

Guia Prático de Revisão Sistemática e Metanálise

Leonardo Roever



Thieme Revinter

Guia Prático de Revisão Sistemática e Metanálise



Thieme Revinter

Guia Prático de Revisão Sistemática e Metanálise

Leonardo Roever

Doutor e Mestre em Ciências da Saúde Pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Pós-Doutorando pela Universidade de São Paulo (USP)

Fundador e CEO da Rede Brasileira de Pesquisa em Meta-Análise (BRAMETIS)

Editor Associado Internacional do *European Heart Journal*

Membro do Conselho Editorial do *International Journal of Cardiology*

Editor da Seção (Medicina Baseada em Evidências, Ensaios Clínicos e suas

Interpretações – *Current Atherosclerosis Reports*

Editor Acadêmico de Medicine – Baltimore, EUA

Autor/Coautor de 201 Artigos em Periódicos Especializados – *The Lancet*, *The Lancet Neurology* e *British Medical Journal*

Thieme

Rio de Janeiro • Stuttgart • New York • Delhi

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

R719g

Roever, Leonardo

Guia Prático de Revisão Sistemática e Metanálise/Leonardo Roever – 1. Ed.
– Rio de Janeiro – RJ: Thieme Revinter Publicações, 2020.

86 p.: il; 16 x 23 cm.

Inclui Índice Remissivo e Referência Bibliográfica

ISBN 978-85-5465-213-5
eISBN 978-85-5465-220-3

1. Metanálise. 2. Pesquisa. I. Título.

CDD: 610
CDU: 61

Contato com o autor:

leonardoroever@hotmail.com

Nota: O conhecimento médico está em constante evolução. À medida que a pesquisa e a experiência clínica ampliam o nosso saber, pode ser necessário alterar os métodos de tratamento e medicação. Os autores e editores deste material consultaram fontes tidas como confiáveis, a fim de fornecer informações completas e de acordo com os padrões aceitos no momento da publicação. No entanto, em vista da possibilidade de erro humano por parte dos autores, dos editores ou da casa editorial que traz à luz este trabalho, ou ainda de alterações no conhecimento médico, nem os autores, nem os editores, nem a casa editorial, nem qualquer outra parte que se tenha envolvido na elaboração deste material garantem que as informações aqui contidas sejam totalmente precisas ou completas; tampouco se responsabilizam por quaisquer erros ou omissões ou pelos resultados obtidos em consequência do uso de tais informações. É aconselhável que os leitores confirmem em outras fontes as informações aqui contidas. Sugere-se, por exemplo, que verifiquem a bula de cada medicamento que pretendam administrar, a fim de certificar-se de que as informações contidas nesta publicação são precisas e de que não houve mudanças na dose recomendada ou nas contraindicações. Esta recomendação é especialmente importante no caso de medicamentos novos ou pouco utilizados. Alguns dos nomes de produtos, patentes e design a que nos referimos neste livro são, na verdade, marcas registradas ou nomes protegidos pela legislação referente à propriedade intelectual, ainda que nem sempre o texto faça menção específica a esse fato. Portanto, a ocorrência de um nome sem a designação de sua propriedade não deve ser interpretada como uma indicação, por parte da editora, de que ele se encontra em domínio público.

© 2020 Thieme

Todos os direitos reservados.

Rua do Matoso, 170, Tijuca

20270-135, Rio de Janeiro – RJ, Brasil

<http://www.ThiemeRevinter.com.br>

Thieme Medical Publishers

<http://www.thieme.com>

Capa: Thieme Revinter Publicações Ltda.

Impresso no Brasil por BMF Gráfica e Editora Ltda..

5 4 3 2 1

ISBN 978-85-5465-213-5

Também disponível como eBook:

eISBN 978-85-5465-220-3

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida ou transmitida por nenhum meio, impresso, eletrônico ou mecânico, incluindo fotocópia, gravação ou qualquer outro tipo de sistema de armazenamento e transmissão de informação, sem prévia autorização por escrito.

