

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Odontologia
Programa de Pós-Graduação em Odontologia



Tese

**Avaliação de risco de viés de estudos *in vitro*: protocolo para uma
revisão sistemática**

Isabela Furlaneto Leão Rhoden

Pelotas, 2020

Isabela Furlaneto Leão Rhoden

**Avaliação de risco de viés de estudos *in vitro*: protocolo para uma
revisão sistemática**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Odontologia, área de concentração Clínica Odontológica (ênfase em Dentística e Cariologia).

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Tatiana Pereira Cenci

Coorientadores: Prof. Dr. Maximiliano Sérgio Cenci

Prof. Dr. Rafael Sarkis-Onofre

Pelotas, 2020

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

R475a Rhoden, Isabela Furlaneto Leão

Avaliação de risco de viés de estudos in vitro :
protocolo para uma revisão sistemática / Isabela Furlaneto
Leão Rhoden ; Tatiana Pereira Cenci, orientadora ;
Maximiliano Sérgio Cenci, Rafael Sarkis-Onofre,
coorientadores. — Pelotas, 2020.

41 f.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em
Clínica Odontológica - ênfase em Dentística e Cariologia,
Odontologia, Universidade Federal de Pelotas, 2020.

1. Revisão sistemática. 2. Viés. 3. Técnicas in vitro. 4.
Odontologia. I. Cenci, Tatiana Pereira, orient. II. Cenci,
Maximiliano Sérgio, coorient. III. Sarkis-Onofre, Rafael,
coorient. IV. Título.

Black : D2

Isabela Furlaneto Leão Rhoden

Avaliação de risco de viés de estudos *in vitro*: protocolo para uma revisão
sistemática

Tese apresentada, como requisito parcial, para obtenção do grau de Doutora em Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa: 21/12/2020

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Tatiana Pereira Cenci
Doutora em Clínica Odontológica (área de concentração Prótese Dental) pela
Universidade Estadual de Campinas

Prof^a. Dr^a. Márcia Furtado Antunes de Freitas
Doutora em Odontologia (área de concentração Materiais Dentários) pela
Universidade de São Paulo FOB/USP

Dr^a. Aline Pinheiro de Moraes
Doutora em Odontologia (área de concentração Dentística) pela Universidade Federal
de Pelotas

Prof^a. Dr^a. Anelise Fernandes Montagner
Doutora em Odontologia (área de concentração em Clínica Odontológica, com ênfase
em Cariologia e Dentística) pela Universidade Federal de Pelotas

Prof^a. Dr^a. Márcia Regina de Mello (suplente)
Doutora em Odontologia (área de concentração Biomateriais e Biologia Oral) pela
Universidade Federal de Pelotas

Prof^a. Dr^a. Bruna Muhlinberg Vetromilla (suplente)
Doutora em Odontologia (área de concentração Clínica Odontológica, com ênfase
em Prótese Dentária) pela Universidade Federal de Pelotas

Dedicatória

Dedico este trabalho ao meu marido Fernando Rhoden, minha fonte de inspiração sempre incentivando a buscar o meu melhor. E aos meus amados Pais, pelo apoio incondicional durante todos estes anos de formação.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, pelo dom da vida e por guiar meu caminho.

Ao meu amado marido Fernando pelo amor, companheirismo e paciência. Sem você eu não teria chegado aqui, obrigada por estar sempre ao meu lado, te amo.

A minha família, meus queridos pais Paulo e Isabel, e irmãos Paulo e André pelo amor incondicional, apoio e que mesmo à distância torcem e vibram a cada conquista, vocês são a minha base. Amo muito vocês!

A minha família gaúcha, queridos sogros Roque e Gema, pela recepção calorosa no Rio Grande do Sul e incentivo para continuar meus estudos de pós-graduação nessa universidade referência no país.

Em especial, a minha orientadora Tatiana Pereira Cenci por toda generosidade em me acolher como sua orientada, por todos ensinamentos e por ser uma inspiração de mulher e profissional, a cada reunião você me transmitia paz e isso é muito gratificante. Muito grata por tudo!

Aos meus co-orientadores Maximiliano Sérgio Cenci e Rafael Sarkis-Onofre, obrigada por toda ajuda e disponibilidade para elaboração da tese, vocês fizeram a diferença.

A minha querida amiga Caroline Dias Tams Riffel nossa amizade se engrateceu com a parceria diária durante todos esses anos de doutorado, tudo se tornou mais leve e prazeroso, com certeza sentiremos saudades desses momentos de estudos e brindes com café. Conte sempre comigo!

Aos professores Rafael Ratto de Moraes, Giana de Lima, Evandro Piva e Marcos Brito, que em todos os momentos que precisamos programar as aulas em Passo Fundo, sempre estavam dispostos a ensinar nossa turma de doutorado diferenciado. Obrigado por todos ensinamentos.

Aos meus colegas de pós-graduação na Universidade Federal de Pelotas, Roque Miguel Rhoden, Marcia Regina de Mello, Celso Luiz Rigo e Janete Lupattini Presser, por toda amizade e parceria, sempre me lembrarei com muito carinho de todo este processo que vivemos juntos.

Agradeço à Universidade Federal de Pelotas, por receber os professores da FASURGS, cuja a qual instituição faço parte, em seu programa de Doutorado em regime diferenciado. Meu agradecimento e respeito a todos os professores que nos deram aula e compartilharam seus conhecimentos de forma presencial e online.

Obrigada FASURGS, instituição que eu trabalho, por sempre depositarem confiança em mim e no meu trabalho.

E a todos que de alguma forma contribuíram para elaboração da minha tese, obrigada!

Epígrafe

“Quando estamos motivados por metas que têm significados profundos, por sonhos que precisam ser realizados, por puro amor que precisa se expressar, então nós vivemos verdadeiramente a vida.”

Greg Anderson

Notas Preliminares

O presente trabalho de conclusão de curso foi redigido segundo o Manual de normas UFPel para trabalhos acadêmicos da Universidade Federal de Pelotas de 2019, adotando o Nível de Descrição em Artigo, descrita no referido manual. <<https://wp.ufpel.edu.br/sisbi/files/2019/06/Manual.pdf>> Acesso em: <10 de agosto de 2020>.

O projeto de pesquisa contido nesta tese é apresentado em sua forma final após qualificação realizada em 11 de Setembro de 2018 e aprovado pela Banca Examinadora composta pelos Professores Doutores Tatiana Pereira Cenci, Rafael Ratto Moraes e Giana de Lima.

Resumo

RHODEN, Isabela Furlaneto Leão. **Avaliação de risco de viés de estudos *in vitro*: protocolo para uma revisão sistemática** 2020. 41f. Tese de Doutorado em Odontologia – Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2020.

