

**IERARHIA DOVEZII SI GRADELE
DE RECOMANDARE:
SISTEMUL **GRADE****

C. BAICUS

www.baicus.ro

Tipurile de studii

Metaanaliza

- I. Studii clinice randomizate
- II. Studii de cohortă
- III. Studii caz-martor
- IV. Studii transversale
- V. Cazuri & serii de cazuri
- VI. Laborator, opinia expertului

buna



slaba

VALIDITATE

Nivelul dovezii

Nivelul 1.

- 1.a. Sintează sistematică a unor studii clinice randomizate
- 1.b. Studiu clinic randomizat (RCT).
- 1.c. Studiu tip “toți sau niciunul” (serie de cazuri).

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, mai corect: “nu există nici o dovadă că tratamentul e bun de ceva”): dovezi de nivelul 5 sau studii neconcludente de orice nivel.

Tipurile de studii

I. Studii clinice randomizate	→	REC A
II. Studii de cohortă	}	REC B
III. Studii caz-martor		
VI. serii de cazuri	→	REC C
V. Laborator, opinia expertului	→	REC D

Format structurat pentru descrierea unei recomandări/studiu

- *Puterea recomandării*
- *Puterea dovezii pe care se bazează
recomandarea*

- 2002, sinteză AHRQ
 - 20 sisteme de evaluare a SR
 - 49 pt RCT
 - 19 pt studii observaționale
 - 18 pt studii diagnostice
 - 40 pt dovezi, în general

Care este cel mai bun?

- Multe sisteme de ierarhizare nu se potrivesc recomandărilor clinice pentru că sunt:
 - Focalizate pe studii individuale
 - Complexe
- Multe utilizează o ierarhie rigidă a dovezii (RCTs, cohortă, caz-martor, serie de cazuri) care este simplist și nu înțelege sensul de dovadă

GRADE

- 2 nivele de forță a recomandării
 - Puternică
 - Slabă
- 3 nivele de calitate a dovezii
 - Înaltă
 - Moderată
 - Joasă

Cine a adoptat GRADE

- American College of Physicians
- The Cochrane Collaboration
- American College of Chest Physicians
- European Society of Thoracic Surgeons
- American Thoracic Society
- Endocrine Society
- Agency for Healthcare Research and Quality
- Society of Critical Care Medicine
- UpToDate

RECOMANDAREA

- Puternică (Gradul 1)
- Slabă (Gradul 2)

Recomandare puternică (GRD 1)

- Când suntem foarte siguri că beneficiile depășesc riscurile și povara (dificultatea terapiei, costuri), sau vice versa
- Pentru o recomandare puternică, se scrie: **“recomandăm”**

Recomandare slabă (GRD 2)

- Când riscurile și povara par a fi în echilibru, sau există un grad mare de nesiguranță cu privire la mărimea beneficiilor sau riscurilor.
- Pentru o recomandare slabă, se scrie: **“sugerăm”**.

Deci:

1. O **recomandare puternică** înseamnă că beneficiile depășesc clar aspectele negative (sau invers)
2. O **recomandare slabă** înseamnă că beneficiile și aspectele negative au valori apropiate sau nesigure

Apropo de valorile pacientului:

1. Recomandare puternică: toți pacienții informați ar alege la fel
2. Recomandare slabă: valorile și preferințele joacă un rol crucial în deciziile individuale

Exemplul 1:

Recomandăm/sugerăm ca pacienții care tocmai au suferit un infarct miocardic acut să fie tratați cu aspirină

- Recomandare puternică (gradul 1)?
- Recomandare slabă (gradul 2)?

- Aspirina pe termen scurt reduce riscul de deces cu $\approx 25\%$, cu efecte adverse minime și cost foarte scăzut. Dacă înțeleg alegerea pe care o fac, practic toți pacienții care au suferit un IMA ar alege să ia aspirină.

Exemplul 2:

Recomandăm/sugerăm ca pacienții tineri cu TVP idiopatică să întrerupă anticoagularea după 1 an de tratament.

