

Revisão Sistemática e Meta-análise

Aldemar Araujo Castro

A revisão sistemática (sinônimos: *systematic overview*, *overview*, *qualitative review*) é uma revisão planejada para responde a uma pergunta específica e que utiliza métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos, e para coletar e analisar os dados destes estudos incluídos na revisão. Os métodos estatísticos (meta-análise) podem ou não ser utilizados na análise e na síntese dos resultados dos estudos incluídos. Assim, a revisão sistemática utiliza toda esta estruturação para evitar viés – tendenciosidade - em cada uma de suas partes.

A meta-análise, ou metanálise ou ainda, metaanálise (sinônimos: *quantitative review*, *pooling*, *quantitative synthesis*) é o método estatístico utilizado na revisão sistemática para integrar os resultados dos estudos incluídos. O termo também é utilizado para se referir a revisões sistemáticas que utilizam a meta-análise.

O termo "Meta-analysis" foi incluído entre os descritores em ciências da saúde¹ em 1992, o que permite a utilização deste descritor para identificar meta-análises publicadas no *MedLine* e no *Lilacs*.

Diante de todo a discussão em torno da revisão sistemática e da meta-análise, uma frase num editorial no *BMJ*² sintetiza como devemos perceber a meta-análise:

Meta-analysis is an important contribution to research and practice but it's not a panacea.

Neste contexto de controvérsias, no qual predomina o desconhecimento do método utilizado, dois pontos são fundamentais quando pensamos em interpretar os resultados de uma revisão sistemática com meta-análise: a) como ela é realizada passo a passo?; b) quais as possíveis conclusões? Sobre estes dois temas é que este texto foi escrito. Nosso enfoque será sobre as revisões sistemáticas de ensaio clínicos randomizados porém o método poder se utilizado em outros tipos de estudos.^{3,4}

Passo a passo

Os passos para a realização de uma revisão sistemática são determinados em duas publicações complementares: a) *Cochrane Handbook*,⁵ produzido pela Colaboração Cochrane; b) *CDR Report*⁶ 4 produzido pelo *NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York*.

A Colaboração Cochrane recomenda que a revisão sistemática seja efetuada em sete passos,⁵ cada um destes passos são detalhados no curso oferecido pela Centro Cochrane do Brasil (<http://www.epm.br/cochrane>):

- a) formulação da pergunta - questões mal formuladas levam a decisões obscuras sobre o que deve ou não ser incluído na revisão. Assim uma pergunta bem formulada, onde são definidos os pacientes/doença e a intervenção é o passo inicial na realização da revisão sistemática.
- b) localização e seleção dos estudos - não existe uma única fonte de busca de estudos. Para identificar todos os estudos relevantes teremos que utilizar as bases de dados eletrônicas (Medline, Embase, Lilacs, *Cochrane Controlled Trials Database*, *SciSearch*), verificar as referências bibliográficas dos estudos relevantes, solicitar estudos de especialistas, e pesquisar manualmente algumas revistas e anais de congressos. Para cada uma das fontes utilizadas deve ser detalhado o método utilizado.
- c) avaliação crítica dos estudos - são critérios para determinar a validade dos estudos selecionados e qual a probabilidade de suas conclusões estarem baseadas em dados viciados. Com a avaliação crítica determinamos quais são os estudos válidos que irão ser utilizados na revisão; e os que não preenchem os critérios de validade são citados e explicado o porquê de sua exclusão.
- d) coleta de dados - todas as variáveis estudadas devem ser observadas nos estudos e resumidas, além das características do método, dos participantes e dos desfechos clínicos, que permitirão determinar a possibilidade de comparar ou não os estudos selecionados. Algumas vezes será necessário entrar em contato com o autor do estudos para pedir-lhe informações mais detalhadas.
- e) análise e apresentação dos dados - baseado na semelhança entre os estudos, estes serão agrupados para a meta-análise. Cada um desses agrupamentos deverão ser preestabelecidos no projeto, assim como a forma de apresentação gráfica e numérica, para facilitar o entendimento do leitor.
- f) interpretação dos dados - é determinada a força da evidência encontrada, a aplicabilidade dos resultados, informações sobre custo e a prática corrente que sejam relevantes, e determinados claramente os limites entre os benefícios e os riscos.
- g) aprimoramento e atualização da revisão - uma vez publicada a revisão sofrerá críticas e receberá sugestões que devem ser incorporadas às edições subseqüentes, caracterizando uma publicação viva, e ainda ser atualizada cada vez que surjam novos estudos sobre o tema.