PREFÁCIO

Desde a aurora dos tempos, as pessoas que enfrentam decisões difíceis têm confiado em suas próprias experiências, ou nas experiências de outros, dentro de um quadro mais ou menos lógico. Brutalmente falando, um experimento científico (por exemplo, um ensaio clínico) é uma coleção de experiências seguindo critérios precisos para selecionar, seguir e avaliar os assuntos. Mas cada uma dessas experiências pode ser limitada por viés sistemático ou erro aleatório. Como podemos enfrentar uma plethora conflitante de diferentes estudos enfocando o mesmo assunto?

É claro que os tomadores de decisão podem evitar decidir completamente ou usar outros fatores, como custo, apelo cultural ou preferências pessoais. Mas, se uma abordagem mais pragmática é preferida, então nos deparamos com duas alternativas principais, que são elegantemente capituladas pela Constituição dos Estados Unidos. De fato, este documento estipula que cada um dos 50 estados que constituem a União pode eleger apenas dois senadores. Assim, a tomada de decisões no Senado é baseada na contagem simples de votos, apesar de a Califórnia ser habitada por quase 40 milhões de pessoas, em desacordo com as 577.737 do Wyoming. Por outro lado, a Câmara dos Representantes possui 435 representantes, que são proporcionalmente eleitos pelos estados de acordo com o tamanho da população (por exemplo, a Califórnia elege 53, enquanto o Wyoming, apenas 1). As estipulações constitucionais visam assegurar a representatividade e reduzir o risco de que poucos estados potentes oprimam minorias ou estados minoritários, mas é evidente que a Câmara dos Representantes representa melhor toda a população dos Estados Unidos da América. Este preâmbulo é muito importante, pois a maioria das decisões baseadas em evidências ainda é tomada usando-se uma abordagem semelhante à do Senado (por exemplo, a maioria das recomendações de diretrizes práticas), apesar de sua fraqueza evidente.

Revisões sistemáticas abrangendo metanálises (ou seja, a combinação estatística da totalidade da base de evidências sobre um determinado tópico, ponderação adequada para precisão do estudo individual) são úteis para a transição para uma abordagem semelhante à da Câmara dos Deputados, na qual pequenos estudos não são excluídos, mas recebem seu impacto adequadamente pequeno na tomada de decisão geral.

De fato, embora as eleições políticas possam parecer uma tarefa bastante simples, revisões sistemáticas e metanálises podem parecer enganosamente simples, pelo menos para o usuário comum, mas podem ser desafiadoras para projetar e conduzir, assim como interpretar. Somos, portanto, gratos a Leonardo Roever, que se comprometeu a nos fornecer um “Guia Prático de Revisão Sistemática e Metanálise” conciso e pungente, que pode

oferecer uma orientação valiosa para todos os interessados e tomadores de decisão no que diz respeito à síntese de evidências. Em particular, este livro será útil para compreender os principais pontos fortes e fracos das revisões sistemáticas e metanálises, liderando o caminho para métodos mais sofisticados de síntese de evidências, como metanálise de rede, metanálise de dados de participantes individuais e revisões gerais, não obstante uma cobertura adequada de métodos e aplicações auxiliares.

Por fim, a beleza da metanálise reside em sua simplicidade, abrangência e parcimônia, que realmente brilham neste livro.

Giuseppe Biondi-Zocca, MD, MStat

Associate Professor of Cardiology

Department of Medical-Surgical Sciences and Biotechnologies

Sapienza University of Rome

Corso della Repubblica 79

04100 Latina

Italy

giuseppe.biondizocca@uniroma1.it

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	ix
1 REVISÃO SISTEMÁTICA	1
2 METANÁLISE	9
3 METANÁLISE DE REDE	17
4 METANÁLISE INDIVIDUAL DE DADOS DE PARTICIPANTES.....	29
5 COMPREENDENDO O GRADE	39
6 REVISÃO GUARDA-CHUVA	55
7 MÉTODOS DE ESCORE DE PROPENSÃO.....	61
ÍNDICE REMISSIVO	71