- Recomandare puternică (gradul 1)?
- Recomandare slabă (gradul 2)?

- Tratatamentul îndelungat cu ACO scade riscul de TVP recurentă (cu $\approx 10\%$ pe an), dar mai înseamnă să iei în fiecare zi o pastilă, să iei în fiecare zi vitamina K, să monitorizezi INR-ul, și un risc de sângerări minore și majore.
- Pacienții care preferă să evite riscul de TVP pot alege să continue tratamentul anticoagulant, pe când ceilalți pot considera că beneficiul nu merită riscurile și inconvenientele.

A treia interpretare a recomandării 1 sau 2

- Pentru pacienții tipici, o recomandare puternică înseamnă: “fă-o!”
- În contrast, o recomandare slabă înseamnă: “poate vrei să te gândești la asta”.

Factorii care duc la recomandări puternice
sau slabe:

Increderea în estimări

- Când avem mai puțină încredere în estimările beneficiului și al riscului unei intervenții, facem mai degrabă o recomandare slabă

Importanța efectului

- În general, prevenirea unor efecte de mare importanță pentru pacient duc la recomandări mai puternice
 1. 4 pacienți trebuie să urmeze un program de reabilitare respiratorie pentru ca un pacient să câștige o scădere mică, dar importantă a dispneei în viața zilnică
 2. La pacienții cu risc scăzut după IM, ar trebui tratați 100 de pacienți cu aspirină pentru a salva viața unuia.

- Deși mult mai mulți pacienți trebuie tratați cu aspirină decât să urmeze programul de reabilitare pulmonară pentru a îmbunătăți efectul, cei mai mulți pacienți pun mai mult preț pe prevenirea morții decât pe o îmbunătățire ușoară a dispneei

IERARHIA DOVEZII

IERARHIA DOVEZII

Care dintre acestea sunt dovezi?

- A. RCT-urile
- B. Studiile terapeutice nerandomizate
- C. Studiile observaționale
- D. Seriile de cazuri publicate
- E. Experiența clinică

A

A,B

A,B,C

A,B,C,D

A,B,C,D,E

- **Toate aceste tipuri de publicații sunt dovezi, și la fel este și experiența clinică.**
- Experiența clinică este deseori o dovadă de calitate foarte slabă, însă uneori chiar experiența clinică nepublicată poate furniza dovezi de calitate superioară

Majoritatea sistemelor de ierarhizare a calității metodologice se bazează pe designul studiului – dacă dovezile provin din RCT, studiu de cohortă, studiu caz-martor sau serie de cazuri, de exemplu

Designul studiului (tipul de studiu) își menține un rol primordial în determinarea gradului de încredere pe care-l avem în estimările beneficiului sau riscului intervenției pe care o recomandăm.

Din cauza riscului de erori sistematice (*bias*) sau confuzie, dovezile provenite din studiile observaționale sunt de obicei mult mai slabe decât cele provenite din RCT-uri.

Totuși, anumiți factori pot crește încrederea în dovezile observaționale, sau slăbi încrederea în dovezile din RCT-uri.

IERARHIA DOVEZII

- **3 nivele ale calității dovezilor:**
- **Înaltă** (Gradul A)
- **Moderată** (Gradul B)
- **Scăzută** (Gradul C)

Dovezi de calitate înaltă (A)

- În general, dovezi de calitate înaltă (Gradul A) provin din RCT-uri bine proiectate și executate, care au dat rezultate consistente aplicabile direct, sau din SR care rezumă dovezile din astfel de RCT-uri.
- Totuși, este posibil să avem dovezi copleșitoare și din alte tipuri de studii (cum ar fi studiile observaționale cu efecte foarte largi), care să constituie dovezi de Gradul A.

Dovezi de calitate moderată (B)

- Provin mai ales din RCT-uri cu limitări importante. Deseori, asta se întâmplă când au fost rezultate *inconsistente* între RCT-uri, sau dovezile nu sunt direct aplicabile la populația de pacienți care ne interesează.
- Dovezile provenite din alte tipuri de studii și observații (precum studiile observaționale cu măsuri mari ale efectului) pot fi de asemenea de Grad B

Dovezi de calitate scăzută (C)

- Provin mai ales din studii observaționale. RCT-urile cu limitări f serioase pot ocazional să fie și ele Gradul C.
- Majoritatea dovezilor observaționale sunt gradul C, fie că provin din studii de cohortă, caz-martor sau altele.