Seguindo as orientações do NHS/York,⁶ são nove passos agrupados em três estágios:

- a) estágio I Planejando a revisão
- Fase 0 Identificação na necessidade da revisão
 - Fase 1 Preparação de uma proposta para a revisão sistemática
 - Fase 2 Desenvolvimento de um projeto da revisão
- b) estágio II Conduzindo a revisão
- Fase 3 Identificação da literatura
 - Fase 4 Seleção dos estudos
 - Fase 5 Avaliação da qualidade dos estudos
 - Fase 6 Extração dos dados e monitorização do progresso
 - Fase 7 Síntese dos dados
- c) estágio III Apresentação do relatório e divulgação

Fase 8 Relatório e recomendações

Fase 9 Transferindo evidências para a prática

Diante destas pequenas diferenças, e observando a realização de revisões sistemáticas, será apresentado o fluxograma (figuras 1, 2 e 3), que reflete como é realizada a revisão sistemática. Observe que nenhuma das formas apresentadas de fazer a revisão sistemática são discordantes, apenas são enfatizados alguns pontos em relação a outros e o esclarecimento destes diversos pontos de vista complementares facilita o entendimento.

A realização de uma revisão sistemática deve ser iniciado com a formulação da pergunta a ser respondida, assim como ocorre em qualquer planejamento de pesquisa clínica.⁷ A partir da pergunta formulada deve ser definido a necessidade de fazer a revisão sistemática, e só depois deve ser elaborado o projeto da revisão sistemática. O próximo passo é a identificação dos artigos, que irá gerar uma lista com título e resumo dos potenciais artigos a serem incluídos. Esta lista de artigos é fornecida a cada um dos pesquisadores para seleção: se o artigo é do tipo de estudo procurado e possui os participantes e intervenção de interesse. Neste ponto é importante lembrar que as variáveis estudadas não são critérios da inclusão ou exclusão na revisão sistemática. Após a seleção destes artigos, é necessário uma reunião de consenso para dirimir dúvidas e discordâncias entre os dados coletados pelos revisores. Assim terminamos uma primeira fase da revisão sistemática com os artigos agrupados em randomizados e não randomizados.

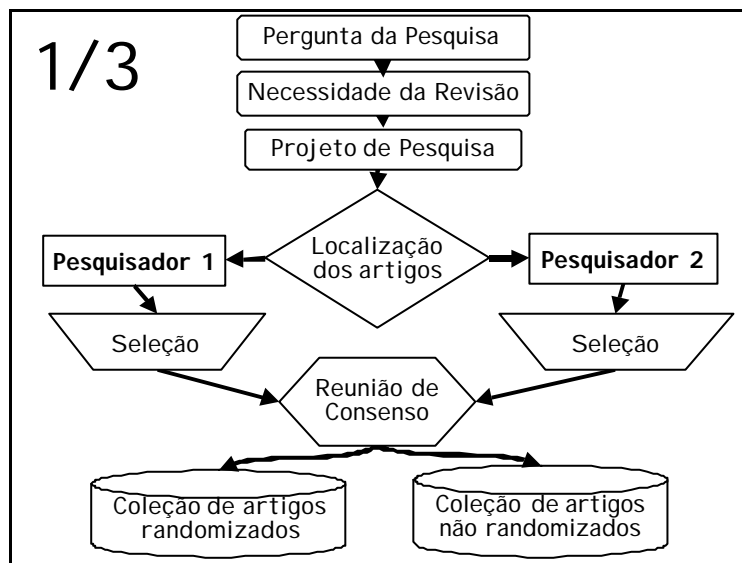


Figura 1 - Passos da seqüência de realização de uma revisão sistemática, primeira parte.

