensaios clínicos randomizados, [RCT] e ensaios clínicos controlados)
141	Roca-Millan et al. (2018)	Spain	Adults	Cardiovascular disease CRP	PRISMA	3	Critical Appraisal Skills Program CASPe (Spanish version) (16)	ensaios clínicos
142	Jensen et al. (2021)	Australia	Children	type 1 diabetes mellitus (T1DM)	PRISMA	18	JBI criteria	observacionais - estudos transversais.
143	Manrique-Corredor et al. (2019)	Spain	Adult females	Adverse Pregnancy Outcomes Preterm birth 37 w	PRISMA	20	Critical Appraisal Skills Program CASPe (Spanish version) & NOS	observacional - caso-controle e estudos de coorte prospectivos
144	Ungprasert et al. (2017)	USA	Adults	Psoriasis	NR	5	NOS	observacional - estudo caso-controle ou de coorte (prospectivo ou retrospectivo)
145	Liu et al. (2017)	China	Adult males	Erectile Dysfunction	PRISMA	5	NOS	observacional - caso-controle, estudo de coorte e estudo transversal, ensaio clínico randomizado (RCT) e controlado
146	Teeuw et al. (2010)	The Netherlands	Adults	Diabetes Mellitus Hba1c	NR	5	Dutch Cochrane Centre tool	RCTs e ensaios clínicos controlados
147	Farook et al. (2021)	Saudi Arabia	Adult males	Erectile Dysfunction	PRISMA	6	NOS	estudos controlados randomizados (RCT) e não randomizados
148	Wang et al. (2014)	China	Adults	Diabetes Mellitus Hba1c	PRISMA	10	Cochrane ROB	ensaio clínico randomizado (RCT)
149	Hu et al. (2021)	China	Adults	Alzheimer's Disease	NR	9	NOS	observacional - estudos caso-controle, estudos de coorte retrospectivos e prospectivo, estudo transversal.
150	Schwartz et al. (2018)	USA	Adults	Obstructive Sleep Apnea Treatment Epworth Sleepiness Scale	PRISMA	10	Cochrane ROB	RCTs.
151	Bahekar et al. (2007)	USA	Adults	Coronary heart disease	NR	5	US Preventive Services Task Force	observacional - estudos de caso controle, coorte prospectivos, estudos transversais.
152	Hsu et al. (2019)	USA	Adults	Diabetes Mellitus	PRISMA	12	NOS	observacional - estudos de coorte prospectivos
153	Fuggle et al. (2016)	United Kingdom	Adults	Rheumatoid Arthritis	NR	17	Downs and Black Checklist	ensaios clínicos não randomizados

154	Stöhr et al. (2021)	Germany	Adults	Diabetes mellitus	PRISMA	10	Quality In Prognosis Studies (QUIPS)	estudos observacionais (estudos de caso-controle, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, estudos transversais)
155	Ratz et al. (2015)	United Kingdom	Adults	Ankylosing spondylitis	PRISMA	6	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network methodology checklist [29]	observacional - estudos caso-controle
156	Wu et al. (2020)	China	Adults	Hemoglobin	NR	12	NOS	estudos observacionais (transversais);
157	Al-Jewair et al. (2015)	Saudi Arabia	Adults	Obstructive Sleep Apnea	PRISMA	6	NOS	observacional- casos-controle e transversais.
158	Chaffee et al. (2010)	USA	Adults	Obesity	NR	28	Developed by the authors	observacional - transversal.
159	da Silva et al. (2021)	Brazil	Adults	Obesity	PRISMA	19	NOS and Agency for Healthcare Research and Quality tool (20)	estudos observacionais (caso-controle, coortes, transversais), ensaios clínicos randomizados (RCT) ou não randomizados.
160	Larvin et al. (2021)	United Kingdom	Adults	Cardiovascular Disease	PRISMA	15	ROBINS-I	observacional - estudos de coorte longitudinais retrospectivos/prospectivos, ensaios clínicos controlados randomizados (RCT).
161	Nepomuceno et al. (2017)	Brazil	Adults	Serum lipid levels Total Cholesterol	PRISMA & MOOSE	17	NOS	observacional - estudos longitudinais e estudos transversais (estudos de coorte e caso-controle);
162	Qiao et al. (2020)	China	Adults	Rheumatoid Arthritis	PRISMA	11	Downs and Black Checklist	estudos observacionais (caso-controle)
163	Dicembrini et al. (2020)	Italy	Adults	type 1 diabetes mellitus (T1DM)	PRISMA	5	NOS	observacional - caso controle, estudos de coorte, estudos transversais.
164	Xiao et al. (2020)	China	Adults	Incidence and prognosis of cancer	PRISMA	23	NOS	observacional - coorte prospectivos ou retrospectivos.
165	Yang et al. (2018)	China	Adults	Peripheral artery disease	PRISMA	6	NOS	observacional - caso-controle, coorte, transversal.
166	Orlandi et al. (2014)	United Kingdom	Adults	Carotid Intima-Media Thickness	PRISMA	18	NOS	estudos observacionais e experimentais (caso-controle, estudos de coorte, transversais, ensaios controlados e ensaios clínicos randomizados (RCT)).
167	Zhang Y et al. (2021)	China	Adults	Inflammatory Bowel Disease	PRISMA	6	NOS	observacional - estudos de caso-controle ou coorte.
168	Zhang J et al. (2021)	China	Adults	Anti-rheumatic agents in Rheumatoid Arthritis	PRISMA	4	NOS & AHRQ List	observacional - caso-controle, estudos transversais, estudos longitudinais e ensaios clínicos randomizados (RCT).
169	Moliner-Sánchez et al. (2020)	Spain	Adults	Adverse Pregnancy Outcomes Preterm birth 37 w	PRISMA	11	NOS	observacional - estudos coorte

170	Baeza et al. (2020)	Brazil	Adults	type 2 diabetes mellitus (T2DM) Hba1c	PRISMA	9	Cochrane ROB	RCT
171	Rutter-Locher et al. (2017)	United Kingdom	Adults	Systemic Lupus Erythematosus	PRISMA	4	Downs and Black Checklist	observacional - estudos caso-controle
172	Chen et al. (2020)	China	Adults	Cancer Lung	NR	9	NOS	observacional - estudo caso-controle, estudo de coorte.
173	Koletsis et al. (2021)	Switzerland	Adults	Cardiovascular Disease	MOOSE	10	ROBINS-I	qualquer tipo de estudo observacional, ou seja, caso-controle, coorte retrospectiva, coorte prospectiva, transversal.
174	Ozturk et al. (2021)	Turkey	Adults	conventional gastric Helicobacter pylori eradication	PRISMA	6	Cochrane ROB	ensaios clínicos
175	Zhou et al. (2019)	China	Adult Males	Incident Erectile Dysfunction	PRISMA	5	NOS	observacional - estudos de caso-controle, de coorte ou transversais
176	Lv et al. (2020)	China	Adults	Macular degeneration	PRISMA	5	NOS and AHRQ	estudos observacionais, incluindo estudos de caso-controle, estudos de coorte e estudos transversais.
177	Xu et al. (2020)	China	Adults	Serum lipid levels Triglycerides	NR	29	NOS	observacional - caso-controle, transversais
178	Silva et al. (2021)	Portugal	Adults	Rheumatoid arthritis	PRISMA	7	Cochrane ROB	ensaios clínicos randomizados (RCT)
179	Calderaro et al. (2016)	Brazil	Adults	Rheumatoid Arthritis	NR	2	PEDro Scale	observacionais - estudos prospectivos
180	Ren et al. (2016)	China	Adults	Gastric helicobact pylori Eradication rate	Cochrane Handbook	6	Cochrane ROB	RCT
181	Zainal Abidin et al. (2021)	Malaysia	Children and adolescents	Diabetes mellitus	PRISMA	10	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)	observacional - estudos caso-controle
182	Hussain et al. (2021)	United Kingdom	Adults	Systemic Lupus Erythematosus	PRISMA	4	NOS	estudos observacionais (estudos de caso-controle, estudos de coorte, e estudos transversais) e estudos experimentais (ensaios controlados randomizados (RCT), ensaios clínicos controlados)
183	Mirzaei et al. (2021)	Iran	Adults	Hyperglycemia	PRISMA	19	NOS	observacional - estudos caso-controle, de coorte e transversais
184	Maarse et al. (2019)	The Netherlands	Adults	Sjogren's Syndrome	PRISMA	8	NOS	observacional - estudos caso-controle, estudos de coorte, estudos transversais, séries de casos e ensaios clínicos.
185	Souza et al. (2019)	Brazil	Adults	Metabolic Syndrome	PRISMA	5	NOS	observacional- caso controle, coorte e transversal.
186	Jalili et al. (2020)	Iran	Adults	Gastric helicobact pylori	PRISMA	10	STROBE	observacional - estudos caso-controle e transversais.
187	Silveira et al. (2020)	Brazil	Children, adolescents and adults	Attention-deficit hyperactivity disorder	PRISMA	7	Fowkes and Fulton checklist (1991)	estudos observacionais (transversais , de caso-controle ou de coorte)
188	Aminoshariae et al. (2020)	USA	Adults	Cardiovascular Disease (coronary artery disease & hypertension)	PRISMA	3	NOS	observacional - caso controle, estudos coorte

189	Aminoshariae et al. (2018)	USA	Adults	Cardiovascular Disease	PRISMA	4	The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias, the Oxford Systematic Review Appraisal Sheet, Critical Appraisal Skills Programme, and GRADE	observacional - estudos de coorte
190	Alvarenga et al. (2019)	Brazil	Adults	Cognitive impairment	PRISMA	9	Fowkes and Fulton checklist (1991)	estudos observacionais, (transversais, de coorte e prospectivo)
191	Araújo et al. (2020)	Brazil	Children and Adolescents	Asthma	MOOSE	6	NOS	observacionais - estudos de caso-controle, de coorte e transversais.
192	Hermont et al. (2014)	Brazil	Adults	Eating Disorders With and without Self-induced vomiting	PRISMA	9	NOS	estudos epidemiológicos, observacional (transversais, caso-controle, coorte e ensaios clínicos)
193	Lockhart et al. (2019)	USA	Adults	Before cardiac valve surgery All-cause mortality	PRISMA	4	NOS	observacional - estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados (RCT).
194	Wang et al. (2020)	China	Adults	Cognitive impairment	NR	26	NR	observacional - estudos caso-controle ou de coorte
195	Jiang et al. (2021)	China	Adults	Diabetes mellitus	PRISMA	9	NOS	observacional - estudos de coorte, retrospectivos ou prospectivos e ensaios clínicos randomizados (RCT).
196	Fang et al. (2018)	China	Adults	Dementia	Not reported	18	Downs and Black Checklist	observacional - estudos de coorte
197	Souto-Souza et al. (2020)	Brazil	Children and Adolescents	Attention Deficit Hyperactivity Disorder	MOOSE	17	JBI criteria	observacional - transversal
198	Rios-Osorio et al. (2020)	Colombia	Adults	type 2 diabetes mellitus (T2DM)	PRISMA	4	NOS	observacional - estudos longitudinais e transversais.
199	Blaizot et al. (2009)	France	Adults	Cardiovascular events	MOOSE	20	The Université Paul Sabatier18, Sign19,20 and Cho21 checklists	estudos observacionais (estudos de coorte, transversais e caso-controle)
200	Oh et al. (2018)	USA	Adults	Dementia	PRISMA	9	GRADE	observacional - estudos transversais
201	AlOtaibi et al. (2021)	Saudi Arabia	Children and Adolescents	Autism spectrum disorders	Not reported	5	NR	observacional - estudo de caso-controle.
202	Easwaran et al. (2021)	India	Children	Iron Deficiency Anaemia Hemoglobin	PRISMA	4	NOS	observacional - estudos transversais, caso-controle e de coorte
203	Ji et al. (2021)	China	Children	Iron Deficiency	Not Reported	7	NOS	observacional - caso-controle
204	Sun et al. (2021)	China	Adults	Schizophrenia	PRISMA	3	NOS	observacional - caso-controle, estudos transversais.
205	Drumond et al. (2021)	Brazil	Children	Attention deficit/hyperactivity disorder	MOOSE	6	JBI criteria	estudos observacionais (caso-controle, transversais e de coorte)

