

Protocolo de Revisão Sistemática



Regina El Dib, Ph.D.

Post-doctoral, McMaster University, Canada

Scientific Advisor and Researcher in EBM, UNESP/Botucatu, Brazil

Título

- [Intervenção] para [Situação Clínica]
- [Intervenção A] versus [Intervenção B] para [Situação Clínica]
- [Intervenção] para [Situação Clínica] em [grupo de participantes/localização]

Título - Exemplos

Cryoablation versus radiofrequency ablation for the treatment of small renal cell carcinoma (Protocol)

Imatinib mesylate for gastrointestinal stromal tumours (GISTs) (Protocol)

Enzyme replacement therapy for Fabry disease

Air versus saline in the loss of resistance technique for the identification of the epidural space (Protocol)

1 Introdução

- Prevalência
- Etiologia
- Tratamento
- Situa-lo em relação a outros já publicados, apresentando o estado em que se encontra a pesquisa
- Justificar a escolha do tema

Introdução - Exemplos

Description of the condition

Renal cell carcinoma (RCC) is a form of kidney cancer that involves cancerous changes in the cells of the renal tubule. The American Cancer Society estimated there were 51,190 new cases and 12,890 deaths from RCC in 2007 (Jemal 2007). RCC constitutes 3% of malignancies in adults and 80% to 90% of malignant renal tumours (Jemal 2007). Worldwide, the estimated number of people who died of RCC annually is 100,000 (Hegarty 2006), with a 5-year overall survival rate of 50% regardless of tumour stage (Robson 1969). North America, Europe, and Australia have the highest incidence of RCC (Hegarty 2006).

Risk factors for RCC are as follows:

How the intervention might work

Cryoablation

The kidney is mobilized and freed from the perirenal fat. A rigid ultrasonographic device is inserted, and the tumour is measured. Then a biopsy is taken from the tumour to establish an histologic

RFA

RFA delivers a high frequency (460 to 500 kHz (kilohertz)) alternating current into the tumour using an RF electrode, a thin needle (21 to 14 G (gauge)) that is electrically insulated along all but the distal 1 to 3 cm of the shaft. The application of RF current

Description of the intervention

When technically feasible, the standard of care treatment for these masses has been partial nephrectomy (i.e. surgery to remove part of one kidney or a kidney tumour, but not an entire kidney). Local and distant oncological control has been well established with surgical excision (Desai 2007). In the last 10 years a minimally invasive approach with laparoscopy has largely supplanted open

Why it is important to do this review

The results will be used to provide patients and doctors with evidence that either CA or RFA is superior with regards to the oncologic efficacy of treating small renal masses less than 4.0 cm. Potential advantages of both techniques include reduce morbidity, outpatient therapy, and the ability to treat poor surgical candidates.

BACKGROUND

Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are a subgroup of soft-tissue sarcomas with an estimated prevalence of 15-20 per 1,000,000 (Verweij 2004). GISTs are the most common mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract and are related to the intestinal cells of Cajal (ICC) (Corless 2004). They are characterized by constitutive over-expression of the tyrosine kinase receptor KIT (CD 117) (Connolly 2003). Mutations of KIT are common in malignant GISTs and occur in up to 90% of GISTs. They are found most frequently in exon 11, but they also occur in exon 13 and 9 (Connolly 2003).

GISTs arise predominantly in the stomach, small intestine, and in the colon/rectum (Corless 2004; Wu 2003), but also occur in many other sites such as oesophagus, appendix, gallbladder, pancreas, mesentery, omentum and retroperitoneum (Corless 2004).

The disease specific survival rate range is 69% - 97% at 1 year and 35% - 76% at 5 years (Dematteo 2000; Wu 2003). Recurrence occurs in 40% of patients and survival rates in patients after complete resection are 88% at 1 year and 54% at 5 years (Dematteo 2000). Male sex, tumour size greater than 5 cm, incomplete resection or unresectable tumours, and absence of KIT exon 11 mutation are associated with poor prognosis (Dematteo 2000; Heinrich 2003).

Imatinib mesylate (Glivec or STI 571 or Gleevec) is a selective inhibitor of tyrosine kinase-mediated activity and has been described as the first effective systemic treatment for gastrointestinal tumours (Demetri 2002; Verweij 2004). Two randomised controlled trials (Demetri 2002; Verweij 2004) have demonstrated that the imatinib mesylate in patients with advanced or metastatic GIST was associated with improvement of survival, but complete response was observed in around 5% of patients in only one RCT (Verweij 2004).

