

Marcus
Tolentino
Silva

Devemos administrar probióticos para prevenir diarreia associada a antibacterianos?

Cenário

Em um dia habitual na farmácia hospitalar, você recebe a solicitação de compra emergencial de cápsulas de 100 mg de *Saccharomyces boulardii*. Na ficha de solicitação preenchida pelo prescritor, ele descreve um paciente do sexo masculino, 31 anos, pardo, 1,82m, 73kg, que procurou a emergência devido a um quadro de desidratação e pneumonia. Seguindo as diretrizes do hospital e os protocolos da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, foi prescrito um esquema de sete dias de antibacterianos. O paciente está com dor, febre e mau humor. Por fim, o médico justifica o pedido do probiótico para prevenir a diarreia associada à antibioticoterapia. Você está incerto dessa sugestão e faz uma busca na literatura sobre a necessidade da prescrição.

Encontrando as evidências

Ao fazer a busca no TripDatabase (<http://www.tripdatabase.com>), utilizando os termos “probiotics AND antibiotic AND diarrhea” [probióticos e antibacterianos e diarreia], dentre os resultados, você encontra uma recente revisão sistemática publicada no *Journal of American Medical Association* [Revista da Associação Médica Americana].¹ O objetivo dos autores foi avaliar a evidência sobre probióticos e intervenções simbióticas para prevenção e tratamento de diarreia associada a antibacterianos.

Por que optamos pelas revisões sistemáticas?

Devido ao grande número de estudos disponíveis, a opção por artigos de revisão é um modelo mais eficiente de recuperar evidên-

cias importantes.² Entretanto, as revisões também estão sujeitas a vieses, o que pode nos levar a tomar decisões equivocadas. Por isso, optamos por revisões sistemáticas que trabalham com uma questão bem fundamentada: realizam uma ampla busca na literatura, sensível e reprodutível; selecionam e extraem informações sem tendenciosidade; avaliam criticamente os artigos incluídos; fazem uma síntese apropriada das evidências disponíveis e exploram a ocorrência de vieses dos estudos e a qualidade geral da evidência.²

Para garantir que as revisões sistemáticas selecionadas tenham consistência, é necessário que o leitor verifique se o processo adotado na revisão foi o mais apropriado. Seguindo esse objetivo, diversos instrumentos para utilização da literatura médica estão disponíveis.³ A seguir, considerando o cenário e o estudo localizado, são apontados os principais critérios de avaliação crítica de revisões sistemáticas, conforme o roteiro abaixo.

ROTEIRO PARA AVALIAÇÃO CRÍTICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS*

1. Houve um delineamento adequado?
2. A seleção e a extração dos dados foram pareadas?
3. A busca foi adequada e abrangente?
4. Os autores incluíram busca por literatura cinzenta?
5. A lista de artigos incluídos e excluídos foi fornecida?
6. As características dos estudos foram informadas?
7. A qualidade dos estudos foi avaliada?
8. A qualidade dos estudos foi usada de forma apropriada para se chegar às conclusões?
9. Os métodos usados para combinar os resultados dos estudos foram apropriados?
10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?
11. Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?

* Adaptado de Kung 2010.

Os resultados dessa revisão sistemática são válidos e confiáveis?

Como qualquer processo de avaliação, muitas interpretações são subjetivas e dependem do conhecimento prévio do avaliador sobre os delineamentos epidemiológicos e o contexto clínico. Apesar disso, um roteiro com as informações essenciais para essa avaliação reduz o retorno à leitura do artigo, diminui os erros mais comuns de interpretação, aumenta a qualidade da análise, detecta potenciais desvios ou carências de interpretação, e evita o esquecimento de itens importantes.

A validade e confiabilidade dos resultados de uma revisão sistemática são avaliadas mediante apreciação do método adotado pelo estudo. O intuito é verificar se houve algum desvio de conduta, intencional ou não, que possa ter afetado os resultados apresentados.

