

VI. Ierarhia dovezii: nivelul dovezii și gradele de recomandare

Într-un capitol trecut am vorbit despre tipurile de studii în cercetarea clinică, (A) studii observaționale – 1)studii descriptive: seria de cazuri și 2)studii analitice: studiile caz-martor și de cohortă, B)studiile experimentale: studiul clinic randomizat și C) studiile secundare, rezultate din combinarea și sinteza mai multor studii primare: recenzia sistematică și metaanaliza. Evaluarea standard asupra “greutății” diferitelor tipuri de studii (atunci când pe baza lor trebuie să luăm o decizie de intervenție clinică) le situează pe acestea într-o anumită ordine (de la cele mai valide la cele mai puțin valide), ordine exprimată prin calificative care seamănă cu cele date de organizații precum Standard & Poors sau Moody’s pentru țări sau firme. Problema este că există mai multe organisme care acordă astfel de note, iar sistemele de notare diferă, chiar dacă ordinea în funcție de validitate este aceeași (Tabelul VI.1); din acest motiv există un grup (GRADE Working Group), foarte activ în ultimul an, care susține pe de o parte transformarea notelor în simboluri (de exemplu stele, ca pentru hoteluri), iar pe de altă parte creșterea simplității și a clarității nivelului dovezii și al gradelor de recomandare¹.

Tabelul VI.1. Cel mai înalt nivel al dovezii și cel mai puternic grad al recomandării pentru patru ierarhii ale dovezii.

Sursa	Cel mai înalt nivel al dovezii pentru un tratament	Condiții pentru recomandare de grad A
Canadian Task Force on Preventive Health care	1 = cel puțin 1 RCT [*]	Un studiu (inclusiv MA sau SR) care îndeplinește toate criteriile de validitate
Scientific Advisory Council for the Osteoporosis Society of Canada	1+ = SR [†] sau MA [‡] a mai multor RCT 1 = 1 RCT cu putere adecvată	Are la bază dovezi de nivel 1+ sau 1 și consens
Centre for Evidence-Based Medicine Oxford	1a = SR de RCT omogene 1b = 1 RCT cu interval de încredere îngust 1c = serie de cazuri “toți sau niciunul”	Mai multe studii de nivel 1
Scottish Intercollegiate Guidelines Network	1++ = MA de înaltă calitate, SR de RCT sau RCT cu risc foarte mic de eroare sistematică 1+ = MA, SR sau RCT bine făcute, sau RCT cu risc mic de eroare sistematică 1- = MA, SR sau RCT cu risc mare de erori sistematice	Cel puțin 1 MA, SR sau RCT clasificate ca 1++ și referindu-se direct la populația țintă; sau 1 SR de RCT sau dovezi constând în studii clasificate ca 1+ referindu-se direct la populația țintă și având rezultate omogene.

Aici vom prezenta o ierarhizare clasică, efectuată de Centrul de Medicină Bazată pe Dovezi din Oxford[§], care este cea mai folosită (Tabelul VI.2).

Tabelul VI.2. Nivelul dovezii și gradele de recomandare

Nivelul dovezii

Nivelul 1.

* RCT = studiu clinic randomizat

† SR = Systematic review (sinteză sistematică)

‡ MA = metaanaliză

§ http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp

1.a. Sintează sistematică a unor studii clinice randomizate (RCT)

1.b. Studiu clinic randomizat (RCT).

1.c. Studiu tip “toți sau niciunul” (serie de cazuri: înaintea existenței acestui tratament mureau toți pacienții, acum mai scapă unii, sau înaintea existenței acestui tratament unii pacienți mureau, acum scapă toți).

Nivelul 2.

2.a. Sintează sistematică a unor studii de cohortă.

2.b. Studii de cohortă individuale (sau RCT de calitate slabă, de exemplu cu urmărire < 80%).

2.c. Studii ecologice.

Nivelul 3.

3.a. Sintează sistematică a unor studii caz-martor.

3.b. Studiu caz-martor individual.

Nivelul 4: Serii de cazuri (sau studii de cohortă ori caz-martor de calitate slabă).