Recently, a consensus opinion stated that resection with negative tumour margins is the standard surgical treatment for GISTs. Adjuvant as well as neo-adjuvant imatinib remain experimental approaches to be performed within prospective clinical studies after optimal tumour resection (Blay 2005).

There is no systematic review evaluating the effect of imatinib mesylate for advanced GISTs.

2 Objetivo

- Avaliar a **EFETIVIDADE** [Intervenção A] versus [Intervenção B] para [Situação Clínica] **EFICÁCIA**
EFICIÊNCIA
SEGURANÇA

2.1 Pergunta

2.2 Hipóteses

To assess efficacy and safety of cyclobenzaprine in the treatment of myofascial pain.

To test the null hypotheses that there are no differences in outcomes between cyclobenzaprine versus physiotherapy or other active treatments for treating myofascial pain.

We will also seek to identify any adverse effects related to the treatment.

To evaluate the effectiveness and safety of ERT compared to other interventions, placebo or no interventions, for treating AFD.

To assess the effectiveness of programmes to promote the wearing of hearing protection in workers who are exposed to noise in the workplace.

Objective: To summarize the evidence for the effectiveness and safety of different types of hearing protective devices among workers exposed to noise in the workplace.

3 Método

- Tipo de estudo
- Local
- Amostra
 - Tamanho da amostra
- Critérios de inclusão
 - Tipo de estudos incluídos
 - Tipo de participantes
 - Tipo de intervenções
 - Desfechos clínicos a serem estudados (desfechos primários e secundários)
- Estratégia de busca
- Método a ser utilizado para a localização dos estudos
- Seleção dos estudos
- Avaliação da qualidade
- Extração de dados

3.1 Tipo de estudo

3.1 Tipo de Estudo

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e quase randomizados com metanálises

3.2 Local

3.2 Local

O estudo será desenvolvido na Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP, no Departamento de Anestesia.

3.3 Amostra

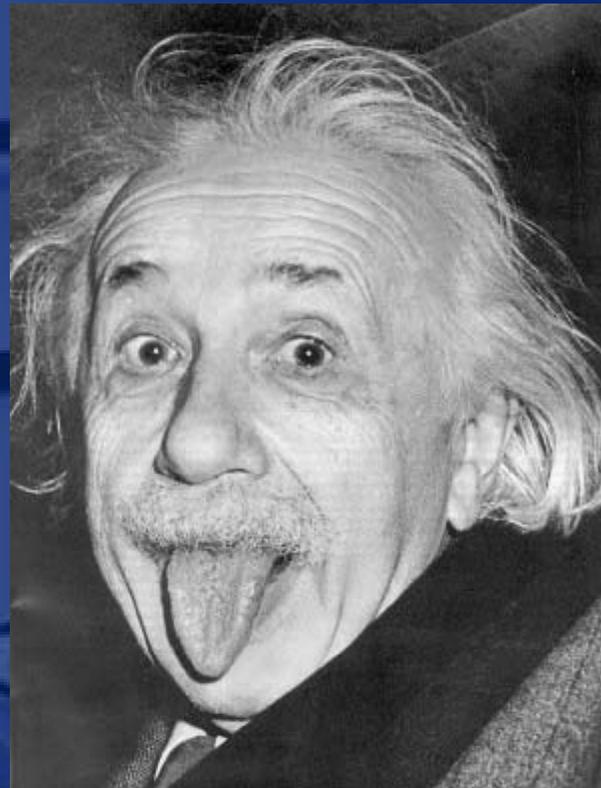
3.3.1 Tamanho da amostra

3.3 Amostra

3.3.1 Tamanho da amostra

Amostra de conveniência. Serão incluídos todos os ensaios clínicos randomizados ou quase randomizados encontrados que preencherem os critérios de inclusão descritos abaixo.

3.4 Critérios de Inclusão



Types of studies

We will include randomized controlled trials and quasi-randomized controlled trials.

Types of participants

We will include adults (> 18 years old) classified as American Society of Anesthesiologists (ASA) grades 1 to 3 undergoing surgical procedures, pregnant women in obstetric labour, and patients receiving postoperative analgesia.

We will exclude patients with severe haemorrhage or shock; coagulation abnormalities, or patients using anticoagulants; previous laminectomy; local puncture infection; pre-eclampsia; or allergies to the medications used.