INTRODUÇÃO

O *Guia Prático de Revisão Sistemática e Metanálise* tem como objetivo auxiliar a compreensão do processo de tomada de decisão e, com isso, aproximar o resultado das pesquisas à prática clínica. Escrito de modo claro e didático, este livro provê as informações necessárias para orientar profissionais, pesquisadores e acadêmicos a responder, com base na melhor evidência científica, a questões recorrentes na prática clínica, como a interpretação e a compreensão dos estudos de revisão sistemática e metanálise. Proporciona, ainda, a descrição da metodologia dos estudos e a avaliação de sua qualidade, facilitando ao leitor a aplicabilidade das ferramentas e dos conceitos apresentados. Original em seu formato e conteúdo, é indispensável para todo profissional atuante em saúde, seja na área de assistência, docência, pesquisa ou gestão.

Guia Prático de Revisão Sistemática e Metanálise



Thieme Revinter

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

A revisão sistemática consiste em um processo de pesquisar, selecionar, avaliar, sintetizar e relatar as evidências clínicas sobre uma determinada pergunta e/ou tópico. Nos dias atuais, a revisão sistemática é considerada uma maneira mais racional e menos tendenciosa de organizar, avaliar e integrar as evidências científicas. O objetivo deste capítulo é apresentar de forma metodológica como realizar e interpretar uma revisão sistemática.

Palavras-chave: revisão sistemática, medicina baseada em evidências, prática clínica baseada em evidências.

INTRODUÇÃO

A revisão sistemática (RS) é uma forma rigorosa de resumir as evidências científicas disponíveis que são derivadas de vários ensaios clínicos, estudos de diagnóstico e prognóstico, ou de um método em particular. Para isto, a RS utiliza uma metodologia com questões claramente desenhadas e métodos para identificar e avaliar criticamente as pesquisas de grande relevância, seguida pela organização e análise de dados dos estudos que serão incluídos na revisão. Os resultados de um único estudo podem ser aplicados a apenas certo tipo de paciente ou a um determinado ambiente clínico. Já uma RS de vários estudos sobre o mesmo tema pode fornecer informações que sejam relevantes para uma vasta gama de pacientes em diferentes ambientes clínicos. Uma RS limita o viés dos estudos existentes, e também melhora a confiabilidade e a precisão das recomendações, por meio da combinação de informações de estudos individuais. Também possui uma dimensão da amostra total que é maior do que a de qualquer um dos estudos sobre o tema específico. No Quadro 1-1 está a *checklist* a ser incluída no relato de uma RS.¹⁻⁸

Quadro 1-1. Checklist para Relato de Revisão Sistêmica

Seção/tópico	Nº	Item do checklist
TÍTULO		
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, metanálise, ou ambos

Continua.

Quadro 1-1. (Cont.) Checklist para Relato de Revisão Sistêmica

Seção/tópico	Nº	Item do checklist
RESUMO		
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática
INTRODUÇÃO		
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS)
MÉTODOS		
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (p. ex., endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro
Critérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (p. ex., PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (p. ex., anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (p. ex., base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática e, se aplicável, os incluídos na metanálise)
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (p. ex., formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (p. ex., PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer referências ou simplificações realizadas
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito durante o estudo ou no nível de resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (p. ex., risco relativo, diferença média)
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (p. ex., I^2) para cada metanálise

Continua.

Quadro 1-1. (Cont.) Checklist para Relato de Revisão Sistêmica

Seção/tópico	Nº	Item do checklist
MÉTODOS		
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (p. ex., viés de publicação, relato seletivo nos estudos)
Análises adicionais	16	Descreva os métodos de análise adicional (p. ex., análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados
RESULTADOS		
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (p. ex., tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12)
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os resultados considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção; e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada metanálise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15)
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (p. ex., análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16])
DISCUSSÃO		
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (p. ex., profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas)
Limitações	25	Discuta as limitações no nível dos estudos e dos desfechos (p. ex., risco de viés) e no nível da revisão (p. ex., obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato)
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas
FINANCIAMENTO		
Financiamento	27	Descreva as fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (p. ex., suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática

ESTRUTURA E CONTEÚDO DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Uma RS segue a mesma estrutura de um artigo original de pesquisa.