Nivelul 5: Opinia expertului, sau bazată pe cercetarea preclinică.

Gradele de recomandare

Gradul A (echivalent cu “Acesta-i tratamentul!”): studii de nivelul 1.

Gradul B (echivalent cu “Poți aplica acest tratament”): studii de nivelul 2 sau 3 sau extrapolări de la nivelul 1.

Gradul C (echivalent cu “Ar fi mai bine sa nu...”): studii de nivelul 4 sau extrapolări de la nivelul 2 sau 3.

Gradul D (echivalent cu “Nu trata”, sau, după mine, mai corect: “nu există nici o dovadă că tratamentul e bun de ceva”): dovezi de nivelul 5 sau studii neconcludente de orice nivel.

Veți observa cu mirare, citind diverse ghiduri de practică, faptul că numeroase recomandări sunt de gradul D, adică bazate numai pe părerea experților! Mai triste, încă, sunt acele ghiduri în care nici nu sunt indicate nivelul dovezii și gradul de recomandare – atunci chiar știi că cei ce le-au creat nu se bazează pe nimic înafara părerii proprii!

Vă propun un exercițiu – notați, timp de două sau trei zile, toate recomandările terapeutice pe care le faceți pacienților (ori studenților/rezidenților), iar apoi căutați să descoperiți ce grad de recomandare au avut – vă asigur că veți avea o surpriză neplăcută!

Câteva explicații:

- După cum se vede, RCT este etalonul dovezii (fie singur, fie mai multe din care s-a făcut o sinteză), și nici o dilemă terapeutică nu își va avea rezolvarea până la efectuarea unui RCT. În privința nivelului 1c, un exemplu este meningita herpetică, în care înaintea apariției aciclovirului mureau toți pacienții, iar un studiu pe 10 pacienți, din care au scăpat 7 a fost suficient pentru a-i demonstra eficacitatea!
- Studiul caz-martor este singurul care poate fi efectuat atunci când sunt bănuite efecte adverse rare; din acest motiv sunt des folosite în **farmacoepidemiologie**. Când efectele adverse sunt mai frecvente (frecvența apropiată de cea a efectului benefic studiat, pentru a cărui evidențiere a fost calculată mărimea eșantionului), și un RCT poate avea puterea statistică de a le evidenția; un caz relativ recent este cel al rofecoxibului, care s-a văzut că produce mai multe infarcte miocardice decât naproxenul încă din cursul studiului VIGOR, RCT publicat în 2000²).
- Dovezile din cercetarea preclinică (fiziologie, fiziopatologie, biochimie etc.) sunt abia la ultimul nivel. Este adevărat că de aici se pornește întotdeauna în sintetizarea unui nou medicament – trebuie să știi ce receptor sau mediator să blochezi sau să activezi, și care este structura sa chimică - dar de aici și până la efectul clinic este un drum foarte lung, pe care numai un mic procentaj dintre medicamente reușesc să-l parcurgă. Toate mecanismele moleculare pe care le invocă firmele farmaceutice la prezentarea unui produs sunt interesante, dar pe ultimul loc în ierarhia dovezii!
- Seriile de cazuri sunt toate studiile tip “Înainte (de tratament) – după (tratament)”, care nu au grup martor și prin urmare nu pot beneficia nici de randomizare.
- Ca și în studiile etiologice, până la consacrarea unui medicament prin unul sau mai multe RCT, se începe cu studii de nivel scăzut (ipoteza fiziopatologică – serie de cazuri, apoi

eventual studiu observațional tip caz-martor dacă medicamentul este deja folosit), ajungându-se la studii observaționale de cohortă și apoi la RCT-uri mai ieftine, cu efecte surogat, și în sfârșit la studiile de calitate superioară care le consacreză sau elimină.

Foarte multe dintre medicamentele intens utilizate (unele aflate și pe listele de “compensate”) nu au nici un fel de dovezi.

Bibliografie

1. Schünemann HJ, Best D, Vist G, Oxman AD, for the GRADE Working Group. Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. *CMAJ* 2003; 169 (7):677-80.
2. Bombardier C, Laine L, Reicin L et al, for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343 (21): 1520-8.