Types of interventions

- Intervention of interest: saline (fluid)
- Control intervention: air

Types of studies

Randomised controlled trials (RCTs) and quasi-RCTs (RCTs in which allocation to treatment was obtained by alternation, use of alternate medical records, date of birth, or other predictable methods) will be included in this systematic review.

Types of interventions

- Intervention group: CA
- Control group: RFA

We will consider all types of cross-sectional imaging techniques.

Types of participants

We will consider adults with renal cell carcinoma defined as people who:

- have tumours that progress in size while on a watchful-waiting protocol;
- have multiple tumours;
- have a tumour (or tumours) in a solitary kidney;
- have poor renal function and a renal tumour;
- have significant co-morbidities that may benefit from a less invasive approach.

Studies of mixed tumour types will be eligible only if patients with renal cell carcinoma are stratified and reported separately from other groups.

We will consider the following exclusion criteria:

- large tumours > 4.0 cm;

Primary outcomes

1. Treatment failure rate (Failure will be defined as enhancement of ablated tissue greater than 10 Hounsfield units (HU) with contrast.)
2. Overall survival from date of randomization
3. Cancer-free survival rate after a single cryoablation procedure
4. Recurrence of RCC from date of randomization

Primary outcomes

1. Quality of life

2. Safety measures

- falls, exacerbation of chronic or pre-existing illness, injury or death during exercise sessions

Primary outcomes

We will measure the following primary outcomes:

1. Pulmonary complications defined as:
 - i) atelectasis (radiographic, tomographic or bronchoscopic, diagnosis and, or, clinical signs with acute respiratory symptoms, such as dyspnea, cough, wheeze);
 - ii) acute respiratory inadequacy (radiographical diagnosis and, or , signs or acute respiratory symptoms such as tracheobronchial purulent secretion, fever (greater than 38°) or increased white blood cell count (greater than 10.000/mm³): tracheobronchial infection, pneumonia.

Primary outcomes

- The proportion of participants who wear hearing protective devices relative to the proportion in the control group.

Secondary outcomes

1. Average per cent decrease in tumour size
2. Renal function GFR of < 60 mL per minute per 1.73 m² (metres squared)
3. Intra- and post-operative complications rates will be documented in terms of hematuria, haemorrhage (requiring transfusion or not), perinephric hematoma, ureteral strictures, loss of a renal unit, urinary leak, bleeding, fever and flu-like symptoms, uretero pelvic junction obstruction, and upper pole hydrocalycosis.
4. Adverse events
5. Quality of life data (QoL)
6. Hospital length of stay (days)
7. Cost-analysis (narrative description)

1. Professional/scholastic measures

- Daily tasks
- Self-esteem
- Family satisfaction
- Sleep quality
- Teacher-assessed marks
- Communication skills

Secondary outcomes

- Intention to use the devices, perceived benefits and barriers to the use of hearing protection (self-reported use of hearing protection).
- Self-reported use of hearing protection devices and its variants (analysed in the current version of this review).
- Awareness of risk.

3.5 Estratégia de Busca

There will be no language restriction and the trials will be identified from the sources listed below.

We will identify relevant trials from the Inborn Errors of Metabolism Trials Register, compiled from electronic searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) (updated with each new issue of *The Cochrane Library*), quarterly searches of MEDLINE and the prospective handsearching of one journal - *Journal of Inherited Metabolic Disease*. Unpublished

((Fabry Disease) OR (Disease, Fabry) OR (Angiokeratoma Corporis Diffusum) OR (Anderson-Fabry Disease) OR (Anderson Fabry Disease) OR (Disease, Anderson-Fabry) OR (Fabry's Disease) OR (Disease, Fabry's) OR (Fabrys Disease)) AND ((agalsidase beta) OR (Fabrazyme) OR (Genzyme brand of agalsidase beta))

1. Electronic databases

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library, 2006);

MEDLINE, via PubMed interface (1966-2006);

Excerpta Medica - EMBASE via OVID (1980-2006);

Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS (1982-2006);

Specific search strategy for each electronic databases is listed in additional table.

2. Websites

<http://www.controlledtrials.com>

<http://clinicaltrials.gov/ct/gui>

<http://www.cancernet.nci.nih.gov/pdq.htm>

<http://www.eortc.be>

<http://www.ctg.queensu.ca>

<http://www.CenterWatch.com/>

3. Reference lists

References of the identified relevant studies will be scrutinized for additional citations.