Os estudos *in vitro* são provavelmente os de desenvolvimento mais frequente na Odontologia, pois a maioria dos materiais precisam ser testados *in vitro* antes do uso em humanos. Embora os estudos *in vitro* não sejam realizados em humanos ou animais, eles tentam simular condições biológicas para testar novos materiais e métodos preventivos ou terapêuticos, ou comparar materiais disponíveis frente às suas características, seja quando há questões éticas envolvidas, seja quando uma comparação clínica seria impossível por exemplo, quando se necessita avaliar um material e suas características por longos períodos de tempo e condições extremas (de temperatura, fadiga, etc). Como em outros estudos, os estudos *in vitro* representam uma etapa preliminar importante para o desenvolvimento de pesquisas clínicas futuras. Os resultados dos estudos *in vitro* são, desta forma, traduzidos para a prática clínica muitas vezes por meio de revisões sistemáticas. Um dos pontos principais quando se realiza uma revisão sistemática é a análise do risco de viés, justamente porque o viés pode super ou subestimar o real efeito de um tratamento ou comparação. Sem esta análise, as conclusões podem estar equivocadas e muitas vezes completamente devido ao viés. Desta forma, avaliar o risco de viés com uma ferramenta adequada é fundamental. Se uma revisão sistemática não apresenta uma análise de risco de viés dos estudos incluídos, pode transformar um achado importante em informação inútil. Assim, este protocolo teve como objetivo realizar um estudo para avaliar revisões sistemáticas de estudos *in vitro* considerando desfecho odontológicos e avaliar, dentro destas revisões, como foi realizada a análise de risco de viés a fim de criar uma ferramenta de análise de risco de viés para estudos *in vitro* em Odontologia. Foram avaliadas a quantidade e qualidade das revisões sistemáticas, a proporção daquelas que utilizaram uma ferramenta para análise de risco de viés, e a pertinência da ferramenta e seu impacto nos resultados e conclusões. Ainda, pretende-se desenvolver uma ferramenta a ser utilizada em revisões sistemáticas de estudos *in vitro*, considerando-se os parâmetros mais comumente utilizados nestes estudos e que possam ser fontes de viés.

Palavras-chave: Revisão sistemática; Viés; Técnicas *in vitro*; Odontologia.

Abstract

RHODEN, Isabela Furlaneto Leão. **Risk of bias *in vitro* studies: a protocol for a systematic review** 2020. 41p. Doctoral Thesis in Dentistry. Graduate Program in Dentistry. Federal University of Pelotas, Pelotas, 2020.

In vitro studies are probably the most used in Dentistry, as most materials need to be tested in vitro before use in humans. Although in vitro studies are not carried out on humans or animals, they try to simulate biological conditions to test new materials and preventive or therapeutic methods, or to compare available materials according to their characteristics, either when there are ethical issues involved or when a clinical comparison would be impossible, for example, when it is necessary to evaluate a material and its characteristics for long periods of time and extreme conditions (temperature, fatigue, etc.). As in other studies, in vitro studies represent an important preliminary step for the development of future clinical research. The results of in vitro studies are thus translated into clinical practice, often through systematic reviews. One of the main points when carrying out a systematic review is the analysis of the risk of bias, precisely because the bias can over or underestimate the real effect of a treatment or comparison. Without this analysis, the conclusions can be wrong and often completely due to the bias. Thus, assessing the risk of bias with an appropriate tool is essential. If a systematic review does not present a risk analysis of bias in the included studies, it can turn an important finding into useless information. Thus, this protocol aims to (i) carry out a systematic review to evaluate systematic reviews of in vitro studies considering various outcomes and how the risk of bias analysis was carried out and (ii) create a risk analysis tool for studies in vitro in Dentistry. The quantity and quality of systematic reviews, the proportion of those who used a tool for risk of bias analysis, and the relevance of the tool and its impact on results and conclusions will be evaluated. Still, it is intended to develop a tool to be used in systematic reviews of in vitro studies, considering the parameters most commonly used in these studies and that may be sources of bias.

Keywords: Systematic Review; Bias; In Vitro Techniques; Dentistry.

Sumário

1 Introdução	12
2 Projeto de pesquisa	16
3 Relato do trabalho de campo	19
4 Artigo	20
5 Considerações finais	36
Referências	39

1 Introdução

Revisão sistemática (RS) é um tipo de estudo secundário que reúne, avalia e sintetiza estudos primários relevantes sobre determinada questão de pesquisa. Através de uma metodologia clara e transparente, fornece as melhores evidências disponíveis para tomada de decisão e redução do risco de viés (SENA et al., 2014). Na condução de uma revisão sistemática, são utilizados métodos voltados à minimização de vieses, de maneira a se produzir achados mais confiáveis que possam ser usados para informar a tomada de decisão (HIGGINS JPT, GREEN S, et al., 2011). Esse tipo de estudo constitui-se a base para a realização dos estudos de metanálise, definidos como a análise de múltiplos estudos, incluindo técnicas estatísticas para agregar e contrastar os resultados dos diferentes estudos incluídos na revisão sistemática. Revisões sistemáticas e metanálises são elementos-chave da saúde baseada em evidências (HOOIJMANS et al., 2014).

Ao combinar as evidências de vários estudos, é importante considerar o risco de viés em cada estudo e decidir se os vieses são capazes de comprometer a integridade dos resultados e conclusões apresentados. É importante destacar que o risco de viés nada tem a ver com a imprecisão dos resultados. A imprecisão refere-se ao erro aleatório, que significa que várias replicações do mesmo estudo produzirão diferentes estimativas de efeito devido à variação de amostragem, mesmo que em média forneçam a resposta correta (HIGGINS; GREEN, 2011). Pequenos estudos estão sujeitos a maior variação de amostragem e, portanto, são menos precisos (MOHER et al., 2009; MOHER et al., 2010; VISWANATHAN et al., 2018). Já o risco de viés pode superestimar ou subestimar um efeito.

Viés é um erro sistemático que pode operar em qualquer direção, podendo subestimar ou superestimar os verdadeiros resultados de uma pesquisa. O risco de viés (RoB) está relacionado à validade interna dos estudos e reflete confiança nos resultados destes. Uma das principais ferramentas utilizadas para análise do risco de viés é a ferramenta da Cochrane (Cochrane's risk of bias tool), a qual foi desenhada para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados. Esta ferramenta inclui a avaliação de sete domínios: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento dos participantes e pessoal, outras ameaças potenciais à validade (outras fontes de viés), cegamento da avaliação do resultado (cegamento do

examinador), dados incompletos do resultado e reporte seletivo do resultado (HIGGINS et al., 2017; FAGGION JR et al., 2018; RADEMAKER et al., 2020).

Os critérios de avaliação da qualidade e validade metodológica de estudos incluídos é um componente essencial e deve influenciar a análise, interpretação e conclusões de uma revisão sistemática (HIGGINS; GREEN, 2011). Uma série de recomendações são propostas na literatura para seleção de uma ferramenta de risco de viés visto que ainda não foi desenvolvida uma ferramenta que englobe diferentes tipos de estudo. Ao selecionar uma ferramenta os seguintes itens devem ser considerados: utilizar ferramentas específicas para esse propósito e para o desenho de estudo a ser avaliado, ferramentas que apresentem recomendações claras quanto ao modo de avaliar os estudos, ferramentas que demonstrem que as categorias do risco viés podem afetar os resultados e evitar ferramentas que avaliam o risco apenas com pontuações numéricas (VISWANATHAN et al., 2018; CHING et al., 2019).