206	Le et al. (2021)	Australia	Adult females	Adverse Pregnancy Outcomes PTB <37 weeks	PRISMA	3	Cochrane Tool	ensaio clínico
207	Marzouk et al. (2021)	USA	Adults	Oral clefts	PRISMA	10	JBI criteria	observacional - coorte, caso-controle e estudos transversais
208	Del Rei Daltro Rosa et al. (2021)	Brazil	Adults	Rheumatoid Arthritis DAS28	PRISMA	5	Cochrane Tool & NOS	ensaios clínicos randomizados (RCT); observacional- estudos prospectivos
209	Porto et al. (2021)	Brazil	Adult females	Adverse Pregnancy Outcomes Low Birthweight	MOOSE	21	NOS	observacional - estudos de coorte e caso-controle
210	Orlandi et al. (2021)	United Kingdom	Healthy adults	Systemic marker hs-CRP	PRISMA	2	ROB-2	RCTs
211	Lapo et al. (2021)	Italy	Adults	Chronic kidney disease Stage 2	PRISMA	2	JBI criteria	RCTs, observacionais - estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, estudos caso-controle e estudos transversais
212	Andrade et al. (2021)	Hungary	Adults	type 2 diabetes mellitus (T2DM)	PRISMA	3	JBI criteria	observacionais - estudos de coorte, caso-controle, transversais, ensaios clínicos, ou séries de casos.
213	Gusman et al. (2018)	Brazil	Adults	Dementia	PRISMA	4	NOS	observacionais - estudos de caso-controle, transversais, de coorte, longitudinais.
214	Pi et al. (2020)	China	Children	Autism spectrum disorder	NA	8	NOS	observacional - estudo caso-controle
215	Zhang et al. (2020)	China	Children	Autism spectrum disorder	NA	9	NOS	observacional - estudo caso-controle
216	Hatipoğlu et al. (2022)	Turkey	Individuals	type 1 diabetes mellitus (T1DM)	PRISMA	32	JBI criteria	estudos observacionais (transversais, de caso-controle ou de coorte estudos)
217	Xi et al. (2017)	China	Indivudals	Chronic Kidney Disease	NA	10	NOS	observacional - estudo transversal e estudo de caso-controle.
218	Sharifi et al. (2021)	Iran	Children	Serum Ferritin Levels	PRISMA	5	NOS	observacional - caso-controle, coorte ou transversal.
219	Granja et al. (2022)	Brazil	Individuals	Autism spectrum disorder	PRISMA	15	JBI criteria	estudos observacionais (transversais, coorte e caso-controle)
220	Xu et al. (2018)	China	Individuals	Myocardial Infarction	PRISMA & MOOSE	22	NOS & AHRQ List	estudo observacional, incluindo transversal, caso-controle e coorte.
221	Zeng et al. (2020)	China	Individuals	Stroke	PRISMA	5	NOS	observacional - estudos transversais, caso-controle ou de coorte.
222	Hatipoğlu et al. (2020)	Turkey	Individuals	Asthma	PRISMA	11	JBI criteria	estudos transversais, estudos observacionais.
223	Arduino et al. (2022)	Italy	Adults	Herpes simplex virus type 1	PRISMA	12	NOS	apenas estudos observacionais, nomeadamente estudos de coorte, estudos de caso-controle e estudos transversais.
224	Lianhui et al. (2017)	China	Adults	Total Triglyceride	NA	5	GRADE	observacionais - estudos caso-controle e estudo de coorte
225	Shi et al. (2018)	China	Adult females	Breast cancer	NA	7	NOS	observacionais - estudo caso-controle, coorte .
226	Zeng et al. (2013)	China	Adults	Head and Neck Cancer	NA	9	NA	observacionais- estudos de caso-controle, coorte, e estudos transversais.

227	Zeng et al. (2021)	China	Adults	Dementia	PRISMA	9	NOS	observacionais - caso-controle, coorte e transversal.
228	Zeng et al. (2016)	China	Adults	Lung cancer	PRISMA	5	NA	observacional - estudos de coorte.
229	Sgolastra et al. (2013)	Italy	Females	Preeclampsia	PRISMA	15	NOS	observacionais - estudos de caso-controle, estudos de coorte.
230	Uppal et al. (2010)	USA	Females	Preterm Birth	NA	10	Cochrane Handbook	RCTs
231	Huang et al. (2014)	China	Females	Preeclampsia	MOOSE	11	MOOSE	observacionais - caso-controle ou de coorte prospectiva.
232	Liew et al. (2013)	USA	Adults	Diabetes Hba1c	NA	6	Self-made	ensaio clínico controlado randomizado (RCT)
233	Xuan et al. (2021)	China	Adults	Colorectal cancer	PRISMA	11	NOS	estudos observacionais, caso controle
234	Ren et al. (2016)	USA	Adults	Colorectal cancer	NA	5	NA	observacional - estudo caso-controle
235	Xu et al. (2019)	China	Adults	Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck	PRISMA	8	NOS	estudo observacional, incluindo transversal, caso-controle e coorte
236	Sun et al. (2014)	China	Adults	Diabetes Hba1c 3 months	Cochrane	6	Cochrane	ensaios clínicos randomizados (RCT)
237	George et al. (2011)	Australia	Females	Preterm Birth (<37 weeks)	NA	10	JBI criteria	todos os ensaios clínicos randomizados (RCT)
238	Michaud et al. (2017)	USA	Adults	Lung cancer	NA	5	NA	observacional - apenas estudos de caso-controle e de coorte
239	Zhong et al. (2020)	China	Adults	Systemic lupus erythematosus	PRISMA	5	AHRQ	observacional - caso-controle ou coorte
240	Le et al. (2022)	Australia	Females	Preterm Birth (<37 weeks)	PRISMA	11	Cochrane Collaboration's tool	ensaio clínico
241	Noites et al. (2022)	Portugal	Adults	Cardiovascular Disease cross-sectional studies	PRISMA	8	NHLB-NIH	observacionais - estudos de caso-controle, estudos de coorte, estudos transversais.
242	Ahmadinia et al. (2022)	Iran	Adults	type 2 diabetes mellitus (T2DM)	PRISMA	17	NOS	observacionais - caso-controle, coorte, transversais
243	Sgolastra et al. (2013)	Italy	Adults	type 2 diabetes mellitus (T2DM) Hba1c	PRISMA	6	CONSORT	ensaios clínicos randomizados (RCT)
244	Ye et al. (2016)	China	Adults	Oral Cancer	NA	11	NA	observacionais - caso-controle ou estudo de coorte
245	Polyzos et al. (2009)	Greece	Females	Preterm Birth (<37 weeks)	NA	8	NA	estudos controlados randomizados (RCT)
246	Wei BJ et al. (2013)	China	Females	Preeclampsia	NA	15	NOS	estudos observacionais de caso-controle e estudos de coorte.
247	Yao et al. (2014)	China	Adults	Oral Cancer	NA	5	Cochrane Handbook	observacionais - estudo de caso-controle, estudo de coorte.
248	Zhu et al. (2015)	China	Adults	Herpesviruses Epstein Barr Virus	PRISMA	10	NA	observacional - estudo caso controle
249	Ma et al. (2018)	China	Adults	Colorectal cancer	Not reported	6	NOS	observacional - estudos de caso-controle, estudos de coorte.
250	Li et al. (2017)	China	Adults	Herpesviruses Epstein Barr Virus	PRISMA	10	NOS	observacional - estudos caso-controle
251	Qin et al. (2021)	China	Adults	Myocardial infarction	NA	10	NOS	observacional - estudos de coorte
252	Zeng et al. (2012)	China	Adults	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	NA	14	NA	estudos observacionais (caso-controle, casos-controle e transversais)

253	Zhang et al. (2020)	China	Adults	Gastrointestinal cancer	PRISMA	17	NOS	observacional - estudos de coorte
254	Wang et al. (2014)	Taiwan	Adults	Diabetes Hba1c	Cochrane	3	Cochrane	ensaios clínicos randomizados (RCT)
255	Liu et al. (2018)	China	China	Depression	NA	6	NOS	observacional - estudos de caso-controle, estudos de coorte e estudos transversais
256	Rodrigues et al. (2022)	Brazil	Adults	Chronic kidney disease	PRISMA	13	JBI criteria	estudos observacionais (caso-controle ou transversais)
257	Chen et al. (2019)	China	Adults	Helicobacter pylori	PRISMA	13	NA	observacional - estudos caso-controle e estudos transversais
258	Liu et al. (2014)	China	Adults	Systemic Oxidative Stress total antioxidant capacity (TAOC)	NA	9	NOS	observacional - caso-controle, transversais e estudos de intervenção clínica
259	She et al. (2020)	China	Adults	Inflammatory Bowel Disease	MOOSE	5	NOS	observacional- caso-controle
260	Zeng et al. (2016)	China	Adults	Carotid Atherosclerosis	NA	15	NA	estudos observacionais (incluindo estudos de coorte, estudos de caso-controle e estudos transversais)
261	Gao (2017)	China	Adults	Epstein-Barr virus	NA	21	NA	observacional - estudo de caso-controle
262	Khodadadi et al. (2022)	Iran	Adults	Obstructive sleep apnea	NA	9	NOS	estudos observacionais
263	Foratori-Junior et al. (2022)	Brazil	Adults	Overweight	MOOSE	11	NOS	ensaios clínicos, estudos observacionais (estudos caso-controle, estudos transversais e longitudinais)
264	Zhang et al. (2021)	China	Adults	Systemic sclerosis	PRISMA	3	NOS	observacional - estudos caso-controle
265	Ma et al. (2020)	China	Adults	Esophageal cancer	NA	4	NOS	observacional - estudos de coorte
266	Sun et al. (2021)	China	Adults	rheumatoid arthritis	PRISMA	5	Cochrane Collaboration's tool	ensaios clínicos
267	Li et al. (2015)	China	Adults	Diabetes	Not reported	9	Cochrane Collaboration's tool	ensaios clínicos randomizados (RCT)
268	López-Valverde et al. (2022)	Spain	Adults	Gastric Infection	PRISMA	12	NOS	observacional - estudos de caso-controle, estudos de coorte e estudos transversais.
269	Wei X et al. (2019)	China	Adults	Oral Helicobacter pylori	PRISMA	11	Not reported	observacional - caso-controle, coorte, transversal.
270	Gao et al. (2021)	China	Adults	Coronary Heart Disease	PRISMA	4	NOS	observacional - estudos de coorte
271	Zheng et al. (2021)	China	Adults	Diabetes mellitus	PRISMA	27	NOS	estudos observacionais (coorte, caso-controle, transversal)
272	Guo et al. (2021)	China	Adults	Cognitive Impairment	Not reported	6	NOS	observacionais - estudos de caso-controle, coorte e transversais
273	Qiao et al. (2019)	China	Adults	Psoriasis	Not reported	6	NOS	estudos clínicos
274	Huang et al. (2021)	China	Adults	Rheumatoid arthritis	PRISMA	7	Cochrane Collaboration's tool	ensaio clínico randomizado (RCT)
275	Xu et al. (2021)	China	Adults	Osteoporosis	PRISMA	21	NOS	observacionais - caso-controle, coorte, transversais