4. Personal contact

Specialists in the area and the main authors of included trials will be contacted about unpublished data.

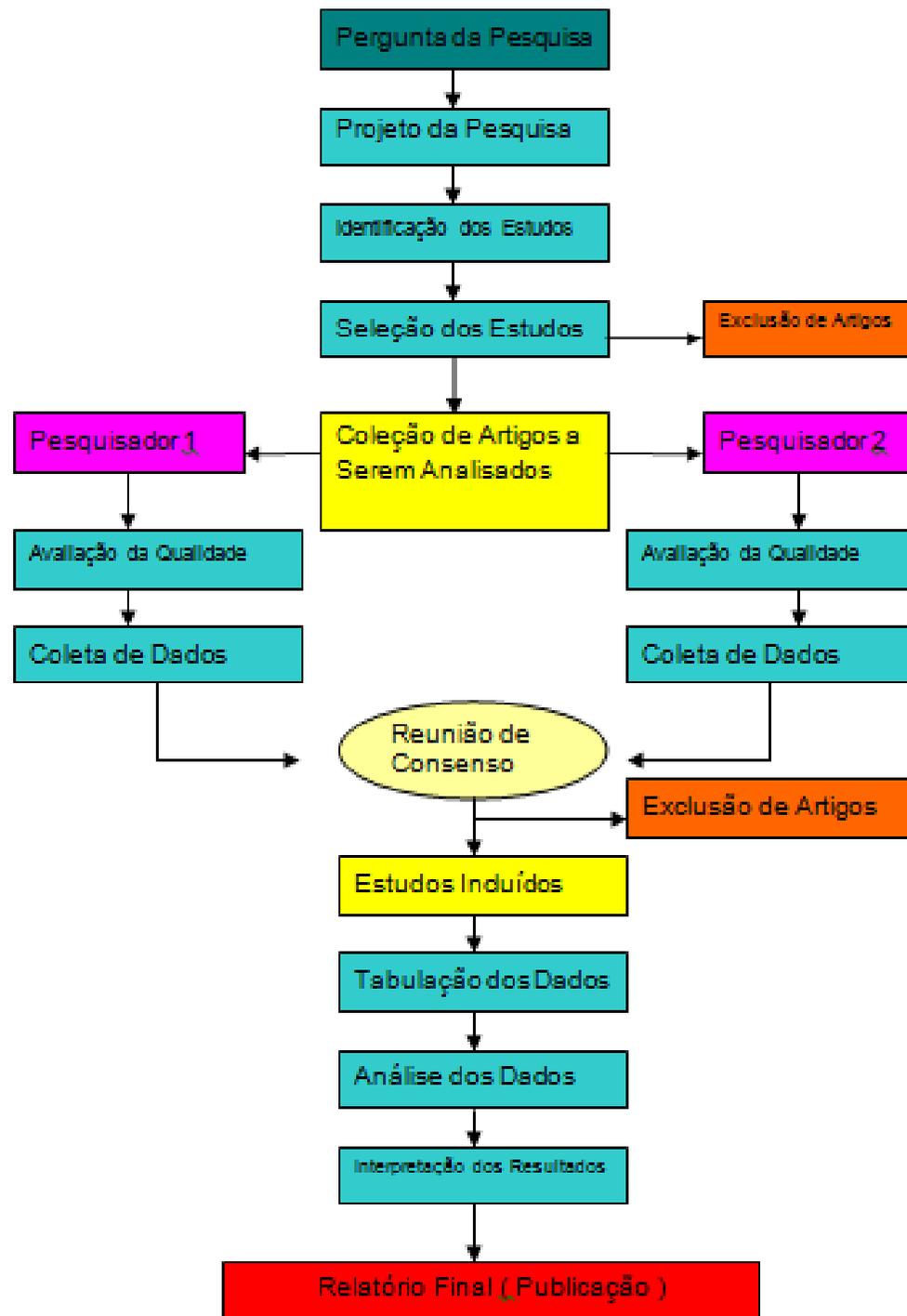
5. Pharmaceutical companies

If further information is required, pharmaceutical companies will be contacted for further details of published and unpublished trials.