Para estudos incluídos em uma revisão sistemática, uma avaliação completa do risco de viés requer tanto uma avaliação de como este foi realizado (por exemplo, adequação de ocultação de alocação) e, para alguns recursos, uma abordagem mais recente chamada avaliação de "nível de resultado", ou seja, como foi realizada a descrição da validade dos dados. Uma avaliação em nível de resultado envolve a avaliação da confiabilidade e validade dos dados para cada resultado importante, determinando os métodos usados para avaliá-los em cada estudo individual (GUYATT et al., 2008). A qualidade da evidência pode diferir entre os resultados, mesmo dentro de um estudo, como entre um resultado de eficácia primária, que provavelmente será medido de forma muito cuidadosa e sistemática, e a avaliação de danos graves (SCHUNEMANN et al., 2006), que pode depender de relatos espontâneos de investigadores. Essas informações devem ser relatadas para permitir uma avaliação explícita da extensão em que uma estimativa do efeito está correta (GUYATT et al., 2008).

Considerando ensaios clínicos randomizados, estes estudos podem estar sujeitos a diferentes tipos de vieses como viés de seleção, viés de desempenho, viés de detecção, viés de atrito e viés de reporte, e isto pode influenciar a precisão dos resultados da revisão sistemática (HIGGINS; GREEN, 2011). A primeira ferramenta descrita na literatura para avaliação do risco de viés de ECRs foi publicada pela Colaboração Cochrane e recentemente Sterne et al., 2019, publicaram uma revisão e

atualização dessa ferramenta. Conforme já explicitado, para avaliação desses fatores uma das ferramentas recomendadas é a *Cochrane Risk of Bias tool* e recentemente, com a RoB 2 (HIGGINS; GREEN, 2011, STERNE et al, 2019). Assim, reconhecida a relevância das ferramentas para análise de risco de viés dos estudos incluídos em uma revisão sistemática, diversas ferramentas foram desenvolvidas nos últimos anos. Para ensaios não-randomizados desenvolveu-se a ferramenta ROBINS-I (*Risk of Bias in Non-randomized of Interventions*, STERNE et al., 2016), para estudos com animais dispomos do *risk of bias tool for animal studies* (SYRCLE's - *Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation*, HOOIJMANS et al., 2014).

Em Odontologia, muitos estudos *in vitro* são produzidos com intuito de testar hipóteses e resumir informações essenciais para estudos futuros. Estes estudos empregam modelos experimentais que não envolvem seres humanos ou animais, simulam condições biológicas em laboratório de forma a testar novos materiais, métodos terapêuticos ou preventivos. É uma etapa preliminar para o desenvolvimento subsequente de pesquisas que envolvem desfechos clínicos. Além disso, muitas revisões sistemáticas baseadas em estudos laboratoriais são realizadas em odontologia como uma forma de sintetizar conhecimento e gerar possibilidades para os próximos estudos. Sabe-se que para estudos *in vitro*, os itens considerados na análise dos estudos clínicos podem não se aplicar. Por exemplo, a randomização de pessoas em estudos clínicos deve levar em consideração, para alguns desfechos, a idade, gênero, arco dentário, tipo dentário, entre outros, enquanto em um estudo *in vitro*, a unidade experimental pode ser um “palito” proveniente de um dente ou um “tipo” de dente. Assim, a randomização descrita na ferramenta Cochrane não se aplica a estas variações e deveria ser adaptada.

No entanto, ainda não existe nenhuma ferramenta de risco de viés elaborada especificamente para este tipo de estudo. O que existe na literatura são adaptações realizadas de maneira livre pelos autores de revisões sistemáticas baseadas em suas percepções pessoais e práticas acadêmicas, adaptando as ferramentas existentes e criando novos itens de avaliação de risco de viés conforme julgamento dos itens importantes para um determinado desfecho.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática para elaborar e descrever uma ferramenta/protocolo que será criada para avaliação do risco de viés de estudos *in vitro* para condução de revisões sistemáticas de pesquisas *in vitro* em Odontologia.

1.1.2 Objetivos específicos

- a) mapear se autores de RSs que incluíram estudos *in vitro* de odontologia realizam avaliação do risco de viés dos estudos incluídos;
- b) mapear quais ferramentas são utilizadas por autores de RSs que incluíram estudos *in vitro* de odontologia para avaliação do risco de viés dos estudos incluídos;
- c) identificar possíveis fontes de vieses em estudos *in vitro*.

1.2 Justificativa

As revisões sistemáticas estão entre os estudos que geram melhor evidência na academia e são transladados para a prática acadêmica e clínica. Assim, a análise do que é produzido utilizando-se resultados de estudos *in vitro* bem como o desenvolvimento de uma ferramenta para avaliar o risco de viés em estudos *in vitro* torna-se fundamental em Odontologia. Ainda, também não há um protocolo que possa ser seguido para a realização desses estudos, o que minimizaria os vieses das análises dos estudos *in vitro*.

2 Projeto de pesquisa

METODOLOGIA

Crítérios de eleição

Crítérios de Inclusão: 1) revisões sistemáticas de odontologia de ensaios *in vitro*; 2) revisões sistemáticas em uma única versão (não atualizada); 3) estudos em inglês. Destaca-se que serão consideradas aquelas revisões que utilizarem métodos explícitos para sintetizar achados de estudos e que tenham formulado uma questão clara de pesquisa (STERNE, 2019).

Crítérios de Exclusão: 1) revisões vazias e protocolos de revisão sistemática foram excluídos da análise; 2) estudos em outras línguas.

Desenvolvimento do Protocolo

Este protocolo considera os Itens de Relatório Preferidos para Revisão Sistemática e Protocolos de Meta-Análise, PRISMA-P (SHAMSEER et al., 2015).