276	Maulani et al. (2021)	Indonesia	Adults	Epstein-Barr virus	PRISMA	26	NOS	observacionais - caso-controlre ou estudos transversais
277	Leng et al. (2015)	China	Adults	Coronary Heart Disease	Not reported	18	Not reported	observacionais - caso-controlre, coorte prospectiva, coorte retrospectiva, transversal
278	Zhang et al. (2017)	China	Adults	Mortality in people with Chronic Kidney Disease	MOOSE	8	NOS	observacionais - estudos de coorte
279	Shao et al. (2018)	China	Adults	Breast Cancer Female	PRISMA	11	Not reported	observacionais - caso controlre, coorte
280	Shi et al. (2018)	China	Adults	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Not reported	8	NOS	observacionais - caso controlre, estudos transversais
281	Qiu et al. (2020)	China	Adults	Alzheimer's Disease	NA	4	NOS & AHRQ	observacionais - caso controlro, transversal e coorte
282	Xie et al. (2018)	China	Adults	Bladder Cancer	PRISMA	4	Not reported	observacionais - estudos de caso-controlre, coorte
283	Wu et al. (2022)	China	Adults	COPD	PRISMA	6	NOS	observacionais - caso-controlre, de coorte, transversal
284	Chen et al. (2018)	China	Adults	Dementia	PRISMA	11	NA	observacional - estudos de coorte
285	Sayeed et al. (2021)	India	Adults	Metabolic Syndrome	PRISMA	17	NOS	estudos observacionais de caso-controlre, estudos transversais, de coorte
286	França et al. (2019)	Brazil	Adults	Erythrocyte lineage Hemoglobin	PRISMA	9	NA	observacional - caso-controlre
287	Shi et al. (2016)	China	Adults	Myocardial Infarction	Not reported	15	NOS	observacional - caso-controlre
288	Wu et al. (2021)	Taiwan	Adults	Sjogren's syndrome	PRISMA	9	ROBINS-I tool	NR
289	Simpson et al. (2022)	United Kingdom	Adults	Diabetes	Not reported	20	Cochrane Collaboration's tool	RCT
290	Luo et al. (2021)	China	Adults	Blood Pressure	Not reported	2	Cochrane Collaboration's tool	RCTs
291	Irwindi et al. (2022)	UK	Adults	Neutrophils CD11b+	PRISMA	3	NOS, ROB2, ROBINS-I	observacional - ensaios caso-controlre, não randomizados e randomizados controlados (RCT)
292	Antonarakis et al. (2013)	USA	Children	Cleft Lip and/or Palate	PRISMA	8	Agbaje et al. [2012]	observacional - estudos transversais ou longitudinais
293	Grewcock et al. (2022)	UK	Children	Oral Clefts	PRISMA	5	NOS	NR

TABELA 2 | TABELA QUE CONTÉM OS DADOS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS EXCLUÍDAS

	Article	Guideline/ Guidance	Risk of Bias	Included studies	Protocol
1	(Elangovan, 2022)	NR	RoB	estudos observacionais (estudos transversais), relatos de caso	NR
2	(Al-Askar, 2022)	NR	NIH	estudos originais, observacionais - relatos de casos e séries de casos	NR

3	(Buiret et al., 2022)	PRISMA	ROBIN-I, RoB 2	estudo observacional retrospectivo (transversal e coorte), RCT	PROSPERO-CRD42020157450
4	(de Arruda et al., 2023)	PRISMA	JB	observacionais - séries de casos e relatos de casos	PROSPERO-CRD42021233237
5	(Oates et al., 2022)	NR	Cochrane Review	RCTs	NR
6	(Neupane et al., 2022)	PRISMA	SYRCLE's RoB, NHLBI	observacional (transversal, caso-controle, coorte prospectivo)	PROSPERO, CRD42021215524
7	(Maia et al., 2022)	PRISMA	Appraisal tool for Cross-Sectional Studies (AXIS)	observacional - transversal	CRD42018117902
8	(Maturana-Ramírez et al., 2022)	PRISMA, Cochrane Handbook	NR	ensaios clínicos e estudos clínicos, observacionais (caso-controle e de coorte)	PROSPERO-CRD42020207382
9	(Voina-Tonea et al., 2022)	PRISMA	STROBE	ensaios clínicos, observacionais - estudos prospectivos, estudos retrospectivos, séries de casos e relatos de casos.	NR
10	(Hilmanto et al., 2022)	PRISMA	JB	observacionais (caso-controle, coorte, transversais)	NR
11	(Tavares et al., 2022)	PRISMA	STROBE	ensaios clínicos randomizados (RCT), observacionais (coorte)	PROSPERO-CRD42020168324
12	(Torlińska-Walkowiak et al., 2021)	PRISMA	NOS, Cochrane	observacional (coorte)	PROSPERO-CRD42021250229
13	(Almoosawy et al., 2020)	PRISMA	NOS	observacional (caso controle, transversal)	NR
14	(Sadeghi et al., 2021)	PRISMA	NR	observacional (caso-controle)	NR
15	(Kevimy Agossa et al., 2021)	PRISMA	NR	estudo de intervenção ou observacional.	NR
16	(Mahdi et al., 2021)	PRISMA	NOS	NR	NR
17	(Difloe-Geisert et al., 2021)	PRISMA	NR	estudos clínicos randomizados controlados (RCT), estudos clínicos controlados, observacionais- séries de casos prospectivos ou retrospectivos.	NR
18	(Shuai et al., 2020)	PRISMA	NR	NR	NR
19	(Meurman & Bascones-Martinez, n.d.)	NR	NR	NR	NR
20	(Apessos et al., 2021)	PRISMA	RoB 2, ROBINS-I	ensaios clínicos controlados randomizados (RCT), observacionais (caso-controle, coorte, transversal)	PROSPERO - CRD42020158481
21	(Khadka et al., 2020)	PRISMA	NOS	observacionais - coortes, transversais	NR
22	(Jang et al., 2021)	PRISMA	Cochrane Collaboration	observacionais (estudos de caso-controle, estudos transversais, estudos de coorte retrospectivos e prospectivos), ensaios clínicos randomizados (RCT) ou não randomizados.	PROSPERO-CRD42021246545

23	(Thomson et al., 2020)	NR	NR	NR	NR
24	(Kelly et al., 2021)	PRISMA	NOS, ROBINS-I, ROB 2	ensaios clínicos, observacionais (coorte prospectivo, caso-controle e transversais)	PROSPERO-CRD42020180328
25	(Rajadurai et al., 2021)	PRISMA	GRADE	estudos clínicos randomizados e controlados (RCT)	PROSPERO-CRD42020202356
26	(Taylor et al., 2020)	PRISMA	A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2 (AMSTAR 2)	estudos clínicos randomizados (RCT) e observacional (estudos de coorte prospectivos).	PROSPERO-CRD42018087787
27	(Alvarenga et al., 2021)	PRISMA	GRADE	observacional (caso-controle, transversais e coorte)	PROSPERO-CRD42016038327
28	(Sadaf et al., 2021)	NR	RoB 2, ROBINS-I.	ensaio clínico randomizado (RCT), estudos não randomizados	NR
29	(Alvarenga et al., 2021)	PRISMA	NOS, GRADE	observacionais (transversais)	PROSPERO-CRD42019142267
30	(Hujoel et al., 2021)	NR	NR	NR	NR
31	(de Mello-Neto et al., 2021)	PRISMA	NR	observacionais (estudos transversais, caso controle, transversal), longitudinal.	PROSPERO-CRD42021254507
32	(Lanau et al., 2020)	PRISMA	NR	NR	NR
33	(Lecaplain et al., 2021)	PRISMA	CASP (Critical Appraisal Skills Program).	estudos clínicos, observacionais - estudos prospectivos e retrospectivos	NR
34	(Lafuente-Ibáñez de Mendoza et al., 2021)	PRISMA	NOS	estudos observacionais	NR
35	(Costa et al., 2021b)	PRISMA	SYRCLE	observacionais (caso controle e coorte)	PROSPERO-CRD42020173101
36	(Mizutani et al., 2021)	PRISMA	Cochrane	RCTs	NR
37	(Jakovljevic et al., 2021)	PRISMA	NOS	estudos observacionais, incluindo ensaios clínicos longitudinais, estudos de coorte, caso-controle e transversais	PROSPERO- CRD42-2191987
38	(Charlotte Höfer et al., 2021)	QUORUM e PRISMA	Cochrane	ensaios clínicos randomizados (RCT) ou estudos clínicos	PROSPERO- 160493
39	(Fageeh et al., 2021)	PRISMA	CASP	ensaios clínicos randomizado (RCT)	PROSPERO-CRD42020179309
40	(Al-Maweri et al., 2021)	PRISMA	NR	estudos observacionais - coorte, caso-controle	NR
41	(Casillas Santana et al., 2021)	PRISMA	JB1, NOS	observacional - estudo caso-controle e estudo de relato de caso	NR
42	(Muniz et al., 2021)	PRISMA	The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); NOS	observacional (transversal, caso-controle, coorte)	NR

43	(Contaldo et al., 2021)	PRISMA	ROBINS-I	ensaios clínicos randomizados controlados (RCT) e todos os estudos observacionais (estudos de coorte e caso-controle, transversais, séries de casos e relatos de caso)	PROSPERO-CRD42021261843
44	(Borsa et al., 2021)	PRISMA	NIH	estudos clínicos, longitudinais, observacionais (coorte ou caso-controle; retrospectivos e/ou prospectivos e estudos transversais)	PROSPERO-CRD42021270806.
45	(Théo Delbove et al., 2021)	PRISMA	Cochrane	observacionais - estudos retrospectivos e prospectivos (incluindo ensaios clínicos randomizados – RCT)	PROSPERO-CRD42017075376
46	(Lembo et al., 2021)	PRISMA	NOS	ensaios clínicos randomizados (RCT), observacionais (estudos de coorte, caso-controle, longitudinais e epidemiológicos)	NR
47	(Plemmenos et al., 2021)	NR	NR	NR	NR
48	(Shelswell, 2021)	NR	Colaboração Cochrane.	ensaios clínicos randomizados e controlados (RCT)	NR
49	(Bhola & Geddis-Regan, 2021)	PRISMA	GRADE	NR	NR
50	(Corbella et al., 2021)	PRISMA	Cochrane	ensaios clínicos controlados randomizados (RCT)	PROSPERO-CRD42018088683
51	(Cuevas-Gonzalez et al., 2021)	PRISMA	JBIC	observacionais - séries de casos, estudos retrospectivos ou prospectivos.	PROSPERO-CRD42021262650
52	(Zupo et al., 2021)	PRISMA	NIH	estudos observacionais e intervencionais	PROSPERO-CRD42021256386
53	(Algra et al., 2021)	PRISMA	NOS	NR	NR
54	(Nascimento et al., 2021)	PRISMA	NR	NR	PROSPERO-CRD42020225909
55	(Nijakowski et al., 2021)	PRISMA	NHLBI- NIH	RCT	NR
56	(Macnamara et al., 2021)	PRISMA	Cochrane	observacional (caso-controle)	PROSPERO-CRD42020187663
57	(Elwishahy et al., 2021)	PRISMA	NR	observacionais (estudos de coorte prospectivos e casos-controle)	NR
58	(Reitano et al., 2021)	PRISMA	NOS	NR	NR
59	(Guerrero-Gironés et al., 2021)	PRISMA	STROBE	observacionais (estudos caso-controle e transversais)	PROSPERO-CRD42021243260
60	(Parra-Torres et al., 2021)	PRISMA	SYRCLE e NOS	NR	NR