Título

O título da RS deve ser preciso e refletir claramente o tema em análise.

Resumo

Um resumo deve ser estruturado e consiste em: introdução, métodos, resultados e conclusão.

Introdução

A introdução deve resumir o tema e explicar a necessidade de realização da RS. Deve abordar as lacunas na literatura científica sobre o assunto, ou se houve divergência na literatura analisada. A introdução deve ser breve e a última sentença deve indicar claramente os objetivos da avaliação.¹⁻⁸

Métodos

A metodologia da RS deve ser explicada de forma clara e lógica.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Deve-se descrever os tipos de estudo que serão incluídos, por exemplo, um ensaio clínico randomizado numa determinada população para testar um determinado tipo de tratamento. Nesta seção, deve se utilizar os subtítulos, por exemplo, que tipos de paciente/pessoa/animal foram utilizados; quais intervenções/características foram procuradas; e quais as medidas dos resultados e características foram utilizadas. Deve-se mencionar algumas características-chave do estudo, tais como o tamanho da amostra, os principais resultados, e se houve restrição de idioma ou ano dentro do qual os estudos tinham que serem feitos. Quais foram os estudos excluídos da revisão?¹⁻⁸

Identificação de Estudos

É necessário fornecer os dados sobre a pesquisa nos bancos de dados eletrônicos utilizados, incluindo as bases de dados utilizadas (p. ex., MEDLINE, Scielo, Scopus, ISI Web of Knowledge, Google Scholar e outras, se houver) e o período de pesquisa em que foram verificados os estudos. Deve-se fornecer uma lista dos termos de busca em um apêndice, e as palavras-chave utilizadas na busca de estudos devem ser listadas nesta seção.¹⁻⁸

Na maioria dos comentários, apenas os estudos publicados no idioma inglês estão incluídos. No entanto, alguns pesquisadores podem incluir estudos em que não estão escritos na língua inglesa.

Seleção dos Estudos

Deve-se reportar os métodos de seleção e triagem de elegibilidade para todos os estudos que foram identificados, e remover os duplicados. Após isto, deve-se realizar o rastreio de relevância do título, seguido do resumo e do artigo em sua totalidade.¹⁻⁸

Um gráfico de fluxo é recomendado para demonstrar a estratégia de busca utilizada (Fig. 1-1).