1. Houve um delineamento adequado?

É necessário que uma revisão sistemática responda uma questão clínica bem estruturada. Essa questão permite ao leitor identificar os seguintes itens: população, intervenção, comparador (se houver), desfechos de interesse, além do melhor tipo de estudo que responde a questão.⁴

No artigo selecionado, os autores consideraram elegíveis os ensaios clínicos randomizados (tipo de estudo) que avaliaram o uso de probióticos (intervenção) associado ao tratamento antibiótico, (população) para prevenir ou tratar a diarreia associada a antibacterianos (desfecho), em comparação a placebo, ausência de tratamento, diferentes espécies de probióticos ou diferentes doses de probióticos.

2. A seleção e a extração dos dados foram pareadas?

Para evitar potenciais vieses de seleção dos estudos a serem incluídos, recomenda-se que o indicativo de entrada na revisão seja feito por dois pesquisadores independentes. As discordâncias podem ser resolvidas por consenso ou por um terceiro pesquisador. Do mesmo modo, a extração de informações dos estudos de modo pareado minimiza o viés de

aferição, diminuindo a coleta equivocada de informações dos artigos incluídos.³

Na revisão sistemática aqui discutida, dois revisores independentes selecionaram os estudos que foram incluídos. A partir do mesmo método, eles realizaram avaliação crítica e a extração das informações desses artigos.

3. A busca foi adequada?

Ao realizar uma revisão sistemática, os pesquisadores precisam fazer uma busca ampla e sensível, de modo a recuperar toda a evidência relevante para a questão em pesquisa.^{3,4} Revisões sistemáticas que respondem questões clínicas de tratamento devem consultar, pelo menos, as duas maiores fontes de informação: o Medline (disponível em <http://www.pubmed.gov>) e a EMBASE (disponível no portal de Saúde Baseada em Evidências, periodicos.saude.gov.br). Normalmente, várias outras fontes são consultadas e a escolha é norteadas pela questão em pesquisa. Buscar informações com especialistas, livros-textos e nas referências dos artigos incluídos ajuda na captação de estudos importantes. Adicionalmente, é estratégico buscar em periódicos e anais de congressos da especialidade em análise (busca manual). De modo a garantir a reprodutibilidade e sua atualização futura, é essencial que o relato da revisão sistemática inclua as seguintes informações: fonte de informação, palavras-chave, anos incluídos e número de estudos.

Os autores do artigo selecionado¹ realizaram busca em 12 bases de dados, (incluindo o *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *The Cochrane Library*, Medline e EMBASE), até fevereiro de 2012. Os autores incluíram na busca as referências dos estudos selecionados, revisões prévias, registros de ensaios clínicos () e o periódico *International Journal of Probiotics and Prebiotics*. Os termos de busca foram descritos no material suplementar.

4. Os autores incluíram busca por literatura cinzenta?

Diversas evidências que não são catalogadas (indexadas) nas principais fontes de informação podem conter dados importantes que sejam elegíveis para uma revisão sistemática.

ca. Documentos governamentais e regulatórios, boletins independentes e relatórios da indústria são os mais consultados, em maior ou em menor grau, a depender da pergunta norteadora da pesquisa. Um problema comum é a seleção de estudos restrita a alguns idiomas.⁴

Apesar de muito abrangente e exaustiva, a revisão sistemática selecionada não considerou algumas fontes que poderiam fornecer informações relevantes, como os fabricantes dos probióticos.¹ Por outro lado, não houve restrição quanto ao idioma dos 15.214 artigos recuperados.

5. A lista de artigos incluídos e excluídos foi fornecida?

Na leitura de uma revisão sistemática, é esperado que exista uma tabela, uma lista e/ou uma figura dos estudos incluídos na revisão.⁴ Normalmente, os estudos excluídos são listados como material complementar, com os respectivos motivos de exclusão. Quando estudos importantes e conhecidos são excluídos, é essencial que os autores expliquem os motivos das exclusões. Caso a descrição esteja completa, é possível que o leitor repita com sucesso os passos seguidos pelos autores.