61	(Contaldo, Santoro, et al., 2021)	PRISMA	ROBIN-I	ensaios clínicos randomizados controlados (RCT) e todos os estudos observacionais (estudos de coorte e caso-controle, transversais, séries de casos e relatos de caso únicos)	PROSPERO-CRD42021224207
62	(Elwishahy et al., 2021b)	PRISMA	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)	caso- controle	NR
63	(Raju et al., 2021)	PRISMA	CASP, Center for Evidence-Based Medicine (OCEBM)	observacionais (transversais e de coorte)	NR
64	(Mester et al., 2021)	PRISMA	Grupo CLARITY	observacionais (caso-controle)	PROSPERO-CRD42021246930
65	(Chu et al., 2020)	NR	NOS	observacional (caso-controle)	NR
66	(Santoso et al., 2021)	PRISMA	NOS	observacional (transversal, caso-controle ou coorte)	PROSPERO-CRD42021243292
67	(Thomas & Blake, 2021)	NR	NOS	observacional (estudos de caso-controle)	NR
68	(Elyassi Gorji et al., 2021)	PRISMA	NOS	observacionais (caso controle e estudos coorte)	NR
69	(Zhang et al., 2021)	NR	NR	NR	NR
70	(Shahid et al., 2022)	PRISMA	NR	observacionais (caso-controle, coortes, transversais), ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
71	(Baniulyte et al., 2021)	PRISMA	STROBE	observacionais	NR
72	(Wu et al., 2021)	NR	NOS	observacionais (caso-controle, estudo transversal prospectivo)	NR
73	(Aloutaibi et al., 2021)	PRISMA	ROBINS-I	estudos observacionais, (incluindo coorte retrospectiva, prospectiva, caso-controle e estudos transversais)	NR
74	(Alonso et al., 2022)	PRISMA	NOS	observacionais (estudos caso-controle e estudos transversais)	PROSPERO-CRD42021244289
75	(Corridore et al., 2020)	PRISMA	NR	NR	NR
76	(Carvalho et al., 2020)	NR	NR	RCT, observacional (coorte, transversal)	NR
77	(Manchery et al., 2019)	PRISMA	NOS	NR	NR
78	(Angst et al., 2020)	NR	NR	NR	NR
79	(Vandeplas et al., 2020)	PRISMA	Cochrane	observacionais (coorte, transversal)	Prospective Register of Systematic Reviews-CRD42018102034).
80	(Lechien et al., 2020)	PRISMA	CLARITY	RCT e não randomizados	NR
81	(Cagetti et al., 2020)	PRISMA	NHLBI	estudos clínicos randomizados e controlados (RCT), observacionais (estudos transversais).	PROSPERO- 150613

82	(Castrillón et al., 2020)	PRISMA	NR	NR	NR
83	(Moosazadeh et al., 2020)	NR	NOS	observacionais (estudos caso-controle e transversais)	NR
84	(Indrastiti et al., 2020)	NR	NR	observacionais (estudo de coorte, estudo transversal, estudo caso-controle), ensaio clínico randomizado (RCT), estudo retrospectivo e prospectivo	NR
85	(Coffey et al., 2020)	PRISMA	Colaboração Cochrane	observacionais (estudos de caso-controle ou coorte ou transversal)	NR
86	(Lechien et al., 2020)	PRISMA	CLARTY	NR	NR
87	(Siddiqi et al., 2020)	PRISMA	The Joanna Briggs Institute (JBI)	observacional (transversal)	PROSPERO-CRD42020151143.
88	(Nguyen et al., 2020)	NR	NHLBI, NHI	observacional (transversal, caso-controle, coorte), ensaios clínicos	NR
89	(Lam et al., 2020)	MOOSE	ROBINS-I	observacional (caso-controle)	PROSPERO-CRD42018096508
90	(Mester et al., 2020)	PRISMA	NR	observacional (estudos prospectivos, retrospectivos, transversais, de coorte, de caso-controle) e de intervenção	NR
91	(Venkatasalu et al., 2020)	PRISMA	Joanna Briggs Institute (JBI)	NR	NR
92	(Pandey et al., 2020)	PRISMA	Scottish intercollegiate guidelines	observational studies (transversal, coorte, ou caso-controle)	NR
93	(Rohini Govindasamy et al., 2020)	NR	Cochrane	RCT	NR
94	(Pérez-Losada et al., 2020)	PRISMA	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM)	observacionais (estudos transversais)	NR
95	(Orlandini et al., 2020)	PRISMA	Ferramenta MASTARI	estudos observacionais (transversais)	PROSPERO-CRD42019124191
96	(Nagendrababu et al., 2019)	PRISMA	Ferramenta AMSTAR	observacionais (transversal, caso-controle), ensaio clínico não randomizado.	PROSPERO-CRD42019141684
97	(Borra et al., 2020)	PRISMA	GRADE	RCT, estudos observacionais (coorte, caso-controle)	NR
98	(Jakovljevic & Duncan, 2020)	PRISMA	AMSTAR	observacional (caso-controle, transversal), longitudinal	PROSPERO-CRD42019141684
99	(da Costa Lopes et al., 2019)	PRISMA STATEMENT	Qu-ATEBS tool.	observacional (caso-controle, transversal)	PROSPERO-CRD42016043324
100	(Pulikkotil et al., 2020)	PRISMA	NOS	observacional	NR
101	(Schmidlin et al., 2020)	Cochrane e PRISMA	NOS	observacionais (caso controle, coorte)	PROSPERO- 169878

102	(Danila Lorena Nunes-dos-Santos et al., 2019)	PRISMA	NOS	observacional (transversais, caso-controlo, ou coorte)	NR
103	(Ayilavarapu, 2020)	NR	NOS	NR	NR
104	(Moosavi & Barati, 2018)	NR	NR	NR	NR
105	(Suresh Unniachan et al., 2020)	NR	NR	NR	NR
106	(Kelly & El Karim, 2020)	NR	NOS	Randomized controlled trials (RCT), observacionais (transversais, caso-controlo, coorte)	NR
107	(Kim & Kim, 2020)	PRISMA	ROBINS-I tool	NR	NR
108	(Konopka & Zakrzewska, 2020)	PRISMA	NR	observacionais (coorte), RCT	NR
109	(Jakovljevic et al., 2020)	PRISMA	AMSTAR 2	observacionais (caso controlo, transversal, longitudinal coorte)	PROSPERO-CRD42020185753
110	(Dreweck et al., 2020)	PRISMA	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	observacionais (caso controlo)	PROSPERO-CRD42018103023.
111	(Froum et al., 2020)	NR	NR	NR	NR
112	(Samborska-Mazur et al., 2020)	NR	NR	NR	NR
113	(Zamri & de Vries, 2020)	PRISMA	NR	observacionais (coorte), relatos de caso, randomized controlled trials (RCT), longitudinal	NR
114	(Machado et al., 2020)	PRISMA	SORT, RoB2, ROBINS-I, Newcastle-Ottawa Scale (NOS).	observacionais (caso-controlo), estudos de intervenção	NR
115	(Lafuente Ibáñez de Mendoza et al., 2019)	PRISMA	GRADE	NR	NR
116	(Colonia-García et al., 2020)	PRISMA	STROBE	observacional - transversal	PROSPERO-74314.
117	(Saravi et al., 2020)	PRISMA	SYRCLE's	NR	PROSPERO-CRD42020178423
118	(Brum et al., 2020)	PRISMA	Fowkes and Fulton	observacional (transversal, longitudinal)	PROSPERO - CRD42018101943
119	(Kruse et al., 2020)	NR	Cochrane Germany or Schmucker et al.	estudos clínicos randomizados (RCT), estudo longitudinal	PROSPERO-CRD42017072234
120	(Koidou et al., 2019)	PRISMA	Cochrane Collaboration tool	ensaios clínicos randomizados (RCT), estudos coorte prospetivos	PROSPERO-CRD42018115794.
121	(Né et al., 2020)	PRISMA	Cochrane Collaboration's tool	RCT	PROSPERO-CRD42017076674
122	(Cotti et al., 2019)	Rand Scheme	NR	NR	NR
123	(Koidou et al., 2020)	PRISMA	NR	RCTs	PROSPERO-CRD42020159098
124	(O'Connor et al., 2019)	PRISMA	GRADE	NR	PROSPERO-CRD42017065022
125	(Decker et al., 2020)	PRISMA	NOS	observacional (transversal, caso-controlo)	PROSPERO-CRD42018081541
126	(Márquez-Arrico et al., 2020)	PRISMA	Critical Appraisal Skills Program (CASP)	observacional (caso-controlo ou coorte)	NR

127	(Gianna Maria Nardi et al., 2020)	PRISMA	NR	NR	NR
128	(Bogdan et al., 2020)	PRISMA	NR	observacionais (coorte, transversal), RCT.	NR
129	(Dioguardi et al., 2020)	NR	NR	NR	NR
130	(Chinnasamy & Moodie, 2020)	PRISMA	The Cochrane collaboration	observacional (transversal)	NR
131	(Willeit et al., 2020)	PRISMA	NR	NR	NR
132	(Alotaibi et al., 2020)	PRISMA	NR	observacional (transversal)	NR
133	(Fagundes et al., 2020)	PRISMA	Fowkes and Fulton	observacional (coorte, caso-controle, transversal)	PROSPERO-CRD42017055175.
134	(Kapferer-Seebacher et al., 2020)	PRISMA	NHBLI; JBI	ensaios clínicos, observacionais (estudos de caso-controle, estudos transversais, estudos de coorte), séries de casos e relatos de casos	NR
135	(Pandey et al., 2021)	PRISMA	Scottish intercollegiate guidelines	observacional (transversal, coorte, caso-controle)	NR
136	(Li et al., 2020)	NR	NR	observacional (coorte, caso controle)	NR
137	("Abstracts," 2020)	PRISMA	Cochrane Collaboration; NOS	estudo não-randomizado; observacional (coorte)	PROSPERO: CRD42019131800
138	(Santos et al., 2020)	NR	GRADE	NR	CRD42018103359
139	(Brignardello-Petersen, 2020)	NR	NR	observacional (transversal e caso controle)	NR
140	(Ata-Ali et al., 2020)	PRISMA	The Cochrane Collaboration tool	estudo controlado randomizado (RCTs)	NR
141	(Liu et al., 2020)	PRISMA and MOOSE	NOS	observacional (caso-controle, transversal)	NR
142	(Wang et al., 2019b)	PRISMA	Newcastle-Ottawa Quality assessment scale (NOS)	observacional (transversal, longitudinal)	NR
143	(Pawlaczyk-Kamińska et al., 2019)	PRISMA	Cochrane Collaboration's tools	observacional (caso-controle)	NR
144	(Rosten et al., 2019)	NR	NR	NR	NR
145	(Ward et al., 2019)	PRISMA	Oxford Critical Appraisal Skills Programme (CASP)	observacional (coorte)	PROSPERO-CRD42018089880
146	(Lauritano et al., 2019)	PRISMA	NOS	observacional (coorte, transversal)	NR
147	(Hakeem et al., 2019)	PRISMA e MOOSE	NOS	observacional - longitudinal	PROSPERO-CRD42018094004
148	(Nangle et al., 2019)	PRISMA	NR	NR	NR
149	(Wallace et al., 2019)	NR	NR	NR	NR
150	(Fiorillo et al., 2019)	PRISMA	Cochrane Collaboration's	NR	PROSPERO- 145886, 04/08/2019
151	(Nascimento et al., 2019)	PRISMA	The checklist of Fowkes and Fulton	observacional - coorte, transversal	PROSPERO-CRD42017056276
152	(AlShamlan et al., 2019)	PRISMA	NR	observacional - coorte e transversal	NR
153	(Salhi et al., 2018)	PRISMA	AMSTAR	ensaios clínicos randomizados (RCT), observacional (caso-controle).	NR

154	(Lajolo et al., 2019)	PRISMA	NR	relatos de casos, observacionais (estudos transversais, de coorte, caso-controle)	NR
155	(Liu et al., 2019)	PRISMA	Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
156	(Natto & Hameedaldain, 2019)	PRISMA	AMSTAR scale, OQAQ	NR	PROSPERO-CRD42018102208
157	(Nanayakkara & Zhou, 2019)	PRISMA	SORT	observacional (coorte)	NR
158	(Hu et al., 2019)	PRISMA	Cochrane handbook	ensaios clínicos randomizados (RCT).	NR
159	(Osorio Parra et al., 2018)	PRISMA	SYRCLE	NR	PROSPERO- 84111
160	(Benrachadi et al., 2019)	PRISMA	Cochrane RoB tool.	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
161	(Lima et al., 2019)	PRISMA	MINORS	NR	PROSPERO-CRD42018087227
162	(Alebel et al., 2019)	PRISMA	NOS	observacional - transversal, caso-controle, coorte.	PROSPERO-CRD42017073403
163	(Deschamps-Lenhardt et al., 2018)	PRISMA	NOS	observacional - coorte, caso-controle, ou transversal.	NR
164	(Kaschwich et al., 2019)	PRISMA	NOS	observacional (caso-controle)	NR
165	(Voinescu et al., 2019)	PRISMA	NR	estudos clínicos randomizados e controlados (RCT), observacionais (estudos de coorte, transversais, caso-controle)	NR
166	(Wen et al., 2019)	NR	NR	estudos observacionais e clínicos	NR
167	(Fakheran et al., 2019)	PRISMA	ferramenta Cochrane	NR	PROSPERO- 62369
168	(Tada & Miura, 2019)	PRISMA	Critical Appraisal Skills Program guideline (CASP), GRADE	observacional (transversal, caso-controle, coorte), ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
169	(Kriauciunas et al., 2019)	PRISMA	NR	NR	NR
170	(Glurich & Acharya, 2019)	NR	AMSTAR	NR	NR
171	(Segura-Egea et al., 2019)	NR	NR	NR	NR
172	(Wang et al., 2019)	NR	NR	NR	NR
173	(Buwembo et al., 2019)	PRISMA	Downs e Black	ensaios clínicos controlados não randomizados	NR
174	(Tanaka et al., 2019)	PRISMA	NOS	observacional (coorte, caso-controle, ou transversal)	NR
175	(Cotti et al., 2019)	Rand Scheme	NR	NR	NR
176	(Aljudaibi & Duane, 2019)	NR	Cochrane tool, ROBINS-I	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
177	(Meza Mauricio et al., 2019)	NR	AMSTAR 2	NR	NR
178	(Mushtaq et al., 2019)	NR	NR	observacional (caso-controle, coorte)	NR