Num segundo momento, a coleção de estudos randomizados são encaminhados novamente a cada um dos pesquisadores para uma análise detalhada com a coleta de dados de quatro componentes com formulários padronizados: a) geral e sigilo da alocação; b) qualidade do estudo; c) resumo do estudo – métodos, participantes, intervenção, variáveis estudadas e notas; d) resultado das variáveis estudadas. Uma nova reunião de consenso resolverá a discordância entre os dados coletados. Quando termos os artigos divididos em duas coleções, uma com os estudos com a descrição adequada do sigilo da alocação (classe A) e os ditos randomizados que não descrevem o sigilo da alocação (classe B) e a outra classe com os estudos em que a sigilo da alocação foi realizada de forma errada (classe C). Os classificados como C

devem ser excluídos e os motivos da sua exclusão apresentados individualmente. Para isso será necessário citar todos nas referências e construir uma tabela com os motivos para exclusão de cada um. Ao finalizar esta fase, possuiremos todos os dados que são necessários para analisar e interpretar cada um dos estudos e os dados para a análise na revisão sistemática.

Aqui é importante lembrar dois conceitos, a revisão sistemática tem por objetivo mapear o conhecimento sobre uma questão específica, porém esta questão não pode ser tão detalhada. As diferenças encontradas serão uma parte dos resultados da revisão sistemática, quando poderemos dizer, por exemplo, nos 13 estudos incluídos em uma revisão sistemática sobre trombose venosa profunda quantos utilizaram um diagnóstico objetivo da trombose venosa profunda, qual a dose de heparina utilizada, como foi ajustado a dose, a duração do tratamento. Assim a formulação de uma questão específica sem critérios rígidos de inclusão e exclusão para os participantes, intervenção e variáveis estudadas é a forma mais adequada. Diante destas possíveis diferenças – heterogeneidades - é que para fazer a meta-análise do resultados de cada variável agrupamos os estudos de acordo com a qualidade, os participantes e a intervenção. Por isso, freqüentemente, o número de estudos incluídos na meta-análise é menor que os incluídos na revisão sistemática. E pode ocorrer ainda que os pesquisadores, avaliando os dados coletados, decidirem que não faz sentido fazer a meta-análise, ou seja, os estudos incluídos podem ser tão diferentes – heterogêneos – que o resultado da síntese dos estudos não será confiável.

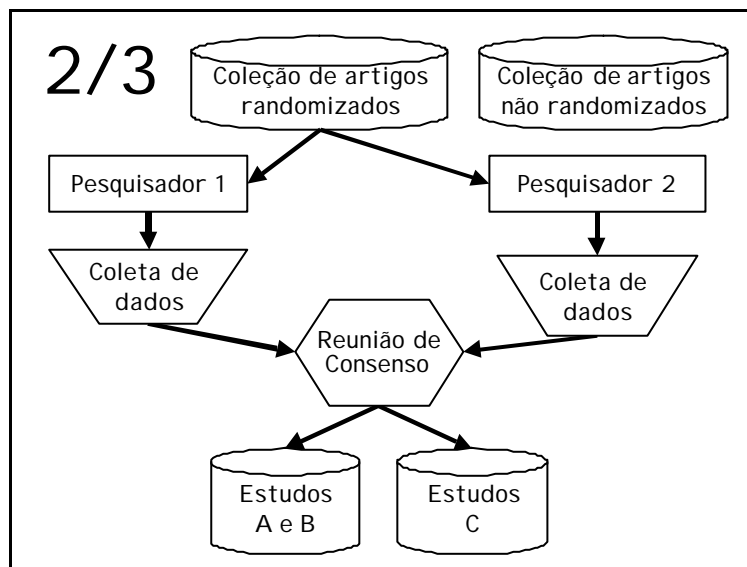


Figura 2 - Passos da seqüência de realização de uma revisão sistemática, segunda parte.

No terceiro momento, de posse dos dados coletados, fazemos a tabulação e análise dos dados. Na análise é importante observar que além de uma meta-análise principal somos obrigados a realizar a análise de sensibilidade e testar as possíveis fontes de heterogeneidade para verificar a força dos nossos resultados. A interpretação será comentada no próximo item deste texto, com o nome “possíveis conclusões”. O último passo será a redação do manuscrito que deve ser encaminhado para publicação.