RCT-urile

- În general, sunt gradul A
- Ce le scade calitatea?

RCT-urile

- Probleme metodologice:
 - Pierderi multe din vedere (5% - 20%)
 - Studii *open* label cu efecte subiective care sunt susceptibile la erori sistematice (bias)

RCT-urile

- Heterogenitatea:
 - Rezultate diferite de la un studiu la altul
 - Explicații – efecte diferite în funcție de gravitatea bolii?
 - În lipsa unor explicații adecvate, nivelul calității studiilor trebuie redus chiar dacă RCT-urile par să fi fost bine făcute

RCT-urile

Dovezile sunt indirecte:

- Populația de interes este diferită de cea studiată
 - Ex: ciorapii elastici au fost studiați pentru prevenția TVP la multiple populații, dar nu și la cei cu traumatisme. Gradul de recomandare de utilizare a ciorapilor elastici la pacienții ce au suferit un traumatism va fi scăzut de faptul că dovezile sunt indirecte

RCT-urile

Dovezile sunt indirecte:

- Intervenția este diferită
 - Ex: ACEInh care nu au studii în insuficiența cardiacă (efect de clasă).
 - Calitatea scade și mai mult dacă e vorba despre clase diferite (antihipertensive)

RCT-urile

Dovezile sunt indirecte:

- Efectele sunt indirecte
 - Scăderea TA decât evenimentele CV
 - Scăderea încărcăturii virale decât progresia bolii

RCT-urile

Studii mici (evenimente puține):

- RCT cu o heparină cu masă moleculară mică pentru tromboza de sinus cerebral: au murit 3 din 30 pacienți tratați și 6 din 29 martori. RRR de 38% nu a fost semnificativă statistic.
- Nivelul dovezii pentru această LMWH pentru tromboza de sinus cerebral trebuie să ia în calcul numărul mic de evenimente.

+ Disease -

+	3	27	30
-	6	23	29
E x p o s u r e	9	50	59

Analysis of Single Table

Odds ratio = 0.43 (0.07 <OR< 2.25*)

Cornfield 95% confidence limits for OR

*Cornfield not accurate. Exact limits preferred.

Relative risk = 0.48 (0.13 <RR< 1.75)

Taylor Series 95% confidence limits for RR

Ignore relative risk if case control study.

Chi-Squares

P-values

Uncorrected : 1.30 0.2535885

Mantel-Haenszel: 1.28 0.2576513

Yates corrected: 0.61 0.4356665

Fisher exact: 1-tailed P-value: 0.2185558

2-tailed P-value: 0.2989794

An expected cell value is less than 5.

Fisher exact results recommended.

F2 More Strata; <Enter> No More Strata; F10 Quit

CEBM Statistics Calculator

Randomized Controlled Trial ▼

Enter values into the table on the right.

	Outcome	No Outcome
Experimental	<input type="text" value="3"/> <small>A</small>	<input type="text" value="27"/> <small>B</small>
Control	<input type="text" value="6"/> <small>c</small>	<input type="text" value="23"/> <small>D</small>

Results

Chi-squared

0.608

p-value: 0.436

Estimate

95% CI

RRR

0.517

[-0.753 to
0.867]

ARR

0.107

[-0.083 to
0.296]

NNT

9

[-12 to 3]

OR

--

--



RCT-urile

Asadar, scad calitatea:

- Erori metodologice ce duc la *bias*
 - Pierdere, lipsă orbire
- Rezultate inconsistente
- Dovezi indirecte
 - Alți pacienți, alt medicament, efecte intermediare
- Evenimente puține

Studiile observaționale

- Grad C al dovezii
- Ce le crește calitatea?