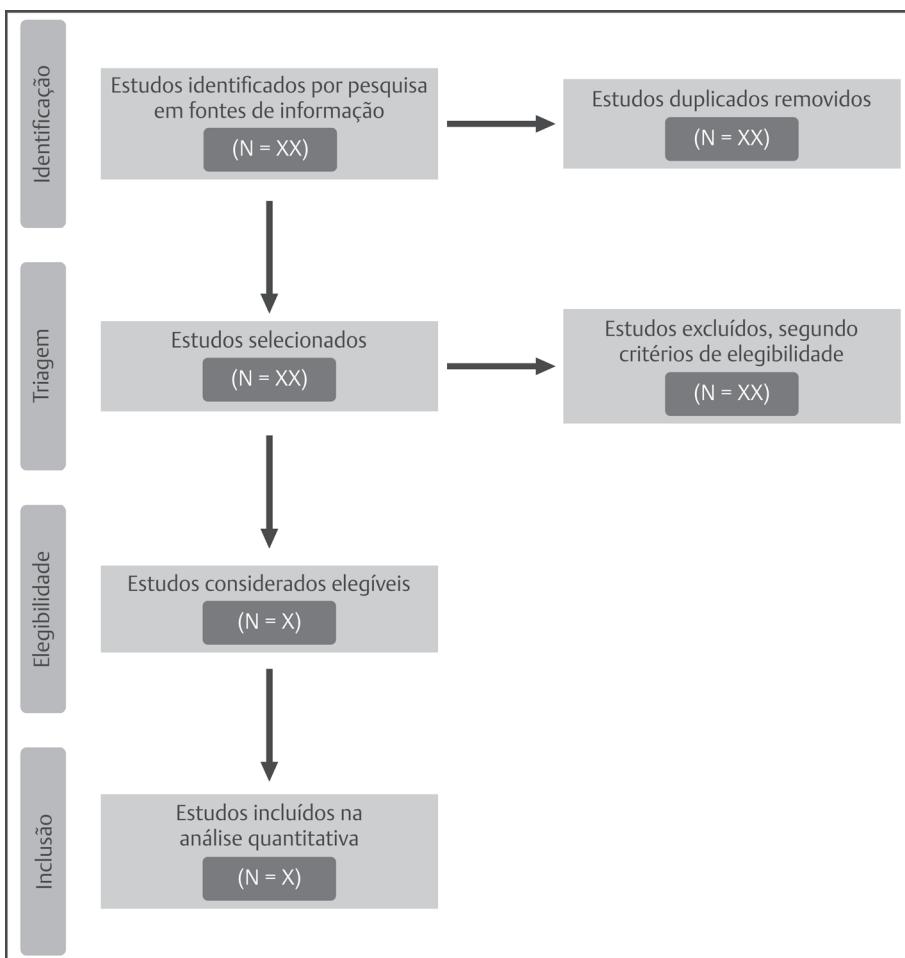


Fig. 1-1 Gráfico de fluxo para demonstrar a estratégia de busca utilizada e os estudos excluídos e incluídos.

Extração de Dados

Nesta seção, devem ser descritos quais dados foram extraídos a partir dos estudos analisados, tais como a descrição de pacientes incluídos, quantos tinham determinado resultado avaliado, o que as estatísticas sumárias demonstravam nos artigos, e se os dados foram obtidos por meio dos gráficos se estes não foram fornecidos numericamente.¹⁻⁸

Os dados devem ser extraídos independentemente dos estudos por pelo menos dois pesquisadores para evitar tendenciosidade nas opiniões.

Avaliação da Qualidade

Os critérios de avaliação da qualidade têm sido descritos para a maioria dos tipos de estudos e muitos deles estão disponíveis no EQUATOR Network (www.equator-network.org).

Análise dos Dados

Aqui deve-se descrever sucintamente os métodos estatísticos utilizados para analisar dados. Em um comentário sobre tratamento, é típico calcular a razão de probabilidades para cada resultado com intervalos de confiança de 95% e o valor para a magnitude do efeito, e também deve-se realizar testes de heterogeneidade para verificar se os estudos eram todos provenientes e amplamente relacionados à mesma conclusão ou se houver variações significativas entre eles. A análise pode também ser influenciada pela quantidade de dados disponíveis, e com isto a heterogeneidade precisa ser avaliada para cada resultado. Os resultados podem ser classificados em diferentes subtipos e por meio disto podemos determinar se tal procedimento reduz qualquer heterogeneidade. Por exemplo, numa RS de um determinado tipo de tratamento, os estudos poderão ser classificados por doses, por tempo de administração, após o início da doença ou por tempo de avaliação dos desfechos.¹⁻⁸

Resultados

Devem ser descritos de forma lógica e clara.