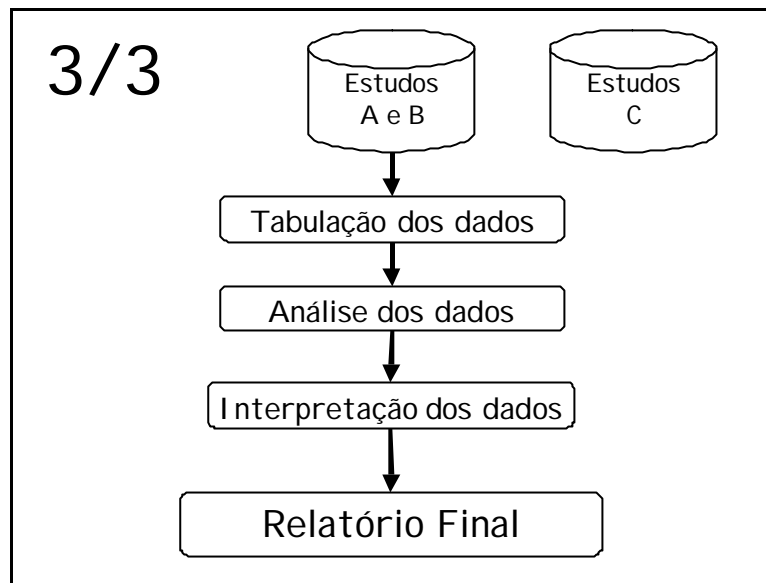


Figura 3 - Passos da seqüência de realização de uma revisão sistemática, terceira parte.

As possíveis conclusões

Um artigo⁸ publicado, em 1994, orienta que cada estudo deve ser visto como uma peça de um quebra-cabeça. Utilizando este conceito, a literatura deve ser vista como um amontoado desorganizado de peças para vários quebra-cabeças diferentes. Realizando a revisão sistemática iremos ter a possibilidade de identificar peças que serão úteis em cada quebra-cabeça. Nesta identificação podemos encontrar duas peças iguais (estudos publicados mais de uma vez), peças difíceis de serem encontrados (publicados em revistas não indexadas e não publicados) e todas as possibilidades de vieses que podem existir. Uma vez selecionados e analisados os estudos, podemos ter ao menos três situações (figura 4):

- a) quebra-cabeça completo, o que significa que fizemos a meta-análise com estudos de boa qualidade e foi possível detectar diferença entre os grupos. Ou seja, poder recomendar o uso ou não da intervenção avaliada.
- b) quebra-cabeça incompleto, o que significa que fizemos a meta-análise com estudos de boa qualidade e NÃO foi possível detectar diferença entre os grupos. Ou seja, não poder recomendar o uso ou não da intervenção avaliada.
- c) não foi possível montar nenhuma peça do quebra-cabeça, o que significa não selecionar nenhum estudo para a revisão sistemática. Ou seja, não existem ensaios clínicos randomizados para responder a pergunta clínica.

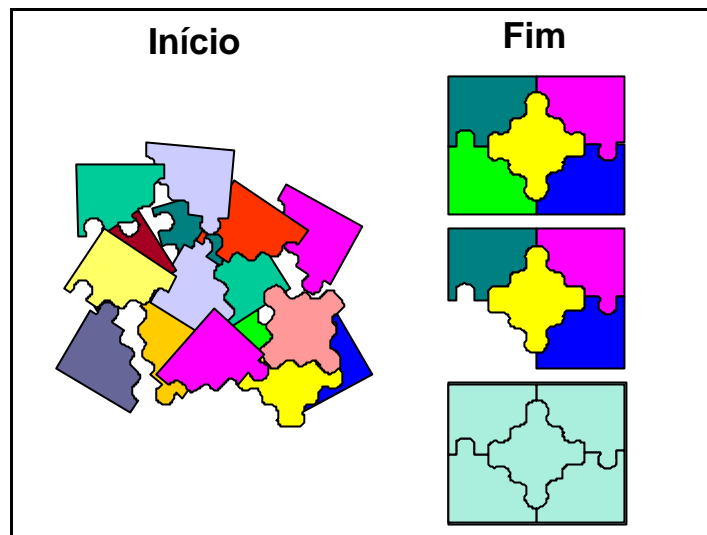


Figura 4 - Possíveis conclusões de uma revisão sistemática, versão simplificada.