Pesquisa e seleção da literatura

Dois revisores independentes (CDTR, IFLR) pesquisaram revisões sistemáticas publicadas no Pubmed via medline, Scopus, EmBase e Open Science, bem como na literatura cinzenta para detectar estudos não publicados até agosto de 2020. Os mesmos revisores selecionaram e definiram a amostra de revisões sistemáticas verificando o número de versões em cada tópico pesquisado. Nesta fase, as revisões sistemáticas que não atenderam aos critérios de elegibilidade pré-definidos foram excluídas. Os procedimentos de busca e seleção foram realizados de forma independente. Os autores discutiram quaisquer divergências no resultado da pesquisa bibliográfica e determinaram a amostra inicial de revisões sistemáticas por consenso usando a seguinte estratégia de busca no Pubmed "Oral Health"[Mesh] OR "Oral Health" OR "Health, Oral" OR "Dentistry"[Mesh] OR "Dentistry" OR "Dental Research"[Mesh] OR "Dental Research" AND "In Vitro Techniques"[Mesh] "In Vitro Techniques" OR "In Vitro Technique" OR "Technique, In Vitro" OR "Techniques, In Vitro" OR "In Vitro as Topic" OR "In Vitro" OR "Laboratory" OR "In situ model" OR "In

situ models" OR "In situ study" OR "In situ studies" Filter: Systematic reviews; e no Scopus "Oral Health" OR "Health, Oral" OR "Dentistry" OR "Dental Research" OR "Dental Research" AND "In Vitro Techniques" OR "In Vitro Technique" OR "Technique, In Vitro" OR "Techniques, In Vitro" OR "In Vitro as Topic" OR "In Vitro" OR "Laboratory" OR "In situ model" OR "In situ models" OR "In situ study" OR "In situ studies" AND "systematic review" OR "meta-analysis" OR "meta-analysis" OR "systematic literature review" Limit to: review and dentistry e adaptações para as outras bases. Para as outras fontes de busca serão feitas as adaptações necessárias e uma nova atualização em relação aos termos e operadores booleanos.

A seleção foi feita com base nos títulos e resumos dos artigos e, em seguida, será realizada a avaliação dos textos completos das revisões sistemáticas de estudos *in vitro* selecionados.

Extração de dados

Dois autores (CDTR, IFLR) extrairam, de forma independente e em duplicata, os dados usando o programa Rayyan. Duplicatas foram excluídas. Os dois autores discutiram quaisquer desacordos. Em caso de falta de consenso, um terceiro autor (TPC) resolveria a discordância. Será utilizada a ferramenta AMSTAR 2 (SHEA et al., 2017) para a avaliação das RS incluídas. As seguintes características serão extraídas das resenhas: nome dos autores e ano, tema/área da revisão sistemática, número de artigos incluídos na revisão, tipo de análise qualitativa, tipo de análise quantitativa, presença e tipo de análise de risco de viés, resultados das análises de risco de viés, resultado das meta-análises. Dois autores (CDTR, IFLR) avaliarão independentemente o RoB dos ensaios incluídos nas revisões sistemáticas com duas abordagens descritivas: 1) verificando o número de domínios avaliados para RoB nas diferentes versões da revisão sistemática, e 2) verificando a proporção (em porcentagem) dos diferentes níveis de RoB (baixo, alto e pouco claro) nas diferentes versões da revisão sistemática. Devido às mudanças no RoB ao longo dos anos, nem todos os domínios atuais estavam inicialmente disponíveis. Portanto, registraremos a proporção de cada domínio Cochrane relatado e avaliado por autores da revisão sistemática nas diferentes versões. O diagrama de fluxo e o número de artigos incluídos serão descritos em um fluxograma PRISMA P, no apêndice 1.

Será elaborada uma ferramenta inicial, a qual será pilotada envolvendo um processo Delphi, a qual consiste num método usado para estimar as probabilidades e os resultados de eventos futuros, onde um grupo de especialistas troca pontos de vista e cada um fornece, independentemente, estimativas e suposições a um facilitador, que analisa e emite um relatório resumido. Consiste em uma pesquisa sistemática de diversos estágios para chegar a um consenso, através da opinião de experts, que tem como objetivo validar, confirmar e substanciar os itens propostos (CANTRILL, SIBBALD, BUETOW, 1996).

Treinamento de revisores

Um autor (TPC) pilotará o formulário padronizado em revisões sistemáticas não incluídas na presente amostra. Em seguida, dois autores (CDTR, IFLR) calibrados pelo Teste Kappa, realizarão várias rodadas de treinamento extraíndo os dados de revisões sistemáticas não incluídas na amostra. Dúvidas e ambiguidades serão discutidas e resolvidas até que um consenso seja alcançado. Após a inclusão dos artigos, será desenvolvida a planilha para extração de dados para que se avalie quali e quantitativamente os estudos *in vitro* utilizados nas revisões sistemáticas e como eles utilizaram as ferramentas de risco de viés. Num primeiro momento, estes estudos serão divididos por área dentro da Odontologia, já que estudos *in vitro* de cada área tem características distintas. A partir desta divisão, poderemos propor na ferramenta as análises de risco de viés que são comuns a todos os estudos e aquelas específicas por áreas.

Análise de dados

A análise pretendida será descritiva dos tipos de ferramentas utilizadas e suas relações com os artigos. A partir destes dados, pretende-se elaborar em uma ferramenta para avaliação de risco de viés de estudos *in vitro*.

3 Relato do trabalho de campo

Devido a situação mundial originada a partir da pandemia COVID-19, a metodologia proposta no projeto em 2018 não pode ser realizada. Em função do obstáculo acima mencionado e para que os prazos de defesa do doutorado fossem cumpridos, foi desenhado um novo projeto, o de realizar uma revisão sistemática para elaborar e descrever uma ferramenta/protocolo de avaliação do risco de viés em revisões sistemática de estudos *in vitro* em Odontologia, seguindo a mesma linha de trabalho proposta inicialmente.

Através das evidências científicas, foi possível perceber a necessidade de criar um protocolo para realização de revisões sistemáticas *in vitro*. Dessa forma, nosso protocolo pode ter grande relevância e servir como guia para a comunidade científica que atua na prática laboratorial, reduzindo o risco de viés desses estudos que são a base para a prática clínica. Após a situação pandêmica se estabilizar, o estudo proposto inicialmente no projeto de pesquisa será retomado e concluído.

No diagrama de fluxo mostra os resultados da pesquisa, realizados até o momento (Figura 1).

4 ARTIGO

Risk of bias *in vitro* studies: a protocol for a systematic review*

AUTHOR IDENTIFICATION:

Isabela Furlaneto Leão Rhoden^a, Caroline Dias Tams Riffel^a, Rafael Sarkis-Onofre^b,
Lara Dotto^b, Maximiliano Sérgio Cenci^a, Tatiana Pereira-Cenci^a

a Graduate Program in Dentistry, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil

b IMED, Passo Fundo, Brazil

Institutional addresses:

Graduate Program in Dentistry, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil

Rua Gonçalves Chaves 457, Pelotas, RS, Brazil, 96015-560

Email addresses for all authors:

isah_leao@hotmail.com, cdtriffel@gmail.com, rafaelonofre@gmail.com,
tatiana.dds@gmail.com, cencims@gmail.com

***CORRESPONDING AUTHOR:**

Isabela Furlaneto Leão Rhoden*

Travessa Wolmar Salton nº 86, Apartamento 1602, Bairro Centro, Passo Fundo, RS,
Brazil, 99010-320.

Email: isah_leao@hotmail.com

Phone: 55 (14) 99137-3536

Declarations of interest: none

¹ Este artigo será submetido para o periódico *Systematic Reviews* e é aqui apresentado de acordo com as normas do periódico. Fator de impacto: 2,479.