Resultados da Pesquisa

Nesta seção, deve-se mencionar o número de estudos identificados a partir de cada banco de dados analisado, quantos estudos foram duplicados, quantos foram excluídos no âmbito do inquérito do resumo, quantos artigos com o texto completo foram avaliados e, destes, quantos foram excluídos até que o número final de artigos para serem incluídos foi determinado. Também é preciso mencionar o número de artigos não incluídos na revisão devido à publicação na literatura não inglesa.¹⁻⁸

Tipos de Estudo e Características

Aqui é preciso descrever as estatísticas demográficas e descritivas dos pacientes nos estudos selecionados. É importante indicar os tipos de paciente que foram incluídos, tais como a faixa de idade e a gravidade da doença, ou qualquer outra característica metodológica que possa influenciar as medidas dos resultados. É útil ter o cuidado de garantir que os mesmos pacientes não serão incluídos em várias publicações, o que poderia aumentar artificialmente o tamanho da amostra. Com isto, devemos reportar o número total de estudos individuais reais dentro do número total de artigos identificados. Muitas das características dos estudos podem ser resumidas nos gráficos ou tabelas.¹⁻⁸

Qualidade dos Estudos e Fontes Potenciais

O relatório do índice médio de qualidade é derivado do método de avaliação da qualidade, e indica quais os estudos têm pontos de escore de qualidade particularmente ruim. O escore de qualidade do estudo também pode ser usado para ver se qualquer heterogeneidade aparente entre os resultados dos estudos possa ser explicada pela inclusão ou exclusão de estudos de baixa qualidade.¹⁻⁸

Efeito da Intervenção Sobre o Resultado

Aqui devemos descrever os resultados reais da análise para estimar o total efeito entre os diferentes estudos. Como exemplo, devemos descrever as razões de chance para cada resultado em uma revisão sobre o tratamento ou as diferenças médias em um estudo de observação. É preciso explorar as razões potenciais para a heterogeneidade e descrever o que o estudo mostrou.¹⁻⁸

Discussão

Esta seção deve começar com uma declaração resumindo as principais conclusões da avaliação da RS. Por exemplo: são as evidências a favor do tratamento por ele ter um efeito benéfico?¹⁻⁸

Será que os estudos sugerem que alguma característica particular está associada com risco futuro de uma doença específica? É um teste de diagnóstico melhor do que outro? Pode um procedimento intervencionista menos invasivo ser utilizado de forma confiável como uma alternativa para o procedimento invasivo convencional? Se não houver provas suficientes para chegar a uma conclusão definitiva, em seguida a declaração deve esclarecer os achados da RS.¹⁻⁸

Os parágrafos subsequentes devem descrever as limitações dos estudos incluídos e a confiabilidade dos resultados. Quão robustos são os resultados? Houve algum viés? Após isto, podemos descrever os pontos fortes e fracos dos métodos de avaliação. Por exemplo: foram as publicações na língua não inglesa omitidas? A revisão inclui apenas um aglomerado de artigos com um pequeno tamanho da amostra? É útil colocar os resultados no contexto de outros conhecimentos sobre o tema, como exemplo por meio da comparação deste comentário com os estudos previamente publicados de revisões sistemáticas ou opiniões e diretrizes atuais. Será que a revisão destacou lacunas no conhecimento que futuros estudos devem abordar? Existe nova informação suficiente para modificar a prática clínica existente?¹⁻⁸

E, por fim, as conclusões e as implicações para a prática atual, e particularmente para as pesquisas futuras que possam ter significativo impacto nas decisões clínicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
2. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.0.2 [updated September 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em www.cochrane-handbook.org.
3. Roever L, Zocca GB. Critical Appraisal of Systematic Reviews and Meta-analyses. *Evidence Based Medicine and Practice*. 2015;1(1):e106.
4. Green S. Systematic reviews and meta-analysis. *Singapore Med J*. 2005;46:270-3.
5. Guyatt G, Drummond R. Part 1. The basics: Using the medical literature. 1A. Introduction: The philosophy of evidence based medicine. In: Guyatt G, Rennie D, eds. *Users Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. Chicago. AMA Press. 2002:3-12.
6. Ng KH, Peh WCG. Writing a systematic review. *Singapore Med J*. 2010;51(5):362-366.
7. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.
8. Abuabara K, Freeman EE, Dellavalle R. The Role of Systematic Reviews and Meta-analysis in Dermatology. *J Invest Dermatol*. 2012;132:e2.