Após a realização da análise geral, de sensibilidade e de heterogeneidade é necessário interpretar os resultados encontrados. A forma como é escrita a conclusão podem apontar para posições distintas por isso é fundamental para evitar um viés na interpretação dos resultados a normalização de sua redação.

No quadro 5 são apresentadas as possíveis conclusões a que podemos chegar ao fim de uma revisão sistemática. Definimos como a presença de evidências, a seleção de estudos para a revisão sistemática, assim se eles não existem a conclusão deveria ser que não existem evidências sobre a pergunta inicial. Uma vez que os estudos foram incluídos, devemos determinar se estes são adequados ou inadequados para recomendar a utilização ou não da intervenção. Isto é realizado por meio da qualidade dos estudos e do poder estatístico. Se os estudos são de boa qualidade e possuem poder estatístico (detectou-se diferenças entre os grupos) a recomendação será de utilizá-la ou não de acordo com o grupo que se beneficiou. No caso das evidências encontradas serem inadequadas, a combinação da qualidade dos estudos e do poder estatístico possibilita três combinações:

- a) qualidade ruim e poder estatístico bom, é aquela revisão sistemática na qual a meta-análise demonstrou que uma intervenção é superior a outra; apesar da diferença encontrada a qualidade dos estudos não possibilita que tenhamos confiança nestes resultados para a aplicabilidade clínica. No entanto, em resultados como estes a meta-análise é importante para auxiliar no cálculo do tamanho da amostra dos próximos estudos que devem ser realizados para responder de forma adequada à pergunta inicial. Aqui, nós aprendemos como não fazer e poderemos testar uma boa hipótese, já que foi demonstrado que uma intervenção é superior a outra em estudos enviesados, devemos planejar estudos de forma adequada.
- b) qualidade boa e poder estatístico ruim, é aquela revisão sistemática na qual a meta-análise não demonstrou que uma intervenção é superior à outra e a qualidade dos estudos é boa. Como no caso anterior, existe uma frustração para as implicações para a prática, porém, novamente, é fundamental este mapeamento pois possibilita o correto planejamento dos próximos estudos, ou seja, podemos utilizar os mesmos métodos e aumentar o tamanho da amostra.

- c) qualidade ruim e poder estatístico ruim, é aquela revisão sistemática na qual a meta-análise não demonstrou que uma intervenção é superior à outra e a qualidade dos estudos também não é boa. Mais um vez estes resultados são importantes no planejamento da pesquisa de forma adequada e para a indicação que a intervenção estudada não tem pesquisas adequadas que provem que ela é melhor ou equivalente a outra.

Todas as conclusões que estabelecem que as evidências encontradas são insuficientes são desapontadoras pois nossa intenção ao final de uma revisão sistemática com meta-análise é determinar a utilização ou não de uma intervenção. Porém, elas são tão importantes quanto aquelas aonde as evidências encontradas têm qualidade e poder estatístico, pois estabelecem que a intervenção estudada, que foi comparada com um padrão ou com o placebo, não possui pesquisas adequadas que comprovem seu benefício, além de permitir o planejamento de um estudo apropriado.

É importante diferenciar a ausência de evidência do efeito que significa que não foi incluído nenhum estudo na revisão sistemática, da evidência de ausência do efeito que significa que possuímos poder estatístico para dizer que as intervenções são equivalentes, ou descartar a possibilidade de benefício da intervenção experimental. Esta última interpretação é baseada na análise do intervalo de confiança do ponto estimado da meta-análise, não sendo objetivo deste texto explicar os possíveis resultados que podemos encontrar numa meta-análise que podem levar as conclusões descritas.