Risk of bias *in vitro* studies: a protocol for a systematic review

Contributions: CDTR and IFLR wrote the protocol draft and conducted the electronic searches, TPC, RSO and MSC designed the study and reviewed the SR protocol

Abstract

Background: In vitro studies are widely performed in Dentistry as the majority of materials need to be tested in vitro before human use. Although not performed in humans or animals, they try to mimic biological conditions to test new materials and preventive or therapeutic methods. As in other studies, in vitro studies represent an important preliminary step to develop future clinical research. Many studies are also performed in vitro due to ethical reasons and the results of those studies are translated to clinical practice very often via systematic reviews without, however, assessing risk of bias with an adequate tool because systematic reviews were primarily design to gather results of clinical studies. Bias in in vitro studies may turn an important finding into useless information. This protocol aims at performing a systematic review of in vitro studies considering various outcomes and how to determine which elements may represent risk of bias that will directly impact in the studies' results.

Design: This review protocol used, whenever possible, PRISMA-P and describes the process of conducting a systematic review for the development of a tool that aims to assist the systematic reviews of in vitro studies. We will use two methodological approaches: (i) to carry out a systematic review to evaluate systematic reviews of in vitro studies considering various outcomes and how the risk of bias analysis was performed; and (ii) to create a bias risk analysis tool for in vitro studies in Dentistry. The quantity and quality of systematic reviews, the proportion of those who used a tool for risk of bias analysis, and the relevance of the tool and its impact on results and conclusions will be evaluated. Still, it is intended to develop a tool to be used in systematic reviews of in vitro studies, considering the parameters most commonly used in these studies and that may be sources of bias. We will search the electronic databases, Scopus, Web of Science, EmBase and PubMed for published studies, as well as sources of gray literature to detect unpublished studies. Two authors independently will select abstracts and full texts using predefined eligibility criteria. The

reference lists of the included studies will be searched manually and the relevant data will be extracted from the included studies using a specially designed data extraction spreadsheet and assessing the risk of bias from the included studies or systematic reviews. Our main results of interest will be to map RSs that included in vitro Dentistry studies with assessment of the risk of bias and which tools were used in the included studies, identifying possible sources of bias in laboratory studies. The second part of this project will be the construction of a tool to assess the risk of bias in in vitro studies in Dentistry. The review will be reported using the preferred reporting items for systematic reviews incorporating the statement of network meta-analyzes (PRISMA).

Discussion: We anticipate that our review will aggregate and highlight gaps in the available evidence on risk of bias in in vitro studies. There are several systematic reviews of in vitro studies, and laboratory studies are important because they are the basis of scientific evidence for future clinical studies. The SRs for synthesizing similar and good quality primary studies are considered the best level of evidence for decision-making about therapy, but that is only true if the primary studies are sound and are clinically related. To avoid analysis bias in the systematic review, data selection and analysis methods are established before the review is conducted, in a very rigorous and well-defined process. The judgment of the risk of bias should be carried out using a tool that brings transparency to the method applied by the authors, which guarantees the reproducibility of their results.

Systematic review registration: Not applicable, as this study will not assess human or animal data.

Key-words: Systematic Review; Bias; In Vitro Techniques; Dentistry.

Introduction/Background

Systematic reviews (SR) are considered the gold standard for the evidence used to assess the benefits and harms of health interventions. Systematic reviews of in vitro studies have been commonly published in Dentistry, with more than 5,000 hits in the last 10 years published in Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=systematic+review+in+vitro+dentistry>). In vitro studies can and are often used in systematic reviews together with clinical studies,

both to compare results and to show differences between them and how these differences reflect in the treatment choice decision process. These reviews are key elements in evidence-based health (HOOIJMANS et al., 2014) and widely used by clinicians and health managers to make decisions. Whereas controversial, sometimes systematic reviews of in vitro studies are used to base clinical decisions; for example, when this is the only source of evidence available. This practice can also be justified by ethical reasons that may be linked to the development of clinical studies or when there is no possibility of conducting a study for other reasons.

Although clinical decision-making based on the results of in vitro studies should not be a common practice, these studies are very important in dentistry for the development of new research hypotheses or comparison of dental materials that do not need clinical tests for certain outcomes. For example, if a material needs to be evaluated for its sorption and solubility, it is unlikely that a clinical study will answer these questions and systematizing the results of several in vitro studies will result in responses to material comparisons. Fundamentally, data from laboratory research establish the basis on which clinical studies advance (ABDELRAHMAN et al., 2019).

For this reason, it is important that these primary studies are evaluated for their methodological quality. Guidelines for assessing the methodological and reporting quality of systematic reviews (SR) were developed to contribute to the implementation of evidence-based health care and the reduction of research waste. There are several methods to assess the quality of SRs, but little is known about how they are used or where there are potential gaps in guiding best research practices (PUSSEGUDA et al., 2017). However, there is a phase prior to the assessment of the systematic review itself, which is the assessment of the studies included in these reviews. As is known, analysis of the risk and bias of the studies is essential.

Bias is a systematic error that can operate in any direction, and may underestimate or overestimate the true results of a survey. The risk of bias is related to the internal validity of the studies and reflects confidence in their results. The Cochrane risk of bias tool is the most used tool in the literature and was developed for the analysis of randomized clinical trials. This includes the assessment of seven domains: sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and staff, other potential threats to validity (other sources of bias), blinding of the outcome evaluation (blinding of the examiner), incomplete result data and selective result report

(HIGGINS et al., 2017; FAGGION JR et al., 2018; RADEMAKER et al., 2020). It is noticed that, when analyzing these items, many are not fully applicable to in vitro studies.

The criteria for assessing the quality and methodological validity of included studies is an essential component and should influence the analysis, interpretation and conclusions of a systematic review (HIGGINS; GREEN, 2011). A series of recommendations are proposed in the literature for selecting a risk of bias tool since a tool that encompasses different types of study has not yet been developed. When selecting a tool, the following items should be considered: using specific tools for this purpose and for the study design to be evaluated, tools that present clear recommendations as to how to evaluate the studies, tools that demonstrate that the bias risk categories can affect results and avoid tools that assess risk with numerical scores only (VISWANATHAN et al., 2018; CHING et al., 2019).

For studies included in a systematic review, a complete risk of bias assessment requires both a "study level" assessment (for example, allocation concealment adequacy) and, for some resources, a more recent approach called a "level assessment" result ". An outcome-level assessment involves assessing the reliability and validity of the data for each important outcome, determining the methods used to assess them in each individual study (GUYATT et al., 2008). The quality of the evidence can differ between the results, even within a study, as well as between a primary efficacy result, which is likely to be measured very carefully and systematically, and the assessment of serious damage (SCHUNEMANN et al., 2006), which may depend on spontaneous reports from investigators. This information must be reported to allow an explicit assessment of the extent to which an estimate of the effect is correct (GUYATT et al., 2008).