Studiile observaționale

- Mărimea efectului
 - Cel mai important factor în studiile observaționale
 - Rezultatele studiilor observaționale sunt susceptibile de *bias când efectele sunt mici*
 - NHS, studiu enorm, bine făcut; HRT a scăzut evenimentele CV, RRR=30%

Studiile observaționale

- Efecte f mari
 - Putem fi încrezători în rezultate
 - ACO la pacienții cu valve mecanice nu au fost comparate cu placebo în RCT
 - Studiile observaționale: fără atcg, riscul de evenimente tromboembolice este 12,3%/an la valvele aortice bicuspide și mai mare la celelalte valve
 - Tratamentul scade riscul cu 80% (RRR)
 - Ghid ACCP: dovadă de calitate înaltă

Studiile observaționale

- Mărimea efectului
 - Efecte mari: calitate moderată (grad B)
 - $RR = 2-3$ sau $0,33-0,5$
 - Efecte foarte mari: calitate înaltă (grad A)
 - $RR = 5-10$ sau $0,1-0,2$

Studiile observaționale

Bias-urile posibile întăresc rezultatele

- SR de studii observaționale: mortalitatea în spitalele *for-profit* > *not-for-profit*
- Bias 1: severitatea bolii, dar în cele *for-profit* se internau mai puțin gravi
- Bias 2: număr mare de pacienți cu asigurare foarte bună aduce bani ce pot fi folosiți pentru ceilalți, dar cei cu asigurare f bună se internau tot la FP
- Deoarece *bias*-urile plauzibile diminuau efectul observat, dovezile calitate scăzută (C) → moderată (B)

Studiile observaționale

- Gradient doză-răspuns
 - Scăzută (C) → moderată (B)

Studiile observaționale

Le cresc calitatea:

- Efecte mari (B, A)
- Toate *bias*-urile plauzibile ar reduce efectul (B)
- Gradient doză-răspuns (B)

Adunand toate datele pentru a face o recomandare

1. Construiți o întrebare PICO – definiți:

Pacienți

Intervenție

Comparator

Outcome (efect)

Adunand toate datele pentru a face o recomandare

1. Rezumați dovezile relevante

Adunand toate datele pentru a face o recomandare

Dacă-i RCT, presupuneți calitatea înaltă și retrogradați pentru:

- Limitări metodologice importante
- Dovezi indirecte (populație, intervenție, efect)
- Rezultate inconsistente
- Imprecizia estimării (evenimente puține)
- Probabilitate mare de “*publication bias*”

Adunand toate datele pentru a face o recomandare

Dacă nu sunt RCT, porniți presupunând o calitate scăzută, și creșteți rating-ul dacă:

- Efectele tratamentului sunt mari ($RR < 0,5$) sau foarte mari ($RR < 0,2$)
- Gradient doză-răspuns
- Toate *bias*-urile posibile ar diminua efectul tratamentului

Odată ce ați evaluat dovezile

- Decideți care sunt estimările beneficiilor, riscurilor, costurilor pentru populația relevantă
- Decideți dacă beneficiile merită, per total, riscurile, încărcăturile și costurile
- Gradați recomandarea ca puternică sau slabă, având în minte că:
 - Dovezile slabe duc rareori la recomandări puternice
 - Dacă nu sunteți siguri, este mai bine să faceți o recomandare slabă

Exemplu: colchicina și pericardita

- Studiile observaționale sugerează că colchicina ar putea preveni recurența pericarditei acute idiopatice/virale.
- Considerați PICO:(Populație, Intervenție, Comparator, Outcome=efect)
- **Populație:** Pacienți cu pericardită acută
- **Intervenție:** colchicină oral adăugată la un AINS
- **Comparator:** doar AINS

Exemplu: colchicina și pericardita

Care sunt efectele importante pe care le-ați considera?