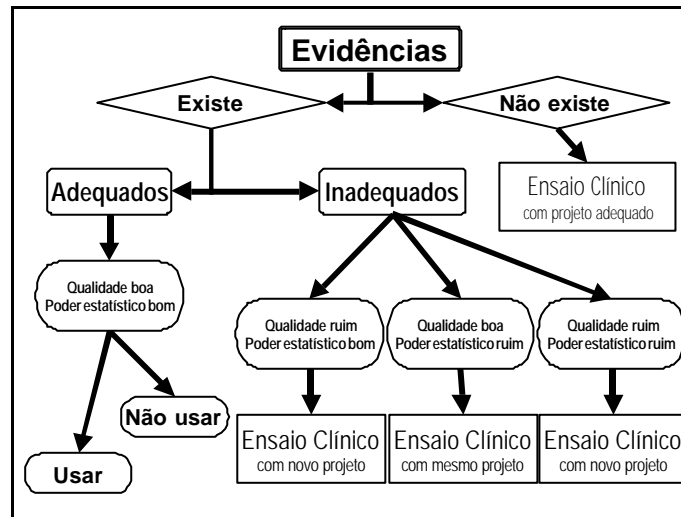


Figura 5 - Possíveis conclusões de uma revisão sistemática, versão completa.

A Decisão Clínica

A revisão sistemática/meta-análise é apenas uma das etapas do processo que resulta na tomada de decisão clínica. A síntese das revisões sistemáticas/meta-análises é publicada no livro *Clinical Evidence* (<http://www.evidence.org>), umas das mais importantes publicações que utiliza de forma racional os resultados gerados pelas

revisões sistemáticas que reúne as pesquisas clínicas das mais diversas áreas de saúde.

Contudo, isso ainda não é suficiente. É necessário fazer análises econômicas dessas intervenções, que resultarão em diretrizes clínicas, isto é, condutas padronizadas que levam em conta os resultados das revisões sistemáticas e a experiência clínica. A decisão clínica deve ser a resultante das evidências geradas pela meta-análise, da situação local de atendimento e das particularidades dos pacientes.

A pesquisa clínica possui um contexto aonde ela é realizada com o objetivo auxiliar no processo de tomada de decisão clínica (figura 7).

Neste momento, devem ser geradas estratégias para a disseminação destas diretrizes para que, no final, a decisão clínica possa ser tomada utilizando-se as informações que foram geradas anteriormente. Na decisão clínica os três itens são incorporados para o benefício do doente.

Em todo esse processo, dois conceitos são explicitados. Primeiro, avaliação tecnológica é a avaliação sistemática para a utilização e as conseqüências do uso da tecnológica em saúde. Tecnologia em saúde inclui todas as formas de diagnóstico, prevenção, tratamento e cuidados dos doentes, o que não significa necessariamente o uso de equipamentos. Segundo, monitorização da prática clínica (*Clinical audit*) é o processo no qual os profissionais da área da saúde de forma regular e sistemática analisa e faz as mudanças necessárias na sua prática clínica. Esse processo possui oito etapas: a) seleção do tópico, b) identificação dos objetivos, c) definição dos alvos e padrões, d) método de coleta de dados, e) coleta de dados, f) análise e comparação com os alvos e padrões, g) implementação das mudanças, h) coleta de dados para avaliação futura. Ainda poderíamos colocar mais um componente após a decisão clínica, a farmacovigilância. Este componente tem por princípio o acompanhamento dos doentes para detecção precoce de efeitos adversos que não foram descritos até então. Este mesmo princípio também pode ser aplicado nas pesquisas em cirurgia. Uma vez realizado a intervenção, o seguimento deve ser o maior possível.

Assim revisão sistemática é uma peça neste contexto da pesquisa clínica cada uma das partes tem sua importância para que no final as informações geradas pela pesquisa clínica possam ser utilizadas.