Poorly conducted or reported systematic reviews can lead to inaccurate estimates of treatment effectiveness, misleading conclusions and reduced applicability, wasting resources and time (PUSSEGUDA et al., 2017). When SRs comply with the established methodology, they report results transparently and are free from bias, they provide information to help improve future work by reducing biases (ABDELRAHMAN et al., 2019). When combining the evidence from several studies, it is important to consider the risk of bias in each study and decide whether the biases are capable of compromising the integrity of the results and conclusions presented.

However, there is still no risk of bias tool designed specifically for in vitro studies. In this way, this project was designed to understand how systematic reviews of in vitro studies are carried out with regard to the choice of analysis and / or risk of bias tools and to develop a possible risk analysis tool for in vitro studies bias be used in the future for systematic reviews of in vitro studies.

Review objectives

The objective of this work will be to carry out a systematic review to develop and describe a tool / protocol for assessing the risk of bias in systematic reviews of in vitro research in Dentistry. It is intended to map if authors of systematic reviews that included in vitro dentistry studies carry out an assessment of the risk of bias in the included studies; Identify possible sources of bias in laboratory studies.

Why it is important to do this review

Systematic review is a type of secondary study that gathers, evaluates and synthesizes relevant primary studies on a given research question. Through an explicit, clear and transparent methodology, it provides the best evidence for decision making and reducing the risk of bias (SENA et al., 2014). As demonstrated, there is still no tool that can be followed for conducting systematic reviews of in vitro studies.

Materials and Methods

Eligibility criteria

Inclusion Criteria: 1) systematic reviews of dentistry in vitro tests; 2) systematic reviews in a single version (not updated); 3) studies in English according to STERNE, 2019: including reviews that use explicit, systematic methods to collate and synthesize findings of studies that address a clearly formulated question.

Exclusion Criteria: 1) empty reviews and systematic review protocols were excluded from the analysis; 2) studies in other languages.

Protocol Development

This protocol considered the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols, PRISMA-P (SHAMSEER et al., 2015).

Literature search and selection

Two independent reviewers (CDTR, IFLR) searched for systematic reviews published on Pubmed via medline until November 2020. The same reviewers selected and defined the sample of systematic reviews by checking the number of versions on each topic surveyed. At this stage, systematic reviews that did not meet the pre-defined eligibility criteria were excluded.

The search and selection procedures were carried out independently. The authors discussed any divergences in the literature search result and determined the initial sample of systematic reviews by consensus using the following search strategy in Pubmed "Oral Health" [Mesh] OR "Oral Health" OR "Health, Oral" OR "Dentistry" [Mesh] OR "Dentistry" OR "Dental Research" [Mesh] OR "Dental Research" AND "In Vitro Techniques" [Mesh] "In Vitro Techniques" OR "In Vitro Technique" OR "Technique, In Vitro" OR "Techniques , In Vitro "OR" In Vitro as Topic "OR" In Vitro "OR" Laboratory "OR" In situ model "OR" In situ models "OR" In situ study "OR" In situ studies "Filter: Systematic reviews; and Scopus "Oral Health" OR "Health, Oral" OR "Dentistry" OR "Dental Research" OR "Dental Research" AND "In Vitro Techniques" OR "In Vitro Technique" OR "Technique, In Vitro" OR "Techniques, In Vitro "OR" In Vitro as Topic "OR" In Vitro "OR" Laboratory "OR" In situ model "OR" In situ models "OR" In situ study "OR" In situ studies "AND" systematic review "OR" meta-analysis "OR" meta-analysis "OR" systematic literature review "Limit to: review and dentistry and adaptations to the other databases.

For the Scopus, EmBase and Open Science databases, the necessary adaptations will be made.

The selection was made based on the abstracts and titles of the articles and then on the full texts of the systematic reviews of in vitro studies.

Data extraction

Two authors (CDTR, IFLR) extracted data, independently and in duplicate, using the Rayyan program. Duplicates were excluded. The two authors discussed any disagreements. In case of lack of consensus, a third author (TPC) resolved the disagreement. The following characteristics were extracted from the reviews: name of the authors and year, theme of the systematic review, number of articles included in the review, type of qualitative analysis, type of quantitative analysis, presence and type of risk of bias analysis, results of the analysis of risk of bias, the result of meta-analyses. Two authors (CDTR, IFLR) independently evaluated the RoB of the trials included in the systematic reviews with two descriptive approaches: 1) verifying the number of domains evaluated for RoB in the different versions of the systematic review, and 2) verifying the proportion (in percentage) of the different levels of RoB (low, high and unclear) in the different versions of the systematic review. Due to changes in RoB over the years, not all current domains were initially available. Therefore, we recorded the proportion of each Cochrane domain reported and evaluated by authors of the systematic review in the different versions. The flow diagram and the number of articles included will be described in a PRISMA P flow chart in Appendix 1.

Missing data

We will contact the paper's corresponding author up to three times via email to request missing data, which will be considered unobtainable if no reply is received within 6 weeks. If data for outcomes are not presented in an appropriate form, we will attempt to impute these using established methods. We will conduct sensitivity analyses, if necessary.

Reviewers's training

One author (TPC) piloted the standardized form in systematic reviews not included in the present sample. Then, two authors (CDTR, IFLR) performed several training rounds extracting data from systematic reviews not included in the sample. Doubts and ambiguities were discussed and resolved until consensus was reached.

Data analysis

The intended analysis will be descriptive of the types of tools used and their relationship with the articles. Based on these data, it is intended to develop a tool for assessing the risk of bias *in vitro* studies.

Results

Selection of studies

So far, the initial electronic search has been carried out, which produced 3,204 reviewed articles, 229 *in vitro* studies were found, with only 125 systematic reviews, which were included.

Summary of findings

We will present the results in adapted 'Summary of findings' tables for risk of bias tools and a table presenting a possible tool for assessing risk of bias *in vitro* studies. The tables will contain details of the risk of bias tool together with the interpretation of findings.

Availability of data and materials

Data sharing will be available after conducting the systematic review, as this article has no datasets generated or analysed.

References

SENA ES, CURRIE GL, MCCANN SK, MACLEOD MR, HOWELLS DW. Systematic reviews and meta-analysis of preclinical studies: why perform them and how to appraise them critically. **J Cereb Blood Flow Metab.** 2014;34(5):737-42.

HOOIJMANS, CR, ROVERS MM, VRIES RBM, LEENAARS M, RITSKES-HOITINGA M, LANGENDAM MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Medical Research Methodology.** 2014;14:43.

HIGGINS JPT, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]: **The Cochrane Collaboration**; 2011. Available from <https://training.cochrane.org/handbook>. Accessed 20 set 2020.

HIGGINS JPT, ALTMAN DG, STERNE JAC. Assess ing risk of bias in included studies, in: J.P.T. Higgins, R. Churchill, J. Chandler, M.S. Cumpston (Eds.), **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.2.0** (Updated June 2017), Cochrane, 2017 Available from www.training.cochrane.org/handbook

SHAMSEER, L. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **BMJ**, v. 350, p. g7647, 2015.