179	(Bett et al., 2019)	PRISMA	Joanna Briggs Institute's Critical Appraisal Checklist (JBI)	observacional	PROSPERO-CRD42018088806.
180	(AlSaleem et al., 2019)	NR	NR	NR	NR
181	(Castilho et al., 2019)	PRISMA	NR	observacionais (estudos clínicos transversais e longitudinais)	NR
182	(Ungprasert et al., 2019)	NR	NR	observacionais (caso-controle, coorte)	NR
183	(Fu et al., 2019)	MOOSE	NOS	observational - transversal, coorte, caso-controle.	NR
184	(McGoldrick et al., 2019)	PRISMA	Cochrane Risk of Bias Tool ; Downs and Black	observacionais (caso controle, coorte, ensaios clínicos randomizados(RCT) e não randomizados	NR
185	(Kellesarian et al., 2018)	PRISMA	Critical Appraisal Skills Program (CASP)	observacionais	NR
186	(Acharya et al., 2018)	PRISMA	Mixed Method Appraisal Tool (MMAT)	observacionais (transversal)	NR
187	(El Howati & Tappuni, 2018)	PRISMA	Joanna Briggs Institute (JBI)	observacionais (coorte, transversal, caso controle)	NR
188	(Pillai et al., 2018)	Cochrane ; PRISMA	NR	observacional (transversal, caso-controle, e coorte)	NR
189	(Poudel et al., 2018)	PRISMA	Joanna Briggs Institute (JBI)	observacionais (transversais)	NR
190	(Delwel et al., 2017)	PRISMA	NOS	ensaios clínicos randomizados (RCT), observacional (coorte, caso-controle, transversal)-	NR
191	(Scalioni et al., 2018)	PRISMA	Fowkes and Fulton	observacionais (caso-controle)	International Prospective Register of Systematic Reviews - CRD42015025490.
192	(Varela-López et al., 2018)	Cochrane	NR	observacionais (transversal, coorte, caso-controle)	NR
193	(Kellesarian et al., 2016)	PRISMA	the Critical Appraisal Skills Program (CASP)	observacional (transversal), ensaio clínicos controlados randomizados (RCT)	NR
194	(Najeeb et al., 2018)	PRISMA	CONSORT	RCTs	NR
195	(Palla et al., 2017)	PRISMA	NR	NR	PROSPERO-CRD42016037998
196	(Alakhali et al., 2018)	PRISMA	STROBE	todos observacionais (estudos transversais, caso-controle, estudos de coorte e relatos de caso)	NR
197	(Liu et al., 2018)	NR	Cochrane assessment tool, NOS	observacional (caso controle)	NR
198	(Pinto et al., 2018)	PRISMA	NOS	observacionais (estudos transversais, estudos caso-controle, estudos de coorte), ensaios clínicos randomizados (RCT) e estudo de série de casos	NR

199	(Almeida et al., 2018)	PRISMA	NR	estudos observacionais	NR
200	(Butala & Palomo, 2018)	NR	Fowkes and Fulton	NR	NR
201	(Rangel-Rincón et al., 2018)	PRISMA	AMSTAR tool, Cochrane's risk of bias tool, Dutch Cochrane Collaboration, Joanna Briggs Quality Assessment tool (JBI)	ensaios clínicos randomizados (RCT)	PROSPERO-CRD42016051510
202	(Khan et al., 2018)	PRISMA	NOS	observacionais (estudos transversais, estudos de coorte e estudos de caso-controle)	PROSPERO-CRD42016046507
203	(Perić et al., 2018)	PRISMA	NOS	ensaios clínicos randomizados (RCT), estudos observacionais (séries de casos, estudos de coorte e estudos transversais)	PROSPERO-CRD42017064420
204	(Graziani et al., 2017)	PRISMA	NOS	observacionais (coorte, caso-controle)	NR
205	(de Morais et al., 2018b)	PRISMA	QUADAS-2	NR	NR
206	(Mergoni et al., 2018)	NR	Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist (JBI)	estudos observacionais (estudos de coorte, estudos caso-controle e estudos transversais); estudos experimentais (ensaios clínicos não randomizados, ensaios clínicos randomizados controlados (RCT))	PROSPERO-CRD42017053037
207	(da Silva et al., 2018)	PRISMA	MINORS; Cochrane Collaboration	ensaios clínicos randomizados (RCT) e não randomizados.	NR
208	(Koka & Gupta, 2018)	PRISMA	NOS	NR	NR
209	(Mishra et al., 2018)	NR	NR	NR	NR
210	(Mashhadiabbas et al., 2018)	NR	NR	observacionais (caso-controle ou coorte)	NR
211	(Martins et al., 2018)	PRISMA	Cochrane	RCTs	NR
212	(Suvan et al., 2018)	PRISMA	AMSTAR	observacional (transversal)	NR
213	(Madianos & Koromantzos, 2017)	NR	AMSTAR	RCTs	NR
214	(Martynowicz et al., 2018)	NR	NR	NR	NR
215	(Kotsakis et al., 2018)	PRISMA	Cochrane Handbook of Systematic Reviews	NR	NR
216	(Hashemi et al., 2018)	NR	NR	NR	NR
217	(Sun et al., 2018)	NR	NR	NR	NR
218	(Papi et al., 2018)	PRISMA	NOS	observacionais (estudos de coorte, estudos de caso-controle, transversais e séries de casos)	NR
219	(Mac Giolla Phadraig et al., 2018)	PRISMA	NR	NR	NR

220	(Ungprasert et al., 2018)	NR	NR	observacionais (estudos de caso-controle ou coorte)	NR
221	(Romina Brignardello-Petersen, 2018)	NR	NR	NR	NR
222	(Carrizales-Sepúlveda et al., 2018)	NR	NR	NR	NR
223	(Smirani et al., 2018)	PRISMA	NOS	ensaios clínicos randomizados (RCT), observacionais (estudos transversais, estudos de caso-controle, ou estudos de coorte)	NR
224	(Delwel et al., 2017a)	NR	NOS	observacionais (transversal, caso controle, coorte)	NR
225	(da Silva et al., 2016)	PRISMA	NOS	estudos observacionais (transversais ou longitudinais)	PROSPERO-CRD42015029440
226	(Chapple et al., 2017)	NR	NR	NR	NR
227	(González Navarro et al., 2017)	NR	NR	NR	NR
228	(Foley et al., 2017)	NR	NR	observacional (estudo transversal, estudo caso-controle)	NR
229	(Mauri-Obradors et al., 2017)	PRISMA	OCEBM	observacionais (estudos longitudinais, estudos transversais)	NR
230	(Pedrosa et al., 2017)	PRISMA	NR	ensaios clínicos	NR
231	(Kapferer-Seebacher et al., 2017)	PRISMA	the National Heart, Blood, and Lung Institute (NHBLI); the Joanna Briggs Institute (JBI)	ensaios clínicos, observacionais (estudos de caso-controle, estudos transversais, estudos de coorte, séries de casos e relatos de casos)	PROSPERO-CRD42017056889.
232	(Kothari et al., 2017)	PRISMA	NR	estudos observacionais (estudos estudos de caso-controle)	NR
233	(Kellesarian et al., 2017)	PRISMA	Critical Appraisal Skills Program Cohort Study Checklist (CASP)	observacionais (estudos de caso-controle; estudos prospectivos e retrospectivos); estudos clínicos.	NR
234	(Hirsch et al., 2017)	PRISMA	GRADE; Cochrane Reviewers' Handbook	observacionais (transversal)	NR
235	(Abduljabbar et al., 2016)	PRISMA	Modified Jadad quality scale	ensaios clínicos randomizados (RCTs)	NR
236	(Al-Hamoudi, 2017)	PRISMA	Modified Jadad quality scale	ensaios clínicos randomizados (RCTs)	NR
237	(Li et al., 2017)	PRISMA	Cochrane	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
238	(Goyal et al., 2017)	PRISMA	NR	observacional (estudos de caso-controle ou coorte ou transversal)	NR

239	(Martinez-Herrera et al., 2017)	NR	NR	ensaios clínicos controlados (RCT) e estudos observacionais (estudos de coorte e caso-controle)	NR
240	(Berlin-Broner et al., 2016)	PRISMA	NOS, GRADE	observacional (estudos caso-controle, estudos transversais e estudos de coorte)	NR
241	(Penoni et al., 2017)	PRISMA	Fowkes and Fulton's	observacional (transversal, longitudinal)	PROSPERO-CRD42015026118.
242	(Hasuike et al., 2017)	PRISMA	AMSTAR	ensaios clínicos randomizados (RCT)	PROSPERO-CRD42015023470
243	(Cotti et al., 2017)	NR	NR	NR	NR
244	(Cheraghi & Doosti-Irani, 2017)	NR	NR	observacional - coorte, caso-controle, ensaio clínico randomizado (RCT) e estudo transversal	NR
245	(Kellesarian, Malmstrom, et al., 2016)	PRISMA	Critical Appraisal Skills Program (CASP)	estudos clínicos, séries de casos- observacionais	NR
246	(Bender et al., 2017)	NR	NR	NR	NR
247	(Bacevic et al., 2017)	PRISMA	SYRCLE's	NR	NR
248	(Tonsekar et al., 2017)	PRISMA	NOS	NR	NR
249	(Tettamanti, 2017)	NR	NR	NR	NR
250	Qiu et al., 2016	PRISMA	NOS	NR	NR
251	(Baghaie et al., 2017)	MOOSE, PRISMA	NOS	observacionais (transversal, coorte)	PROSPERO-CRD42015029874
252	(Aminoshariae et al., 2017)	PRISMA	Cochrane Collaboration's tool	ensaios clínicos, observacionais (estudos de caso-controle, estudos transversais ou estudos de coorte)	PROSPERO-CRD42016042711
253	(Tada & Miura, 2017)	NR	Critical Appraisal Skills Programme (CASP)	observacional (transversal, coorte)	NR
254	(Gilheaney et al., 2017)	PRISMA and MOOSE	the Down's and Black tool, the Joanna Briggs Institute (JBI) and Boyle critical appraisal checklists	observacional (caso-controle)	PROSPERO - CRD42016033528
255	(Abu-Ashour et al., 2017)	PRISMA and MOOSE	NOS	observacional (coorte ou caso-controle)	NR
256	(Kaye, 2017)	NR	NR	NR	NR
257	(Bracci, 2017)	NR	NR	NR	NR
258	(Siegel et al., 2016)	NR	the Cochrane Handbook	NR	NR
259	(Molina-Garcia et al., 2016)	PRISMA	NR	observacional - caso-controle	NR
260	(Figueiredo et al., 2015)	NR	NR	NR	NR
261	(Diéguez-Pérez et al., 2016)	PRISMA	NOS	NR	NR
262	(Wu et al., 2016)	NR	NR	observacional (transversal, longitudinal)	NR
263	(Varela-López et al., 2016)	Cochrane guidelines	NR	ensaios clínicos randomizados (RCT), observacionais - estudos de coorte, caso-controle e transversais	NR