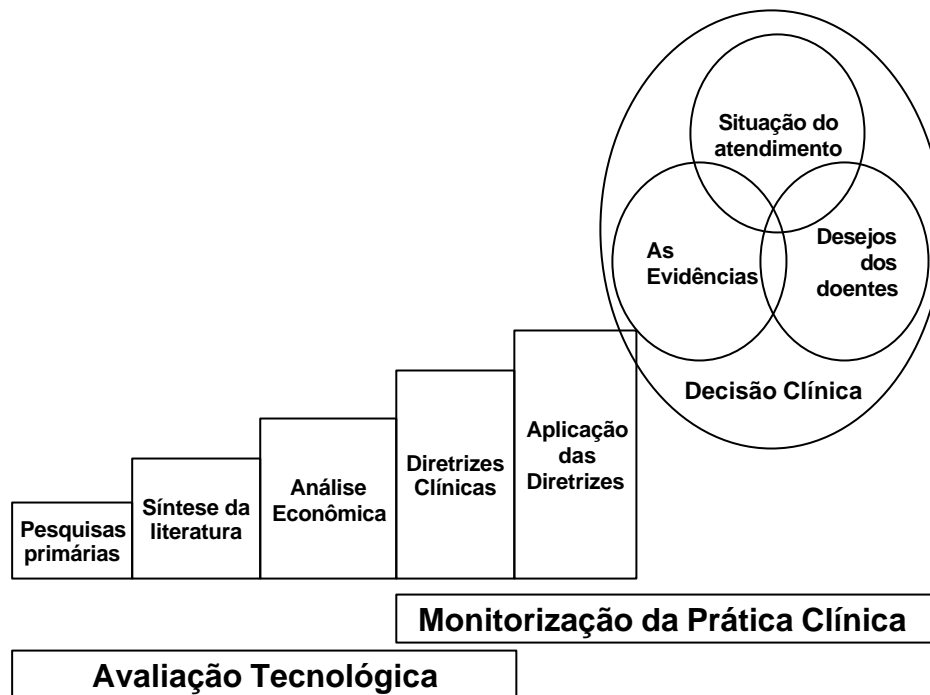


Figura 6 - A revisão sistemática (síntese da literatura) na pesquisa clínica

Considerações finais

Conhecer como é realizada a revisão sistemática e suas possíveis conclusões deve auxiliar ao leitor na interpretação deste tipo de estudo que tem se tornando cada vez mais freqüente em nosso meio. No entanto, devemos conhecer também dois outros tópicos que irão ser de grande ajuda: a) como avaliar a qualidade de uma revisão sistemática,^{9,10} pois *a priori* não pode ser considerada boa uma revisão sistemática sem uma avaliação adequada; b) como selecionar entre duas ou mais revisões sistemáticas,¹¹ pois cada vez mais iremos nos deparar com duas ou mais revisões sistemáticas sobre o mesmo tema.

Duas outras fontes de informação são importante: a) artigo¹² em português publicado em 1998 e a internet por meio do *website* (<http://www.evidencias.com>) que possui um link para o *Netting the Evidence* que é o mais completo diretório sobre medicina baseada em evidências. Em um dos seus itens *Core Library* possui disponível a versão completa de duas séries publicadas no BMJ e uma série publicada no *Annals of Internal Medicine* sobre revisões sistemáticas e meta-análises.

Referências

1. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde. Descritores em Ciências da Saúde – DeCS. São Paulo: BIREME; 1999. Disponível em: URL: <http://www.bireme.br/decs>
2. Naylor CD. Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research [Editorial]. BMJ 1997;315(7109):617-619. Disponível em: URL: <http://www.bmj.com/cgi/content/full/315/7109/617>
3. Irwing L, Tosteson ANA, Gatsonis C, Lau J, Colditz G, Chalmers TC, Mosteller F. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests. Ann Intern Med 1994;120(8):667-676. Disponível em: URL: <http://hiru.mcmaster.ca/cochrane/cochrane/sadt.htm>

4. Egger M, Schneider M, Davey-Smith G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ* 1998;316(7125):140-144. Disponível em: URL: <http://www.bmj.com/collections/ma.htm>
5. Clarke M, Oxman AD, editors. Cochrane Reviewers' Handbook 4.1 [updated June 2000]. In: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.1. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000. Disponível em: URL: <http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/hanbook.htm>
6. Khan KS, Ter Riet G, Glanville J, Sowden AJ, Kleijnen J, editors for the NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness. CRD's Guidance for Carrying Out or Commissioning Reviews. 2nd Edition. CRD Report No. 4. York: NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 2000. Disponível em: URL: <http://www.york.ac.uk/inst/cdr/report4.htm>
7. Castro AA. A pergunta da pesquisa. in: Atallah AN, Castro AA. Medicina baseada em evidências: fundamentos da pesquisa clínica. São Paulo: Lemos-Editorial; 1998. Disponível em: URL: <http://www.evidencias.com/pergunta.pdf>
8. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ* 1994;309(6954):597-9. Disponível em: URL: <http://www.bmj.com/cgi/content/full/309/6954/597>
9. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH for Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to the medical literature: VI. How to use an overview. *JAMA* 1994;272(17):1367-1371. Disponível em: URL: http://www.cche.net/principles/content_all.asp
10. Greenhalgh T. How to read a paper: papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). *BMJ* 1997;315:672-675. Disponível em: URL: <http://www.bmj.com/collections/read.shtml>
11. Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *Can Med Assoc J* 1997;156(10):1411-6.
12. Atallah AN, Castro AA. Revisão sistemática e metanálise. in: Atallah AN, Castro AA. Evidências para melhores decisões clínicas. São Paulo: Lemos-Editorial; 1998. Disponível em: URL: <http://www.epm.br/cochrane/bestevidence.htm>