SHEA BJ, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non- randomised studies of healthcare interventions, or both **BMJ** 2017; 358 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.

STERNE, J. A. C. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ**, v. 355, p. i4919, 2016.

STERNE JAC, SAVOVIĆ J, PAGE MJ, ELBERS RG, BLENCOWE NS, BOUTRON I, CATES CJ, CHENG H-Y, CORBETT MS, ELDRIDGE SM, HERNÁN MA, HOPEWELL S, HRÓBJARTSSON A, JUNQUEIRA DR, JÜNI P, KIRKHAM JJ, LASSERSON T, LI T, MCALEENAN A, REEVES BC, SHEPPERD S, SHRIER I, STEWART LA, TILLING K, WHITE IR, WHITING PF, HIGGINS JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of

bias in randomised trials. *BMJ* 2019; **366**: l4898.

VISWANATHAN, M. et al. Recommendations for assessing the risk of bias in systematic reviews of health-care interventions. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 97, p. 26-34, 2018.

DAVID MOHER, ALESSANDRO LIBERATI, JENNIFER TETZLAFF, DOUGLAS G. ALTMAN, The PRISMA Group. **Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement**. n.21. July, 2009.

MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, ALTMAN DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010; 8:336-41.

FAGGION JR CM, ARANDAB L, PANDISC N, ALARCÓN MA, DIAZD KT. Risk of bias over time in updates of Cochrane oral health reviews. *Journal of Dentistry* <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.10.004>

RADEMAKER MM, RAMAKERS GGJ, SMIT AL, HOOFT L, STEGEMAN I. The effect of the CONSORT statement on the amount of "unclear" Risk of Bias reporting in Cochrane Systematic Reviews. *I.PLoS One*. 2020 Jul 10;15(7):e0235535. doi: 10.1371/journal.pone.0235535. eCollection 2020.PMID: 32650340

GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE, KUNZ R, FALCK-YTTER Y, et al. (2008) GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336: 924–926.

SCHUNEMANN HJ, JAESCHKE R, COOK DJ, BRIA WF, EL-SOLH AA, et al. (2006) An official ATS statement: Grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 605–614.

CARLY CHING, EBIOWEI SF. ORUBU, VERONIKA J. WIRTZ, MUHAMMAD H. ZAMAN. *BMJ Open* 2019; 9; e030747.

ABDELRAHMAN ELSHAFAY, ESRAA SALAH OMRAN, MARIAM ABDELKHALEK, MOHAMED OMAR EL-BADRY, HEBA GAMAL EISA, SALMA Y FALA, THAO DANG, MOHAMMAD A.T.GHANEM, MAHA ELBADAWY, MOHAMED TAMER ELHADY, NGUYEN LAM VOUNG, KENJI HIRAYAMA & NGUYEN TIEN HUY (2019): Reporting quality in systematic reviews of in vitro studies: a systematic review, **Current Medical Research and Opinion**.

PUSSEGUDA K, TURNER L, GARRITTY C, MAYHEW A, SKIDMORE B, STEVENS A, BOUTRON I, SARKIS-ONOFRE R, BJERRE LM, HRÓBJARTSSON A, ALTMAN DG, MOHER D. Systematic review adherence to methodological or reporting quality. **Syst Rev**. 2017 Jul 19;6(10):131.

PUSSEGUDA K, TURNER L, GARRITTY C, MAYHEW A, SKIDMORE B, STEVENS A, BOUTRON I, SARKIS-ONOFRE R, BJERRE LM, HRÓBJARTSSON A, ALTMAN DG, MOHER D. Identifying approaches for assessing methodological and reporting quality of systematic reviews: a descriptive study. **Syst Rev**. 2017 Jun 19;6(1):117.

PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol*

Section and topic	Item No	Checklist item
ADMINISTRATIVE INFORMATION		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
INTRODUCTION		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
METHODS		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review

Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Study records:		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I^2 , Kendall's τ)
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

*** It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

From: Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647.

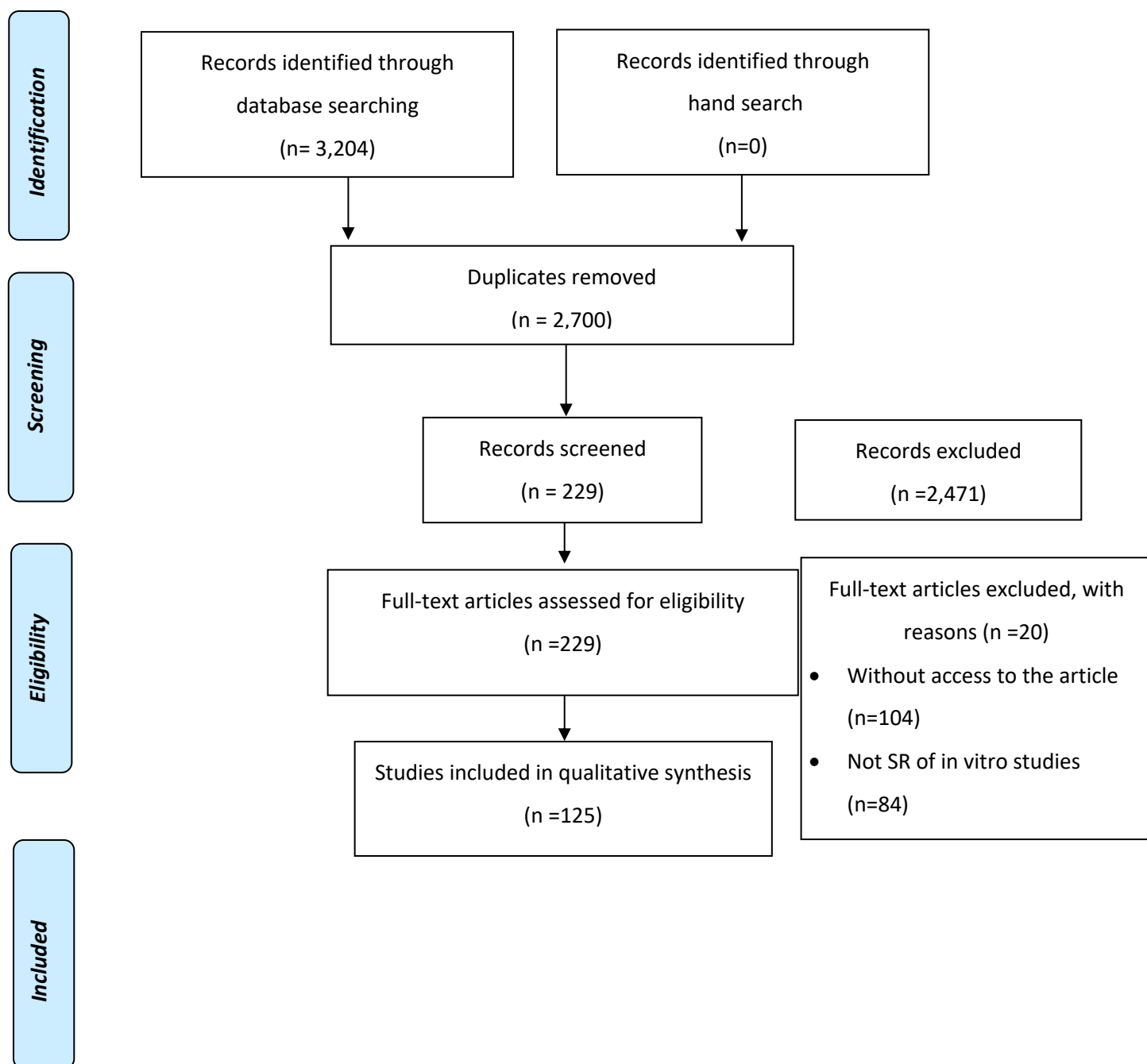


Figure 1. Flowchart of the systematic review.