1. Rata recurenței
2. Durata de timp până la ameliorarea pericarditei
3. Toxicitatea GI și rata întreruperii tratamentului
4. Riscul de moarte subită cardiacă

Exemplu: colchicina și pericardita

Studiul COPE (2005)

- RCT 120 pts cu un prim episod de pericardită acută, tratați cu aspirină singură sau combinată cu colchicină. Rezultatele:
- Rata recurenței a fost mai mică în grupul terapeutic (11 versus 32 %)
- Rata mai mică a persistenței simptomelor la 72 ore (12 versus 37 %)
- Colchicina a fost întreruptă din cauza diareei la 8% dintre pacienți.

Exemplu: colchicina și pericardita

Cât de bună este calitatea dovezii?

1. Înaltă
2. Moderată
3. Joasă

Exemplu: colchicina și pericardita

Aparent, este vorba despre un RCT bine făcut, exact pe populația care ne interesează. Studiul a examinat toate efectele importante.

Totuși, numărul de evenimente a fost mic, și astfel încrederea noastră în rata evenimentelor cu și fără colchicină trebuie redusă.

Cea mai bună clasificare a dovezii este **calitate moderată (gradul B)**

Exemplu: colchicina și pericardita

Studiul COPE (2005)

- RCT 120 (**60+60**) pts cu un prim episod de pericardită acută, tratați cu aspirină singură sau combinată cu colchicină. Rezultatele:
- Rata recurenței a fost mai mică în grupul terapeutic (11 versus 32 %) **7 pts vs 20**
- Rata mai mică a persistenței simptomelor la 72 ore (12 versus 37 %) **7 pts vs 22**
- Colchicina a fost întreruptă din cauza diareei la 8% dintre pacienți.

+ Disease -

+	7	53	60
-	20	40	60
E	27	93	120

x
p
o
s
u
r
e

Analysis of Single Table

Odds ratio = 0.26 (0.09 <OR< 0.74)
 Cornfield 95% confidence limits for OR
 Relative risk = 0.35 (0.16 <RR< 0.77)
 Taylor Series 95% confidence limits for RR
 Ignore relative risk if case control study.

Chi-Squares P-values

Uncorrected	:	8.08	0.0044844	←
Mantel-Haenszel	:	8.01	0.0046541	←
Yates corrected	:	6.88	0.0087082	←

F2 More Strata; <Enter> No More Strata; F10 Quit

CEBM Statistics Calculator

Randomized Controlled Trial

Enter values into the table on the right.

	Outcome	No Outcome
Experimental	<input type="text" value="7"/> <small>A</small>	<input type="text" value="53"/> <small>B</small>
Control	<input type="text" value="20"/> <small>C</small>	<input type="text" value="40"/> <small>D</small>

Results

Chi-squared 6.882 p-value: 0.009

Estimate **95% CI**

RRR 0.65 [0.234 to 0.84]

ARR 0.217 [0.067 to 0.356]

NNT 4 [15 to 3]