3.6 Método a ser utilizado para localização dos estudos

3.5 Localização dos estudos

Dois revisores (EJ e FMGL) avaliaram independentemente os títulos e os resumos de todos os relatos de ensaios clínicos identificados na busca eletrônica. Quando possível, os estudos que preencheram os critérios de inclusão foram obtidos (Figura 01).



3.7 Seleção dos Estudos

Dois revisores (EJ e FMGL) avaliaram de maneira independente os títulos e resumos de todos os estudos identificados pelas buscas em processo de funil, por meio de acesso a títulos, resumos e palavras chaves das referências bibliográficas identificadas. Em caso de discórdia relativa à avaliação, o primeiro autor do estudo foi contatado visando informações adicionais. Os estudos foram classificados em:

1. Elegíveis: caso em que foi solicitada uma cópia do artigo na íntegra para aplicar os critérios de inclusão;
2. Inelegíveis: estudos fora do assunto de interesse e estudos que não são ensaios clínicos randomizados e nem quase-randomizados.

3.8 Avaliação da qualidade: avaliação do risco de viés nos estudos incluídos

- *Cochrane Handbook* (Higgins 2009)
 - Geração da sequência de alocação;
 - Sigilo/Ocultação da alocação;
 - Mascaramento/cegamento;
 - Controle de dados incompletos (dados dos participantes dos estudos incluídos);
 - Relato seletivo de desfechos;
 - Outros vieses.

Tabela de análise do risco de ocorrência de viés nos ensaios clínicos.

Risco de viés no estudo		
Item	Julgamento*	Descrição
A geração da alocação foi realizada?		
A ocultação da alocação foi realizada?		
Controle de dados incompletos verificado?		
Livre de relato seletivo de desfechos?		
Os desfechos relevantes foram avaliados?		
Os desfechos foram avaliados com o investigador "cego" para os grupos de alocação?		

* Baixo, moderado ou alto risco de viés

3.9 Extração de dados

3. Data extraction

Two authors (RPED and ANA) will extract data independently. Discrepancies in the results will be resolved by discussion. A standard form will be used to extract the following information: characteristics of the study (design, methods of randomisation); participants; interventions; outcomes (types of outcome measures, timing of outcomes, adverse events).

3.9 Extração de dados

3.10 Extração dos dados

Dois revisores extraíram os dados dos artigos (EJ e FMGL) que responderam aos critérios de inclusão descritos anteriormente. Um formulário padronizado foi utilizado para extrair as seguintes informações: características do estudo (desenho, método de randomização, geração e ocultação da alocação); participantes; intervenções; desfechos clínicos (tipos de desfechos mensurados – i.e., dicotômico ou contínuo; efeitos adversos, etc). O formulário foi baseado no *Cochrane Handbook* (Anexo 02).

Formulário de extração de dados

ID – autor, ano de publicação:

Ação a ser tomada

O que será perguntado ao autor:

METODO

1. Desenho:
 2. Multicêntrico ou único-centro:
 3. Período do estudo:
 4. Justificativa para o tamanho da amostra:
 5. Geração da alocação:
 6. Ocultação da alocação:
 7. Mascaramento dos desfechos a serem avaliados e por parte dos participantes:
 8. Controle de dados incompletos verificado:
 9. Livre de relato seletivo de desfechos:
 10. Outras fontes de vieses:
 11. Análise por intenção-de-tratar:
 12. Duração do seguimento:
-