5 Considerações Finais

Baseado na apreciação dos estudos selecionados e pré-avaliados nesta revisão sistemática, pode-se notar que não há ferramenta ou recomendação publicada para a avaliação de risco de viés de revisões sistemáticas de estudos *in vitro*. Desta forma, este protocolo pode levar a várias recomendações aos pesquisadores, e permitir a elaboração e a descrição de uma ferramenta de avaliação do risco de viés para estudos *in vitro* em Odontologia.

Orçamento

Artigos de Comut	R\$ 300,00
Revisão de inglês	R\$ 500,00
Papel e impressões	R\$ 200,00
Pagamento de custo para publicação do artigo	U\$ 1000
 Valor estimado da tese	 R\$ 10.000,00

Cronograma

As etapas de execução do presente estudo serão:

1. Levantamento bibliográfico inicial;
2. Elaboração do projeto de tese;
3. Qualificação do projeto;
4. Início da busca para a realização da Revisão sistemática
5. Revisão Sistemática
6. Redação de relatórios e artigo para publicação;
7. Defesa da tese;
8. Correções e envio do artigo para publicação.

Tabela 1 - Cronograma de execução das etapas

2018											
Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
1	1	1	1	2	2	2	2	3	4	4	4
2019											
Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
4	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5
2020											
Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	7
2021											
Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
8	8	8	8								

Referências

ABDELRAHMAN ELSHAFAY, ESRAA SALAH OMRAN, MARIAM ABDELKHALEK, MOHAMED OMAR EL-BADRY, HEBA GAMAL EISA, SALMA Y FALA, THAO DANG, MOHAMMAD A.T.GHANEM, MAHA ELBADAWY, MOHAMED TAMER ELHADY, NGUYEN LAM VOUNG, KENJI HIRAYAMA & NGUYEN TIEN HUY (2019): Reporting quality in systematic reviews of in vitro studies: a systematic review, **Current Medical Research and Opinion**.

CARLY CHING, EBIOWEI SF. ORUBU, VERONIKA J. WIRTZ, MUHAMMAD H. ZAMAN. **BMJ** Open 2019; 9; e030747.

DAVID MOHER, ALESSANDRO LIBERATI, JENNIFER TETZLAFF, DOUGLAS G. ALTMAN, The PRISMA Group. **Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement**. n.21. July, 2009.

FAGGION JR CM, ARANDAB L, PANDISC N, ALARCÓN MA, DIAZD KT. Risk of bias over time in updates of Cochrane oral health reviews. **Journal of Dentistry** <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.10.004>

GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE, KUNZ R, FALCK-YTTER Y, et al. (2008) GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ** 336: 924–926.

HIGGINS JPT, ALTMAN DG, STERNE JAC. Assess ing risk of bias in included studies, in: J.P.T. Higgins, R. Churchill, J. Chandler, M.S. Cumpston (Eds.), **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.2.0** (Updated June 2017), Cochrane, 2017 Available from www.training.cochrane.org/handbook

HIGGINS JPT, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]: **The Cochrane Collaboration**; 2011. Available from <http://training.cochrane.org/handbook>. Accessed 20 set 2020.

HOOIJMANS, CR, ROVERS MM, VRIES RBM, LEENAARS M, RITSKES-HOITINGA

M, LANGENDAM MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Medical Research Methodology**. 2014;14:43.

MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, ALTMAN DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Int J Surg** 2010; 8:336-41.

PUSSEGUDA K, TURNER L, GARRITTY C, MAYHEW A, SKIDMORE B, STEVENS A, BOUTRON I, SARKIS-ONOFRE R, BJERRE LM, HRÓBJARTSSON A, ALTMAN DG, MOHER D. Systematic review adherence to methodological or reporting quality. **Syst Rev**. 2017 Jul 19;6(10):131.

PUSSEGUDA K, TURNER L, GARRITTY C, MAYHEW A, SKIDMORE B, STEVENS A, BOUTRON I, SARKIS-ONOFRE R, BJERRE LM, HRÓBJARTSSON A, ALTMAN DG, MOHER D. Identifying approaches for assessing methodological and reporting quality of systematic reviews: a descriptive study. **Syst Rev**. 2017 Jun 19;6(1):117.

RADEMAKER MM, RAMAKERS GGJ, SMIT AL, HOOFT L, STEGEMAN I. The effect of the CONSORT statement on the amount of "unclear" Risk of Bias reporting in Cochrane Systematic Reviews. **I.PLoS One**. 2020 Jul 10;15(7):e0235535. doi: 10.1371/journal.pone.0235535. eCollection 2020.PMID: 32650340

SCHUNEMANN HJ, JAESCHKE R, COOK DJ, BRIA WF, EL-SOLH AA, et al. (2006) An official ATS statement: Grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. **Am J Respir Crit Care Med** 174: 605–614.

SENA ES, CURRIE GL, MCCANN SK, MACLEOD MR, HOWELLS DW. Systematic reviews and meta-analysis of preclinical studies: why perform them and how to appraise them critically. **J Cereb Blood Flow Metab**. 2014;34(5):737-42.

SHAMSEER, L. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **BMJ**, v. 350, p. g7647, 2015.

SHEA BJ, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non- randomised studies of healthcare interventions, or both BMJ 2017; 358 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.

STERNE, J. A. C. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ**, v. 355, p. i4919, 2016.

STERNE JAC, SAVOVIĆ J, PAGE MJ, ELBERS RG, BLENCOWE NS, BOUTRON I, CATES CJ, CHENG H-Y, CORBETT MS, ELDRIDGE SM, HERNÁN MA, HOPEWELL S, HRÓBJARTSSON A, JUNQUEIRA DR, JÜNI P, KIRKHAM JJ, LASSERSON T, LI T, MCALEENAN A, REEVES BC, SHEPPERD S, SHRIER I, STEWART LA, TILLING K, WHITE IR, WHITING PF, HIGGINS JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; **366**: l4898.

VISWANATHAN, M. et al. Recommendations for assessing the risk of bias in systematic reviews of health-care interventions. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 97, p. 26-34, 2018.