264	(Almeida et al., 2016)	PRISMA checklist.	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	observacionais (estudos de coorte, caso-controle e transversais)	PROSPERO-CRD42015019921
265	(Silva et al., 2016)	PRISMA	NR	observacionais - relatos de casos	NR
266	(Javed et al., 2016)	PRISMA	NR	NR	NR
267	(Okuno et al., 2016)	NR	the QUADAS-2 tool	NR	NR
268	(Wu et al., 2016)	NR	NR	NR	NR
269	(Nascimento et al., 2015)	NR	the Downs and Black scale	NR	NR
270	(Rodríguez-Medina et al., 2016)	NR	NR	ensaios clínicos randomizados (RCTs)	NR
271	(Javed & Warnakulasuriya, 2016)	PRISMA	NR	estudos prospectivos e retrospectivos-observacionais	NR
272	(Akram et al., 2016)	PRISMA	the Consolidated Standards of Reporting Trials statement (CONSORT)	ensaios clínicos randomizados (RCT) e não randomizados.	PROSPERO-CRD42016043715
273	(Annibali et al., 2016)	Cochrane	the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)	ensaios clínicos randomizados(RCTs), observacional (coorte, séries de casos)	NR
274	(Khalighinejad et al., 2016)	PRISMA	The AMSTAR checklist, the Oxford Systematic Review Appraisal Sheet , Critical Appraisal Skills Programme (CASP), the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system for grading evidence (GRADE)	ensaios clínicos, observacional (caso-controle, transversal, ou coorte)	PROSPERO-CRD42016034111
275	(Botero et al., 2016)	PRISMA	Cochrane risk of bias tool, JADAD, AMSTAR tool.	RCT	PROSPERO-CRD42015024551
276	(Jiang & Xiong, 2016)	PRISMA	NOS	observacional (transversal, caso-controle)	NR
277	(Teshome & Yitayeh, 2016)	NR	National institute of health (NIH)	observacional (caso-controle)	NR
278	(Silvestre et al., 2016)	NR	NR	ensaio clínicos	NR
279	(Mulimani et al., 2016)	NR	Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions	ensaios clínicos randomizados (RCTs)	NR
280	(Rovai et al., 2016)	PRISMA, the Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions.	Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias	ensaios clínicos randomizados (RCT)	PROSPERO-CRD42016032831
281	(Grellmann et al., 2016)	Cochrane Handbook; PRISMA	Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions	RCTs.	PROSPERO-CRD42013006539
282	(Carvalho et al., 2016)	PRISMA	Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR

283	(Perez-Losada et al., 2016)	NR	Escala de Jadad	NR	NR
284	(Cagnani et al., 2016)	Centre for Reviews and Dissemination	NR	ensaios clínicos randomizados (RCT), observacional (caso controle, coorte, transversal)	NR
285	(Fuggle et al., 2016)	NR	NR	NR	NR
286	(López-Pintor et al., 2016)	PRISMA	The Joanna Briggs Institute Prevalence Critical Appraisal Tool	observacionais (transversal)	NR
287	(Faggion et al., 2016)	PRISMA	AMSTAR and OQAQ	RCTs	NR
288	(Chrcanovic et al., 2016)	PRISMA	The Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	ensaios clínicos randomizados (RCT), observacional	NR
289	(Shen et al., 2015)	NR	NR	observacionais (coorte, caso-controle, transversal)	NR
290	(Ashley et al., 2015)	NR	NOS	observacionais (transversal ou coorte)	NR
291	(Ismail et al., 2015)	NR	NR	observacionais (Caso controle)	NR
292	(Dai et al., 2015)	NR	NR	NR	NR
293	(Moazzam et al., 2015)	AMSTAR	NR	NR	NR
294	(Grønkjær, 2015)	PRISMA	The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), the Research Triangle Institute International (RTI)	observacionais (coorte ou transversal)	NR
295	(El-Rabbany et al., 2015)	NR	The Cochrane risk of bias tool	RCTs	NR
296	(Keller et al., 2015)	NR	NR	observacional (coorte), ensaios clínicos	NR
297	(Mendes et al., 2015)	Cochrane Collaboration, PRISMA	the Newcastle –Ottawa quality (NOS), the Downs and Black checklist	não randomizados, observacional (caso-controle)	NR
298	(López et al., 2014)	PRISMA	the Cochrane Collaboration’s Tool	ensaios clínicos randomizados (RCT)	nao
299	(Cortela et al., 2015)	NR	NR	NR	NR
300	(Mauri-Obradors et al., 2014)	Cochrane Collaboration, PRISMA	Jadad’s method	ensaios clínicos randomizados (RCTs) e ensaios clínicos não randomizados	NR
301	(Schwendicke et al., 2015)	NR	Cochrane Collaboration	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
302	(Estanislau et al., 2015)	NR	NR	ensaios clínicos randomizados (RCT) ou observacional (coorte)	NR
303	(Wayback Machine, 2020)	NR	NR	NR	NR
304	(Lieshout & Bots, 2013)	NR	NR	NR	NR
305	(Genco & Genco, 2014)	NR	NR	NR	NR
306	(Ruospo et al., 2013)	PRISMA	NR	NR	NR
307	(Tada & Miura, 2014)	NR	Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM)	observacionais (transversal) e estudos de intervenção	NR

308	(Kassebaum et al., 2014)	The Cochrane handbook	The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)	observacional (longitudinal, transversal)	NR
309	(Pushparani et al., 2014)	NR	NR	NR	NR
310	(Hurst, 2014)	PRISMA	Cochrane	ensaios clínicos randomizados (RCT), e observacionais.	NR
311	(Li et al., 2014)	PRISMA	GRADE	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
312	(Horliana et al., 2014)	MOOSE , PRISMA.	NOS	Observacional- série de casos, caso-controle, transversal, coorte	NR
313	(Kulkarni et al., 2014)	NR	NR	NR	NR
314	(Awan et al., 2014)	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM)	NR	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
315	(Lassi et al., 2014)	NR	Cochrane, STROBE	observacional e ensaios clínicos controlados	NR
316	(Lechien et al., 2014)	NR	NR	observacionais (caso-controle)	NR
317	(Rajendran et al., 2014)	NR	NR	observacionais (estudos transversais, experimentais e estudos intervencionistas)	NR
318	(Kassebaum et al., 2014)	NR	NR	NR	NR
319	(Andrade et al., 2013)	NR	Fowkes e Fulton	estudos observacionais controlados	NR
320	(Clementini et al., 2014)	PRISMA	MOOSE, STROBE, PRISMA	ensaios clínicos randomizados controlados, observacionais (estudos de coorte, estudo caso-controle).	NR
321	(Wells, 2014)	NR	NR	observacionais (Estudos transversais ou longitudinais)	NR
322	(Wang et al., 2014)	NR	NR	observacionais (estudo de caso-controle ou coorte)	NR
323	(Janket, 2014)	NR	NR	NR	NR
324	(Lafon et al., 2014)	NR	NR	observacionais (estudos de coorte)	NR
325	(Adler, 2014)	NR	NR	NR	NR
326	(Engebretson, 2014)	PRISMA	NR	ensaios clínicos controlados randomizados (RCTs)	NR
327	(Mortazavi et al., 2014)	NR	NR	NR	NR
328	(Gurav, 2014)	NR	NR	NR	NR
329	(Hujoel, 2012)	PRISMA	NR	NR	NR
330	(van der Maarel-Wierink et al., 2012)	The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the Centres for Disease Control and Prevention in the United States of America	The Cochrane Collaboration	NR	NR

331	(Eliyas et al., 2013)	NR	the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
332	(Stadelmann et al., 2013)	PRISMA	NR	ensaios clínicos randomizados (RCT), observacionais (estudos de caso-controle ou séries de casos)	NR
333	(Borgnakke, 2013)	PRISMA	NR	observacionais (coorte, transversais e caso-controle)	NR
334	(Kaur et al., 2013)	PRISMA	the Joanna Briggs Institute Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument (JBI-MASARI)	observacionais (caso-controle e estudos experimentais)	NR
335	(Boillot et al., 2013)	MOOSE	NR	observacionais (Estudo de coorte)	NR
336	(Ide & Papapanou, 2013)	PRISMA	NOS	estudos observacionais (transversais, de caso-controle ou de coorte)	NR
337	(Ide & Papapanou, 2013)	PRISMA	NOS	estudos observacionais (transversais, de caso-controle ou de coorte)	NR
338	(Borgnakke et al., 2013)	PRISMA	NOS	estudos observacionais de tipo longitudinal, caso-controle ou transversal	NR
339	(Shah et al., 2013)	NR	Cochrane collaboration's tool	ensaios clínicos randomizados (RCTs)	NR
340	(Kelly et al., 2013b)	AMSTAR checklist, the Glenny and colleagues checklist or the PRISMA tool.	NR	observacionais (ensaios de coorte, transversais, caso-controle) e controle randomizado (RCT)	NR
341	(Kim et al., 2011)	NR	NR	NR	NR
342	(Dietrich et al., 2013)	NR	NR	observacionais (estudos de coorte e caso-controle)	NR
343	(Niederman, 2013)	NR	NOS	observacionais (coorte ou transversais)	NR
344	(Marsicano et al., 2013)	Cochrane Collaboration	NOS	ensaios clínicos randomizados (RCT), observacionais (coorte, caso-controle) e ensaios clínicos não randomizados	NR
345	(Mendz et al., 2013)	NR	NR	NR	NR
346	(Chestnutt, 2012)	NR	NR	estudos observacionais longitudinais	NR
347	(Shanthi et al., 2012)	NR	NR	ensaios clínicos randomizados (RCT), observacionais (estudos de coorte, estudos de caso-controle)	NR
348	(Polzer et al., 2011)	NR	NR	observacional (estudos de coorte)	NR
349	(Hultin et al., 2012)	NR	GRADE	NR	NR
350	(Oliveira et al., 2012)	NR	CONSORT	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
351	(Stefler et al., 2012)	NR	NR	observacional (transversais, estudos caso-controle ou de coorte)	NR

352	(Han & Reynolds, 2012)	PRISMA	NR	observacional (caso-controllo), ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
353	(Brocklehurst et al., 2012)	The Cochrane Collaboration	the Cochrane Handbook	ensaios clínicos randomizados (RCTs)	NR
354	(Chen et al., 2012)	NR	NR	observacional (estudos de caso-controllo)	NR
355	(Kaur et al., 2012)	NR	the Joanna Briggs Institute Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument (JBI-MASARI)	observacionais (estudos de caso-controllo e estudos de coorte prospectivos)	NR
356	(Matthews, 2012)	PRISMA	NR	NR	NR
357	(Xiao et al., 2012)	NR	NR	NR	NR
358	(Konopka et al., 2012)	NR	NR	observacionais (caso-controllo, ou de coorte)	NR
359	(Sfyroeras et al., 2012)	NR	NR	observacional.	NR
360	(Terezakis et al., 2011)	NR	NOS	observacional - longitudinal.	NR
361	(Cornacchio et al., 2011)	NR	NR	observacionais (coorte, transversal)	NR
362	(van der Maarel-Wierink et al., 2011)	NR	NR	observacional - caso-coorte, coortes, e transversal.	NR
363	(Fuentes-Gonzalez et al., 2011)	NR	NR	NR	NR
364	(Waqas Ahmad Khokhar et al., 2011)	British Society for Disability and Oral Health working group	The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
365	(Katz et al., 2011)	NR	NR	observacionais - estudos de coorte.	NR
366	(Preshaw & Taylor, 2011)	NR	NR	NR	NR
367	(Baccaglini, 2011)	PRISMA	NR	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
368	(Shamami & Amini, 2011)	NR	NR	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
369	(Mariana Fampa Fogacci et al., 2011)	PRISMA	The Consolidated Standards of Reporting Trials statement (CONSORT)	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
370	(Matevosyan, 2010)	NR	NR	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
371	(Garcia, 2011)	NR	Cochrane	ensaios clínicos randomizados (RCTs)	NR
372	(Anders & Davis, 2010)	NR	NOS	NR	NR
373	(Hong et al., 2010)	NR	NR	NR	NR
374	(Worthington et al., 2010)	NR	Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
375	(Martínez-Maestre et al., 2010)	NR	NR	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
376	(Dhadse et al., 2010b)	MOOSE	NR	observacionais- estudo de coorte	NR
377	(Pimentel Lopes De Oliveira et al., 2010)	NR	NR	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR

378	(Lalla et al., 2010)	IDSA	NR	ensaios clínicos randomizados (RCT) e não randomizados, observacionais (estudos de coorte, caso-controle)	NR
379	(Jensen et al., 2010)	NR	NR	NR	NR
380	(Jensen et al., 2010)	NR	NR	observacional (coorte e transversal)	NR
381	(Vergnes, 2010)	NR	Cochrane	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
382	(McCracken, 2009)	NR	NR	ensaio clínico, observacionais (caso-controle e transversais)	NR
383	(van der Putten et al., 2009)	NR	NR	ensaios clínicos randomizados (RCT), observacionais (estudos longitudinais, de coorte, de caso-controle, e estudos transversais)	NR
384	(Javed & Romanos, 2009)	NR	NR	observacionais (estudos prospectivos e retrospectivos)	NR
385	(Menezes et al., 2009)	NR	Cochrane	NR	NR
386	(Garcia, 2009)	NR	NR	observacionais (coorte ou caso-controle)	NR
387	(Helfand et al., 2009)	NR	NR	observacionais - estudos de coorte prospectivos e caso-controle	NR
388	(Conde-Agudelo & Romero, 2009)	NR	NR	estudos observacionais (coorte, transversais ou caso-controle)	NR
389	(Chávarry et al., 2009)	NR	NR	observacionais (estudos transversais e longitudinais)	NR
390	(Chavarry et al., 2009)	NR	NR	observacionais (estudos transversais e longitudinais)	NR
391	(Cronin, 2009)	NR	NR	observacionais - estudos coorte ou caso-controle	NR
392	(Vergnes, 2008)	STROBE	NR	observacionais - estudos de coorte, caso-controle ou transversais	NR
393	(Humphrey et al., 2008)	NR	NR	observacionais - coorte ou caso controle	NR
394	(Rustveld et al., 2007)	NR	NR	observacionais - estudo de coorte, caso-controle e transversal.	NR
395	(Matthews, 2008)	NR	NR	observacional - estudo de coorte, caso-controle e transversal.	NR
396	(Salvi et al., 2008)	NR	NR	NR	NR
397	(Austin Boren et al., 2007)	NR	NR	NR	NR
398	(Clarkson et al., 2007)	NR	NR	ensaios clínicos randomizados (RCTs)	NR
399	(Klokkevold & Han, 2007)	NR	NR	observacional - estudos prospectivos e retrospectivos	NR
400	(Alves et al., 2007)	NR	NR	NR	NR

401	(Worthington et al., 2007)	NR	NR	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
402	(Mustapha et al., 2007)	NR	NR	observacionais - estudos transversais e de coorte	NR
403	(Xiong et al., 2007)	NR	NR	observacionais - estudos de caso-controle, transversais, de coorte, estudos controlados não randomizados e ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
404	(Vergnes & Sixou, 2007)	MOOSE	NR	estudo observacional (coorte, caso-controle ou transversal)	NR
405	(Azarpazhooh & Leake, 2006)	NR	NR	NR	NR
406	(Georg, 2006)	NR	The Joanna Briggs Institute (JBI)	NR	NR
407	(Mario Vianna Vettore et al., 2006)	NR	NR	observacional - caso-controle, estudo de coorte	NR
408	(Nugent & Baker, 2006)	NR	NR	NR	NR
409	(Xiong et al., 2006)	NR	NR	estudos observacionais (ou seja, caso-controle, transversais e de coorte) e estudos controlados não randomizados ou ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
410	(Khader et al., 2006)	NR	NR	observacional - estudos transversais, estudos de coorte	NR
411	(Khader & Ta'ani, 2005)	NR	NR	observacional - estudos transversais, coorte prospectivos	NR
412	(Jeffcoat, 2005)	NR	NR	NR	NR
413	(Worthington et al., 2004)	Cochrane Oral Health Group statistical	NR	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
414	(Clarkson et al., 2004)	The Cochrane Oral Health Group statistical	NR	NR	NR
415	(Paquette et al., 2004)	NR	NR	NR	NR
416	(Khader et al., 2004)	NR	NR	estudos observacionais - estudos de coorte, estudos transversais, caso controle	NR
417	(Meurman et al., 2004)	NR	NR	observacionais- coorte prospectivo	NR
418	(Scannapieco et al., 2003)	NR	NR	RCT, observacional - longitudinal, coorte, caso-controle	NR
419	(Scannapieco et al., 2003)	NR	NR	RCT, observacional-longitudinal, coorte, caso-controle.	NR
420	(Scannapieco et al., 2003)	NR	NR	RCT, observacional - caso-controle, coorte.	NR
421	(Ryan et al., 2003)	NR	NR	observacionais - transversais, longitudinal, coorte, caso-controle	NR
422	(Janket et al., 2003)	NR	NR	observacionais - estudos de coorte	NR

423	(Worthington & Clarkson, 2002)	NR	Cochrane	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
424	(Albougby & Naidoo, 2002)	NR	NR	ensaios clínicos randomizados (RCTs)	NR
425	(Worthington et al., 2002)	The Cochrane Oral Health Group statistical	NR	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
426	(Clarkson et al., 2001)	The Cochrane Oral Health Group statistical	NR	NR	NR
427	(Madianos et al., 2002)	NR	NR	ensaios clínicos randomizados (RCT), observacionais - estudos de coorte, estudos de caso-control e estudos transversais	NR
428	(Patton et al., 2002)	NR	NR	NR	NR
429	(Garcia et al., 2001)	NE	NR	observacionais - coorte, transversal	NR
430	(Clarkson et al., 2000)	CONSORT, The Cochrane Oral Health Group statistical	NR	ensaios clínicos randomizados (RCT)	NR
431	(Jones et al., 1999)	NR	NR	estudos observacionais	NR
432	(Danesh & Appleby, 1998)	NR	NR	NR	NR
433	(Meurman et al., 1997)	NR	NR	NR	NR

TABELA 3 | RESULTADOS TOTAIS

Guideline /Guidance	Included	Excluded	RoB	Included	Excluded	Included studies	Included	Excluded	Protocol	Excluded
NR/NA/Not reported	23	180	NR/NA	20	195	NR	4	119	NR	326
PRISMA	185	225	NOS	132	69	Observacionais:	231	243	PROSPERO	81
MOOSE	21	11	JBICriteria	18	17	Transversais	137	137		
Cochrane Handbook	8	19	ROB	39	9	Coorte	155	145		
NHS Centre for Reviews and Dissemination	1	-	ROBINS	6	11	Caso-controle	189	199		
Cochrane Handbook & PRISMA	2	-	Cochrane	2	57	Longitudinais	19	27		
PRISMA & MOOSE	4	-	STROBE	4	8	Séries de casos	3	15		
Cochrane Handbook, PRISMA & MOOSE	2	-	QUADAS-2	0	2	Relatos de casos	-	15		
			JADAD	0	5					
			GRADE	3	15					
			AHRQ	2	2	Experimentais:				
			NHLBI	6	6	Ensaio clínico randomizado (RCT)	74	115		
			CONSORT	2	4	Ensaio clínico não randomizado	10	18		
			Downs and Black Checklist	7	5					
			Fowkes and Fulton checklist	7	7					

IV. DISCUSSÃO

Os dados fornecidos destacam a diversidade de diretrizes e ferramentas utilizadas na avaliação do risco de viés em RSs na saúde oral.

Quanto às diretrizes a serem seguidas pelas RSs, muitas revisões não reportaram claramente as diretrizes seguidas e, dessas, a maior parte foi excluída, indicando a importância de seguir e reportar diretrizes específicas. PRISMA é amplamente utilizado, mas também há um número significativo de exclusões, sugerindo, assim, uma variação no seu uso (Page et al., 2021). MOOSE é utilizado em menor escala quando comparado ao PRISMA (Stroup, 2000). Algumas revisões utilizam múltiplas diretrizes e apresentam variações na aderência a estas, o que pode indicar a necessidade de uma padronização mais rigorosa para se obter maior rigor.

Quanto às ferramentas de avaliação do risco de viés, um número significativo de revisões não reportou claramente a ferramenta utilizada. NOS foi frequentemente utilizada para estudos observacionais (Stang, 2010). JBI *Criteria* é utilizada para uma ampla gama de estudos de saúde (Munn et al., 2018). ROB-2 foi menos utilizada, possivelmente devido à sua especificidade para estudos randomizados (Minozzi et al., 2020). Algumas revisões utilizam múltiplas ferramentas para maior abrangência na avaliação do viés.

Quanto ao tipo de estudos incluídos em cada revisão, uma pequena quantidade de revisões não relatou o tipo de estudo utilizado, enquanto uma maioria foi excluída por não relatar. Os estudos caso-controle têm uma quantidade, quase igual, de inclusões e exclusões. Um número ligeiramente maior de estudos de coorte foi incluído, comparado aos excluídos. A mesma quantidade de estudos transversais foi incluída e excluída, mostrando uma divisão equitativa. Menos estudos longitudinais foram incluídos do que excluídos. Uma pequena quantidade de séries de casos foi incluída. Nenhum relato de caso foi incluído. Um número significativo de RCTs foi excluído em comparação com os incluídos. Mais ensaios clínicos não randomizados foram excluídos do que incluídos.

Quanto ao protocolo utilizado, um grande número de estudos foi excluído por não reportar o protocolo utilizado, o que pode indicar uma falta de transparência ou documentação inadequada dos métodos seguidos. Alguns estudos foram excluídos, apesar de terem

registado os seus protocolos na plataforma PROSPERO, que é o banco de dados internacional de registos de revisões sistemáticas prospetivas na área da saúde (Booth et al., 2012).

A predominância do uso de PRISMA e NOS indica a preferência por metodologias estabelecidas, embora haja uma significativa variação e, em muitos casos, uma falta de reporte claro sobre as ferramentas e diretrizes utilizadas. Essa variação sublinha a necessidade de maior padronização e transparência na condução e reporte de revisões sistemáticas para assegurar a qualidade e a comparabilidade dos estudos.

Estes resultados permitem mostrar que existe uma diversidade de tipos de estudo, com um número considerável de estudos observacionais e experimentais em consideração.

A maioria dos estudos incluídos são observacionais, particularmente, estudos transversais, coorte e caso-controle, que são comuns na pesquisa em saúde. Embora os ensaios clínicos randomizados (RCTs) sejam considerados o padrão-ouro na pesquisa clínica, a tabela 3 mostra uma exclusão significativa desses estudos, possivelmente devido a critérios rigorosos de qualidade ou relevância.

A variação entre os estudos incluídos e excluídos sugere critérios específicos de inclusão e exclusão aplicados durante a análise, refletindo preocupações com a qualidade e relevância dos estudos.

Essa análise é crucial para entender como os estudos foram selecionados e para avaliar a robustez e a validade das conclusões de uma revisão sistemática ou meta-análise.

A exclusão de muitos estudos não relatados (NR) destaca a importância da transparência e do registo adequado dos protocolos em revisões sistemáticas. O registo em plataformas como PROSPERO é um passo importante para garantir a qualidade e a reprodutibilidade das revisões. A exclusão de 81 estudos registados no PROSPERO pode indicar que esses estudos não atenderam a outros critérios de qualidade ou relevância definidos pelos revisores, mesmo tendo um protocolo registado (Booth et al., 2012).

Os dados sugerem que a falta de registo de protocolo pode ser uma causa significativa para a exclusão de estudos, enfatizando a necessidade de seguir práticas metodológicas rigorosas na condução de pesquisas (Booth et al., 2012).

Assim, a diversidade de diretrizes indica a variabilidade nas metodologias utilizadas, o que pode afetar a consistência da avaliação do risco de viés. A grande quantidade de estudos que não reportaram as diretrizes utilizadas levanta questões sobre a transparência e a qualidade metodológica das revisões. A alta frequência de uso da diretriz PRISMA sugere a sua aceitação e confiança na padronização de revisões sistemáticas (Page et al., 2021).