OR -- --



Exemplu: colchicina și pericardita

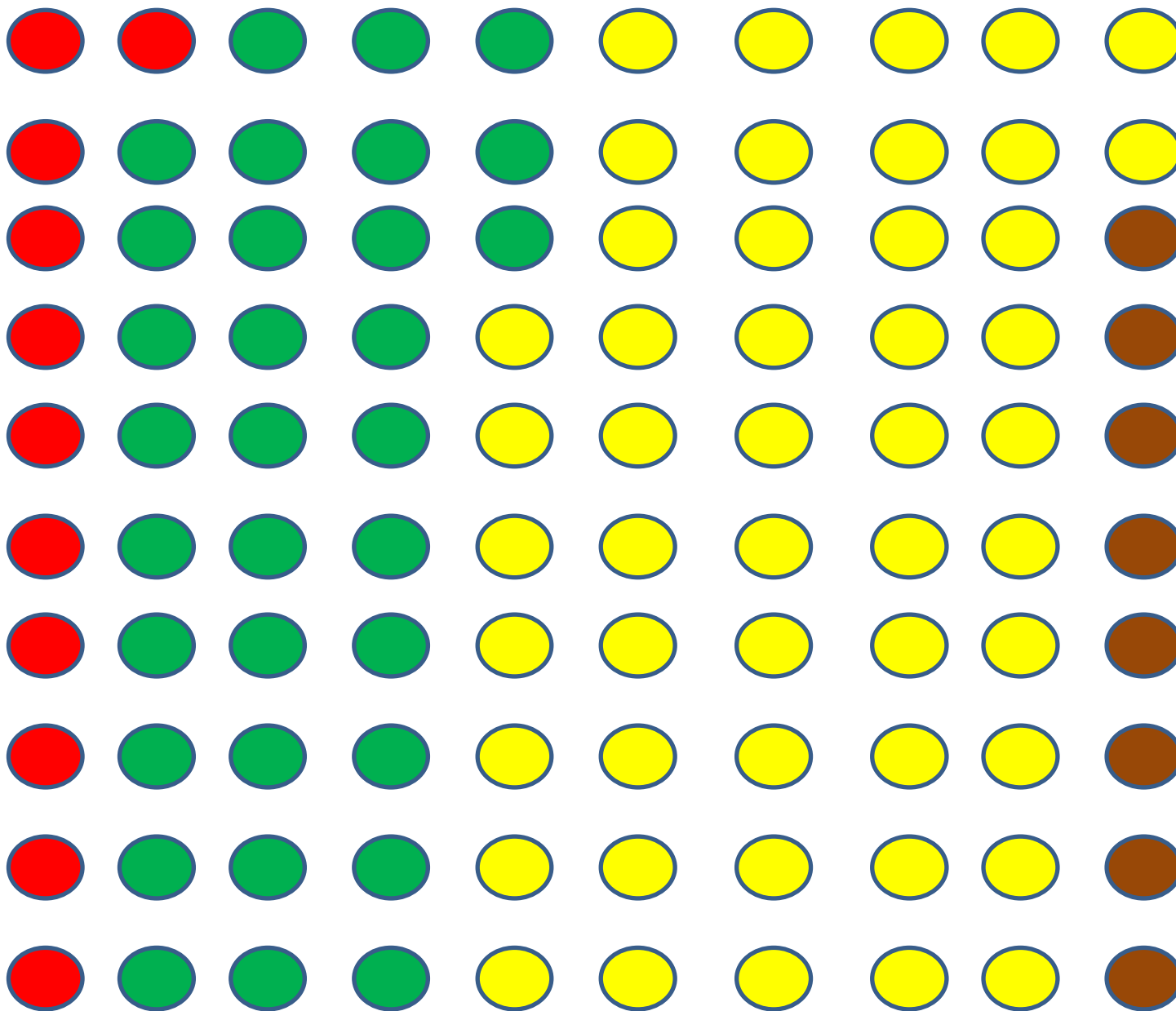
Calitate moderată →

Recomandare slabă (“sugerăm”)

Exemplu: colchicina și pericardita

Recomandare slabă din două motive:

1. Din cauza numărului mic de evenimente din studiu, încrederea noastră în rezultate este scăzută.
 2. Colchicina scade rata recurenței cu aprox. 20%, dar e nevoie de o pastilă în plus, care va da diaree la mai mulți pacienți (8% au oprit tratamentul din cauza asta, iar în viața reală mai mulți au EA decât în RCT-uri).
- Ne așteptăm ca un număr important de pacienți informați să nu dorească tratamentul cu colchicină.
 - În această situație, cea mai bună alegere este o recomandare slabă pentru sau împotriva colchicinei.



**Rata
recurentei**

- “La pacienții cu pericardită acută idiopatică sau virală tratați cu AINS, sugerăm adăugarea colchicinei (**Grad 2B**). Doza uzuală de colchicină e 1-2g prima zi, apoi 0,5 mgx1-2/zi, 3 luni. Pacienții care sunt îngrijorați de efectele adverse gastrointestinale pot alege să nu ia colchicină.”

- Pentru AINS, trebuie evaluate dovezile și făcută o altă recomandare, separat. Nu a fost recomandată doza, deoarece este improbabil să existe dovezi de calitate înaltă privind un regim sau o doză specifică pentru colchicină. De obicei nu se clasifică dozele sau regimurile.