PARTICIPANTES

1. N:
 2. Sexo:
 3. Idade (média):
 4. Cenário do estudo:
 5. Critérios de inclusão:
 6. Critérios de exclusão:
-

INTERVENÇÃO

1. Grupo experimental:
 - 1.1 Dose:
 - 1.2 Administração:
 - 1.3 Número de vezes por dia:
-

2.4. Duração:

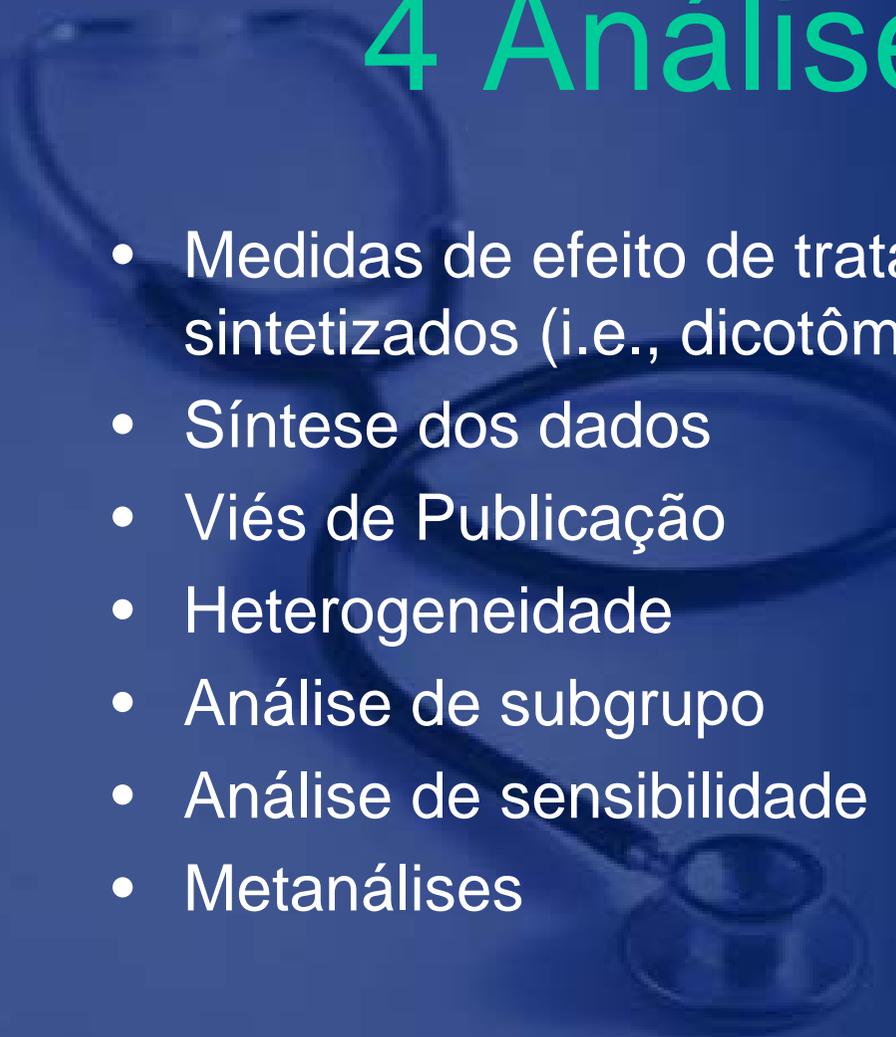
DESFECHOS AVALIADOS

1. Desfecho primário:
 2. Desfecho secundário:
 3. Contínuo ou dicotômico:
-

NOTAS

1. Declaração de conflito de interesse:
2. Comentários:

4 Análise Estatística



- Medidas de efeito de tratamento– como os dados foram sintetizados (i.e., dicotômicos e contínuos)
- Síntese dos dados
- Viés de Publicação
- Heterogeneidade
- Análise de subgrupo
- Análise de sensibilidade
- Metanálises

4.1 Medidas de efeito de tratamento

Para desfechos dicotômicos (remissão sintomatológica e abandono do tratamento, presença de efeitos adversos, etc), os resultados foram expressos em risco relativo (RR proporção de eventos no grupo submetido a tratamento paliativo combinado com anti-inflamatórios esteroides ou não esteroides em relação à proporção de eventos no grupo-controle), com 95% de intervalo de confiança (IC).

Para resultados estatisticamente significativos planejou-se calcular o número necessário para tratar (NNT), este definido como o número de pacientes que precisam ser tratados para prevenir um desfecho desfavorável. Seu cálculo é efetuado a partir da diferença de risco (DR) definida como a diferença absoluta na taxa de eventos entre dois grupos de comparação. Uma diferença de risco de zero indica que não existe diferença entre os grupos. Uma diferença de risco menor que zero indica que a intervenção foi efetiva em reduzir o risco daquele desfecho.

O número necessário para tratar (NNT) foi calculado como o inverso da diferença de risco, isto é:

$$\text{NNT} = \frac{1}{\text{DR}}$$

Para dados contínuos, os mesmos foram expressos como médias e desvios-padrão calculando-se a diferença de média com intervalo de confiança a 95%.