A utilização de diferentes ferramentas sugere uma falta de padronização, o que pode dificultar a comparabilidade dos resultados de diferentes revisões. A falta de clareza sobre a ferramenta utilizada em muitos estudos destaca um problema significativo na avaliação da qualidade e transparência das revisões.

A alta inclusão de estudos observacionais, que são mais suscetíveis a certos tipos de vieses, destaca a importância de uma avaliação rigorosa do risco de viés. A inclusão significativa de RCTs, que são o padrão-ouro para reduzir o viés, indica uma tentativa de melhorar a qualidade das evidências.

A falta de registro de protocolo é uma questão crítica que afeta a transparência e a credibilidade das revisões sistemáticas. O registro no PROSPERO, embora não garanta a inclusão, é um passo positivo para assegurar a transparência e a qualidade (Booth et al., 2012).

Quanto à análise da adequação entre os estudos incluídos e o instrumento de risco de viés, verificou-se que alguns instrumentos de risco de viés utilizados não eram apropriados para o tipo de estudos que estavam a ser avaliados, comprometendo a confiabilidade dos resultados. Por exemplo, existem instrumentos desenvolvidos para ensaios clínicos randomizados que foram utilizados em estudos observacionais, o que não é adequado, uma vez que esses tipos de estudos requerem critérios de avaliação diferentes.

Assim, a adequação do instrumento de risco de viés é crucial, uma vez que cada tipo de estudo tem características e potenciais fontes de viés específicas. Por exemplo, a ferramenta *Newcastle-Ottawa* é adequada para estudos observacionais, a ferramenta *ROBINS-I* é adequada para estudos não randomizados e a ferramenta *ROB 2* é adequada para ensaios clínicos randomizados.

Assim sendo, usar um instrumento inadequado pode levar a uma avaliação incorreta do risco de viés, comprometendo a validade e a confiabilidade dos resultados.

V. CONCLUSÃO

A avaliação do risco de viés é um componente essencial das RSs, particularmente na área da saúde oral. Ela garante que as conclusões sejam baseadas em evidências confiáveis, minimizando, deste modo, os efeitos dos vieses que podem distorcer os resultados. Ao promover a transparência, a integridade científica e a qualidade das pesquisas futuras, a avaliação do risco de viés contribui para a prática clínica baseada em evidências e para a melhoria dos cuidados de saúde oral.

Verificou-se que alguns instrumentos de risco de viés utilizados não eram apropriados para o tipo de estudos que estavam a ser avaliados, comprometendo a confiabilidade dos resultados.

As ferramentas devem ser escolhidas com base nas características específicas dos estudos avaliados a fim de assegurar uma análise precisa e rigorosa.

Assim, garantir a adequação do instrumento de risco de viés utilizado é essencial para a validade e a confiabilidade das conclusões das RSs.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Altman, D. G., & Moher, D. (2014). Importance of Transparent Reporting of Health Research. *Guidelines for Reporting Health Research: A User's Manual*, 1–13. <https://doi.org/10.1002/9781118715598.ch1>

Berwanger, O., Suzumura, E. A., Buehler, A. M., & Oliveira, J. B. (2007). Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 19(4), 475–480. <https://doi.org/10.1590/s0103-507x2007000400012>

Bhandari, M., Montori, V., Devereaux, P. J., Dosanjh, S., Sprague, S., & Guyatt, G. H. (2003). Challenges to the Practice of Evidence-Based Medicine during Residents' Surgical Training: A Qualitative Study Using Grounded Theory. *Academic Medicine*, 78(11), 1183–1190. <https://doi.org/10.1097/00001888-200311000-00022>

Booth, A., Clarke, M., Dooley, G., Gherzi, D., Moher, D., Petticrew, M., & Stewart, L. (2012). The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews. *Systematic Reviews*, 1(1). <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-2>

Botelho, J., Mascarenhas, P., Viana, J., Proença, L., Orlandi, M., Leira, Y., Chambrone, L., Mendes, J. J., & Machado, V. (2022). An umbrella review of the evidence linking oral health and systemic noncommunicable diseases. *Nature Communications*, 13(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35337-8>

Burns, P. B., Chung, K. C., & Rohrich, R. J. (2012). The Levels of Evidence and Their Role in evidence-based Medicine. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 128(1), 305–310. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318219c171>

Churchill, R., Deeks, J. J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., & Ramsay, C. R. (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-

randomised studies of interventions. *BMJ*, 355(355), i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>

Clarkson, J. E., & Bonetti, D. (2009). Why Be an Evidence-Based Dentistry Champion? *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 9(3), 145–150. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2009.06.012>

Cook, D. J. (1997). Systematic Reviews: Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions. *Annals of Internal Medicine*, 126(5), 376. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-5-199703010-00006>

Detweiler, B. N., Kollmorgen, L. E., Umberham, B. A., Hedin, R. J., & Vassar, B. M. (2016). Risk of bias and methodological appraisal practices in systematic reviews published in anaesthetic journals: a meta-epidemiological study. *Anaesthesia*, 71(8), 955–968. <https://doi.org/10.1111/anae.13520>

Dhar, V. (2016). Evidence-based dentistry: An overview. *Contemporary Clinical Dentistry*, 7(3), 293. <https://doi.org/10.4103/0976-237x.188539>

Egger, M., Smith, G. D., & Altman, D. G. (Eds.). (2001). *Systematic Reviews in Health Care*. BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1002/9780470693926>

Faggion, C. M. (2015). Evaluating the Risk of Bias of a Study. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 15(4), 164–170. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2015.09.002>

Forbes, D. (2013). Blinding: an Essential Component in Decreasing Risk of Bias in Experimental Designs. *Evidence Based Nursing*, 16(3), 70–71. <https://doi.org/10.1136/eb-2013-101382>

Glick, M., Williams, D. M., Kleinman, D. V., Vujcic, M., Watt, R. G., & Weyant, R. J. (2016). A new definition for oral health developed by the FDI World Dental Federation opens the door to a universal definition of oral health. *The Journal of the American Dental Association*, 147(12), 915–917. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2016.10.001>

Global Observatory on Health R&D. (n.d.-b). Wwww.who.int.
<https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development>

Grol, R., & Grimshaw, J. (2003). From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet (London, England)*, 362(9391), 1225–1230. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14546-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14546-1)

Hartling, L., Hamm, M., Milne, A., Vandermeer, B., P Lina Santaguida, Ansari, M., Tsertsvadze, A., Hempel, S., Shekelle, P., & Dryden, D. M. (2012, March). *Validity and Inter-Rater Reliability Testing of Quality Assessment Instruments*. Nih.gov; Agency for Healthcare Research and Quality (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92293/>

Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gotzsche, P. C., Juni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savovic, J., Schulz, K. F., Weeks, L., & Sterne, J. A. C. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 343. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>

Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2019). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781119536604>

Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327(7414), 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>

Higgins, J., Altman, D., & Ac, J. (2017). *Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies*. https://training.cochrane.org/sites/training.cochrane.org/files/public/uploads/resources/Handbook5_1/Chapter_8_Handbook_5_2_8.pdf

Ioannidis, J. P. A. (2005). Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Medicine*, 2(8).

ISMAIL, A. I., & BADER, J. D. (2004). Evidence-based dentistry in clinical practice. *The Journal of the American Dental Association*, 135(1), 78–83. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2004.0024>

Landmark global strategy on oral health adopted at World Health Assembly 75. (n.d.). [www.who.int.https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/landmark-global-strategy-on-oral-health-adopted-at-world-health-assembly-75](https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/landmark-global-strategy-on-oral-health-adopted-at-world-health-assembly-75)

Lopes, A. A. (2000). Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 46(3). <https://doi.org/10.1590/s0104-42302000000300015>

Luz, M. (n.d.). *Revisões sistemáticas e meta-análises: a capacitação requerida aos profissionais de saúde* *Systematic reviews and meta-analyses: the required training for health professionals*. Retrieved May 23, 2024, from <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/34416/1/AntunesLopes.pdf>

Minozzi, S., Cinquini, M., Gianola, S., Gonzalez-Lorenzo, M., & Banzi, R. (2020). The revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) showed low interrater reliability and challenges in its application. *Journal of Clinical Epidemiology*, 126, 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.06.015>

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>

Mônica, C., De-La-Torre-Ugarte-Guanilo, Ferreira Takahashi, R., Bertolozzi, M., & São Paulo, P. (2011). SYSTEMATIC REVIEW: GENERAL NOTIONS REVISIÓN SISTEMÁTICA: NOCIONES GENERALES 1 Obstetrix. Mestre em Enfermagem em Saúde Coletiva. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade de São. *Rev Esc Enferm USP*, 45(5), 1260–1266. <https://www.scielo.br/j/re USP/a/CRjvBKKvRRGL7vGsZLQ8bQj/?format=pdf>

Munn, Z., Aromataris, E., Tufanaru, C., Stern, C., Porritt, K., Farrow, J., Lockwood, C., Stephenson, M., Moola, S., Lizarondo, L., McArthur, A., Peters, M., Pearson, A., & Jordan, Z. (2018). The development of software to support multiple systematic review types. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 17(1), 1. <https://doi.org/10.1097/xeb.0000000000000152>

Murad, M. H., Asi, N., Alsawas, M., & Alahdab, F. (2016). New evidence pyramid. *Evidence Based Medicine*, 21(4), 125–127. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2016-110401>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., & McGuinness, L. A. (2021). The PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *British Medical Journal*, 372(71). <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Rf, S., & Mancini Mc, E. (2007). ESTUDOS DE REVISÃO SISTEMÁTICA: UM GUIA PARA SÍNTESE CRITERIOSA DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA. *Rev. Bras. Fisioter*, 11(11), 83–89. <https://www.scielo.br/j/rbfis/a/79nG9Vk3syHhnSgY7VsB6jG/?format=pdf&lang=pt>

Sackett, D. L., Rosenberg, W. M. C., Gray, J. A. M., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. (1996). Evidence Based Medicine: What It Is and What It Isn't. *British Medical Journal*, 312(7023), 71–72. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71>

Schulz, K. F., & Grimes, D. A. (2002a). Blinding in randomised trials: hiding who got what. *The Lancet*, 359(9307), 696–700. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)07816-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)07816-9)

SeTIC-UFSC. (2021). *RISCO DE VIÉS EM REVISÕES SISTEMÁTICAS: GUIA PRÁTICO (COBE/UFSC)*. Ufsc.br. <https://guiariscodetviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-1-introducao/>

Slawson, D. C. (1997). How to Read a Paper: The Basics of Evidence Based Medicine, by Trisha Greenhalgh. *BMJ*, 315(7112), 891–891. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7112.891>

Stang, A. (2010). Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*, 25(9), 603–605. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>

Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A.-W., Churchill, R., Deeks, J. J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., & Ramsay, C. R. (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, 355(355), i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>

Straus, S. E., Glasziou, P., Richardson, W. S., & Haynes, R. B. (2018). Evidence-Based Medicine E-Book: How to Practice and Teach EBM. In *Google Books*. Elsevier Health Sciences. https://books.google.pt/books?id=BkRPDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=pt-PT&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false

Stroup, D. F. (2000). Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting. *JAMA*, 283(15), 2008. <https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>

Swanson, J. A., Schmitz, D., & Chung, K. C. (2010). How to Practice Evidence-Based Medicine. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 126(1), 1. <https://doi.org/10.1097/prs.0b013e3181dc54ee>

Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice, 3rd ed | *JAMAevidence* | *McGraw-Hill Medical*. (2019). Mhmedical.com. <https://jamaevidence.mhmedical.com/Book.aspx?bookId=847>

Wiedemann, P. M., Lohmann, M., Böhl, G.-F. ., & Freudenstein, F. (2023). Eliminating the effects of reporting bias on risk perception. *Science of the Total Environment*, 874, 162304. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.162304>

World Health Organization. (2022). *World Health Organization*. Who.int; World Health Organization. <https://www.who.int/>