Conflito de interesse: Membro do Centro Cochrane Brasil, São Paulo, Brasil.

Fonte de fomento indireta: Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brasil.

Versão prévia publicada: Este capítulo é uma versão atualizada e aprimorada de: Castro AA. Revisão sistemática e meta-análise. *Compacta: temas de cardiologia*. 2001;3(1):5-9. Parte do item passo a passo já foi publicado previamente em: Atallah AN, Castro AA. Revisão sistemática e Metanálise. in: Atallah AN, Castro AA. Evidências para melhores decisões clínicas. São Paulo: Lemos-Editorial; 1998. Disponível em: URL: <http://www.epm.br/cochrane/bestevidence.htm>

Sobre o autor:

Aldemar Araujo Castro
Aluno do Programa de Pós-graduação de Cirurgia Cardíaca,
Torácica e Anestesiologia da Universidade Federal de
São Paulo/Escola Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência:

Rua Pedro de Toledo 598
São Paulo, SP. 04039-001
E-mail: aldemar.dcir@epm.br
URL: <http://www.evidencias.com/aldemar>
Fax: +11 5579 0469

Resumo:

Na primeira parte do artigo são apresentados a definição de revisão sistemática e de meta-análise. Na segunda parte é apresentado como é elaborada uma revisão sistemática, apresentando os passos recomendados pela Colaboração Cochrane e pelo *NHS Centre for Reviews and Dissemination*, York, complementado com uma proposta do autor que focaliza um ponto de vista operacional. Cada um dos

modelos apresentados são complementares e nunca discordantes. Na terceira parte do artigo é apresentado as possíveis conclusões que pode ser alcançado ao finalizada uma revisão sistemática, uma versão simplificada e uma versão completa. O texto é encerrado com a citação de fontes aonde outros itens importantes da revisão sistemática podem ser encontrados.

Pontos para recordar:

- A meta-análise é o método estatístico utilizado na revisão sistemática para integrar os resultados dos estudos incluídos; o termo também é utilizado para se referir a revisões sistemáticas que utilizam a meta-análise.
- A meta-análise é uma importante contribuição para a pesquisa e a prática clínica mas não é uma panacéia.
- a revisão sistemática utiliza toda esta estruturação para evitar viés – tendenciosidade - em cada uma de suas partes.
- Os passos para a realização de uma revisão sistemática são determinados em duas publicações complementares: a) *Cochrane Handbook*, produzido pela Colaboração Cochrane; b) *CDR Report 4* produzido pelo *NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York*.
- A realização de uma revisão sistemática deve ser iniciado com a formulação da pergunta a ser respondida, assim como ocorre em qualquer planejamento de pesquisa clínica.
- Na análise é importante observar que além de uma meta-análise principal somos obrigados a realizar a análise de sensibilidade e testar as possíveis fontes de heterogeneidade para verificar a força dos nossos resultados.
- A literatura deve ser vista como um amontoado desorganizado de peças para vários quebra-cabeças diferentes; a realização da revisão sistemática possibilitará identificar peças que serão úteis em cada quebra-cabeça.
- Uma vez que os estudos foram incluídos, devemos determinar se estes são adequados ou inadequados para recomendar a utilização ou não da intervenção; isto é realizado por meio da qualidade dos estudos e do poder estatístico.
- Revisões sistemáticas sem meta-análise são tão importantes quanto aquelas revisões sistemáticas com meta-análise.
- Ausência de evidência do efeito é diferente de evidência de ausência do efeito.