4.1 Medidas de efeito de tratamento

4. Data analysis (how the data were synthesised)

We will express uncertainty by giving the 95% confidence intervals.

a. Binary outcomes

For dichotomous data, we will use the relative risk (RR) as the effect measure.

b. Continuous outcomes

For continuous data which take positive values, we will use the weighted mean difference (in which the effect estimates of individual studies are weighted by dispersion measures). It is common for continuous data to be skewed, the mean not being the centre of the distribution. The statistics for meta-analysis are thought to be

4.2 Síntese dos dados

Data synthesis

We used the fixed-effect model to analyse data, if in future updates, significant heterogeneity (e.g. I^2 higher than 50%) is identified, we will compute pooled estimates of the treatment effect for each outcome under a random-effects model (with two or more studies).

4.3 Viés de Publicação

Addressing publication bias

If there are sufficient studies we will attempt to assess publication bias by preparing a funnel plot (trial effect versus trial size).

4.4 Heterogeneidade

a. Heterogeneity

We will quantify inconsistency among the pooled estimates using the $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$ test, where Q is the chi-squared statistic and df its degrees of freedom. This illustrates the percentage of the variability in effect estimates resulting from heterogeneity rather than sampling error (Higgins 2003; Higgins 2005). If

4.4 Heterogeneidade

De acordo com o *Handbook da Colaboração Cochrane* (capítulo 09, seção 9.5.2), interpretaremos o grau de heterogeneidade como segue abaixo:

0% - 40%	Pode não ser importante.
30% - 60%	Pode representar heterogeneidade moderada *
50% - 90%	Pode representar heterogeneidade substancial *
75% - 100%:	Considerável heterogeneidade.

Como regra geral, onde existe considerável heterogeneidade, consideramos a não realização de metanálises quando a estatística I^2 for superior a 75%.

4.5 Análise de Subgrupo

Considerando-se os seguintes aspectos foi desenvolvida uma análise de subgrupos para:

- Diferentes tipos de tratamento para a dor da articulação temporomandibular (por exemplo, anti-inflamatórios esteroides e não esteroides);
- Diferentes tipos de deslocamento do disco articular (i.e., agudo e crônico);
- Diferentes doses de anti-inflamatórios.

4.5 Análise de Subgrupo

Será realizada análise de subgrupo por: diferentes dosagens de anestésicos intravenosos (propofol); diferentes combinações de anestésicos associados ao propofol; diferentes posições dos pacientes (por exemplo, lateral ou supina) e a duração da anestesia (por exemplo, 20, 30 ou 45 minutos).

Além disso, serão realizadas análises de subgrupo para diferentes anestésicos inalatórios; tipos de cirurgia (toracotomia aberta, toracoscopia); diferentes critérios de diagnóstico para admissão em unidades de cuidados críticos; e as diferentes unidades envolvidas.

Planejamos realizar análises de subgrupo para estudos sobre pacientes de terapia intensiva em comparação com estudos sobre pacientes de cirurgia; e para os critérios usados para diagnosticar eventos adversos.

4.6 Análise de Sensibilidade

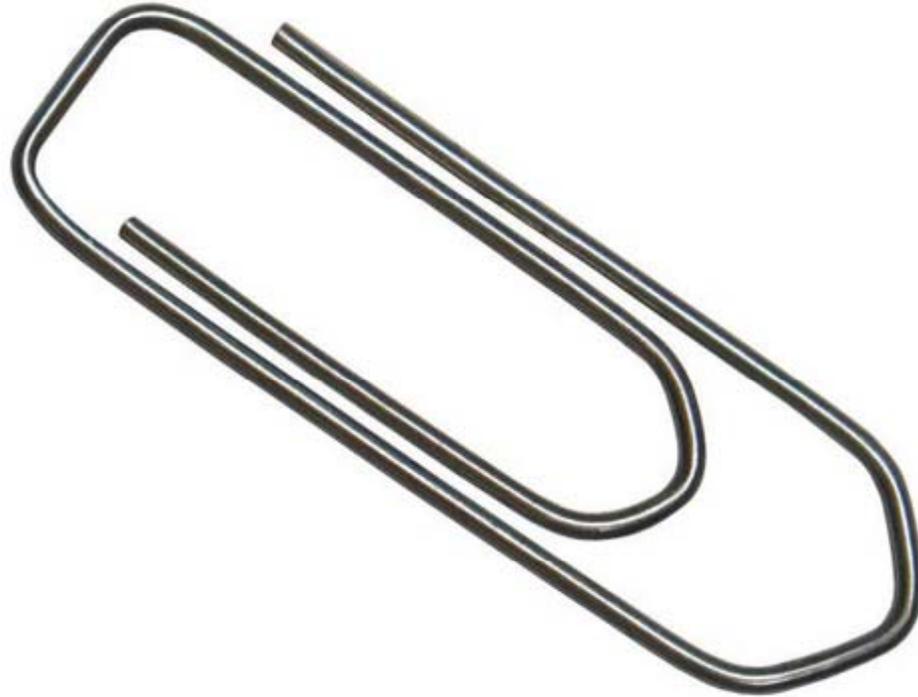
Planejamos realizar análises de sensibilidade para explorar as causas da heterogeneidade e a robustez dos resultados, por meio dos seguintes fatores:

1. Sigilo de alocação (adequado, desconhecido, ou inadequado);
2. duplo-cego (adequado, desconhecido, inadequado ou não realizado);
3. análise de modelo de efeito randômico versus análise de modelo de efeito fixo;
4. razão de desistência para cada desfecho.

4.7 Metanálises

Quando os dados de mais de um estudo forem homogêneos e adequados em relação à metodologia empregada e, seus respectivos desfechos clínicos semelhantes, os dados serão combinados em uma metanálise, utilizando-se o software *Review Manager 5.1*, desenvolvido pela Colaboração Cochrane.

5 Anexos



6 Referências

Bucholz 2001

Bucholz RD, Smith KR, Laycock KA, McDurmont LL. Three-dimensional localization: from image-guided surgery to information-guided therapy. *Methods* 2001;**25**(2):186–200.

Byrd 2006

Byrd GF, Lawatsch EJ, Mesrobian HG, Begun F, Langenstroer P. Laparoscopic cryoablation of renal angiomyolipoma. *The Journal of Urology* 2006;**176**(4 Pt 1):1512–6.

Chawla 2006

Chawla S, Crispen P, Hanlon A, Greenberg R, Chen D, Uzzo R. The Natural History of Observed Enhancing Renal Masses: Meta-Analysis and Review of the World Literature. *The Journal of Urology* 2006;**175**(2):425–31.

Chow 1999

Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *The Journal of the American Medical Association* 1999;**281**(17):1628–31.

Desai 2007

Desai P, Andrews P, Ferrigni R, Castle E. Laparoscopic Partial Nephrectomy at the Mayo Clinic Arizona: Follow-up Surveillance of Positive Margin Disease. *Urology* 2007;**71**(2):283–6.

Devoe 2008

Devoe WB, Kercher KW, Hope WW, Lincourt AE, Norton HJ, Teigland CM. Hand-assisted laparoscopic partial nephrectomy after 60 cases: comparison with open partial nephrectomy. *Surgical Endoscopy* 2008;[Epub ahead of print].

al.Computerized tomography guided percutaneous renal cryoablation with the patient under conscious sedation: initial clinical experience. *The Journal of Urology* 2006;**175**(2):447–52.

Hegarty 2006

Hegarty NJ, Gill IS, Kaouk JH, Spaliviero M, Desai MM, Novick AC, et al.Renal cryoablation: 5 year outcomes. *The Journal of Urology* 2006;**175**:351.

Higgins 2003

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *British Medical Journal* 2003;**327**: 555–7.

Higgins 2005

Higgins JPT, Green S, editors. *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, Section 4, [updated May 2005].

Higgins 2008

Higgins JPT, Altman DG. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: *Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0 (updated February 2008). The Cochrane Collaboration*. 2008.

Jemal 2007

Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. *A Cancer Journal for Clinicians* 2007;**57**:43–66.

Lotfi 1994

Lotfi MA, McCue P, Gomella LG. Laparoscopic interstitial contact laser ablation of renal lesions: an experimental model. *Journal of Endourology* 1994;**8**:153–6.

Notas

- **Capa:**
 - Nome completo do autor sem abreviaturas
 - Título: subtítulo da pesquisa
 - Protocolo apresentado à Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho/UNESP, para obtenção dos créditos pelo programa de pós-graduação em Cirurgia;
 - Cidade de realização do trabalho
 - Ano de realização do trabalho;
- **Sumário:** enumeração das principais divisões;
- **Lista de figuras**, quando houver
- **Lista de tabelas**, quando houver
- **Lista de abreviaturas e símbolos**
- **Numerar páginas**, exceto a capa;
- **Letras minúsculas** (i.e., Tipo **de** estudo, Tipo **de** intervenções, Extração **dos** dados, etc);