O estudo selecionado dispõe de material complementar, com um fluxograma e a descrição detalhada dos artigos incluídos na revisão sistemática. Eles descreveram superficialmente os motivos de exclusão dos 1.933 artigos em que houve leitura do texto completo. Os revisores consideraram 15 ensaios clínicos randomizados que avaliaram o desempenho de probióticos a base de *Saccharomyces sp.*

6. As características dos estudos incluídos foram informadas?

Para cada estudo incluído em uma revisão sistemática, recomenda-se que algumas características sejam bem descritas: população, intervenção, comparador, desfechos de interesse, tempo de seguimento e tamanho da amostra.⁴ Normalmente, essas informações são apresentadas em tabelas, com o intuito de facilitar sua recorrente consulta.

No artigo considerado¹, os autores relataram em tabelas os estudos incluídos, agrupando-

-os por gênero. Nos estudos que incluíram apenas *Saccharomyces boulardii*, observa-se heterogeneidade nas posologias administradas. Quando descritas, as doses variaram de 113mg a 500mg, a frequência de duas a quatro vezes por dia, e o tempo de utilização de seis a quinze dias. Os estudos incluídos na revisão consideraram diferentes prescrições de antibacterianos: beta-lactâmicos, cefalosporinas e tetraciclina. Diversas condições motivaram o uso de antibacterianos: infecções agudas, *Helicobacter pylori*, otite média e infecções do trato respiratório. A maioria dos estudos considerou o uso profilático do probiótico.

7. A qualidade dos estudos foi avaliada?

A qualidade dos estudos refere-se a uma avaliação do risco de viés de cada um dos estudos incluídos. Essa etapa é o controle de qualidade da revisão sistemática. A probabilidade de o resultado de uma revisão sistemática se aproximar da verdade dependerá da validade dos estudos incorporados.⁴ O tipo de estudo norteará os critérios de avaliação crítica. Para ensaios clínicos randomizados, em geral, os critérios de avaliação crítica consideram a criação de uma sequência adequada de randomização, a ocultação da alocação, o cegamento e a análise por intenção de tratamento. O estudo selecionado avaliou a qualidade dos ensaios clínicos mediante a ferramenta disponível da Colaboração Cochrane.¹ Adicionalmente, os pesquisadores consideraram o poder estatístico, fontes de financiamento e potenciais conflitos de interesse. Dos 15 estudos selecionados, três foram considerados de baixa qualidade, ou seja, elevado risco de viés. Os demais foram considerados de qualidade indeterminada.

8. A qualidade dos estudos foi usada de forma apropriada para se chegar as conclusões?

Os resultados do rigor metodológico e da qualidade dos estudos incluídos devem ser considerados na análise e nas conclusões da revisão.³ Uma opção é relatar os achados conforme o nível de evidência disponível. Normalmente, estudos de baixa qualidade tendem a se afastar da verdade, subestimando ou superestimando os efeitos observados.

A qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática selecionada foi avaliada e usada na interpretação dos resultados.¹ Existem significativas lacunas nos relatos dos delineamentos dos estudos, o que deixa a qualidade da evidência indeterminada. Considerando esse nível de evidência, os autores concluíram que o uso de probióticos como terapia adjuvante estava relacionado à redução do risco de diarreia associada a antibacterianos.

9. Os métodos usados para combinar os resultados dos estudos foram apropriados?

As revisões sistemáticas precisam especificar os critérios que definiram a semelhança entre os estudos incluídos. Caso sejam semelhantes, eles podem ser combinados (agrupados) em meta-análises. Quando uma meta-análise for realizada, a heterogeneidade dos resultados agrupados deve ser observada.³

Os pesquisadores realizaram meta-análise dos estudos incluídos, separando por subgrupo as espécies de interesse. O gráfico abaixo (figura 1), retirado da publicação em questão, apresenta a meta-análise considerando apenas os estudos de *Saccharomyces sp*. Os autores encontraram um risco relativo de 0,48 (IC 95% 0,35-0,65) e uma heterogeneidade de 55,7%. Aparentemente, dois motivos podem explicar a heterogeneidade: (1) os dois estudos com resultados negativos (estudos que estão no lado direito do gráfico de meta-análise); e (2) o tamanho da amostra dos estudos incluídos, como pode ser observado no gráfico de meta-regressão ($p = 0,047$).

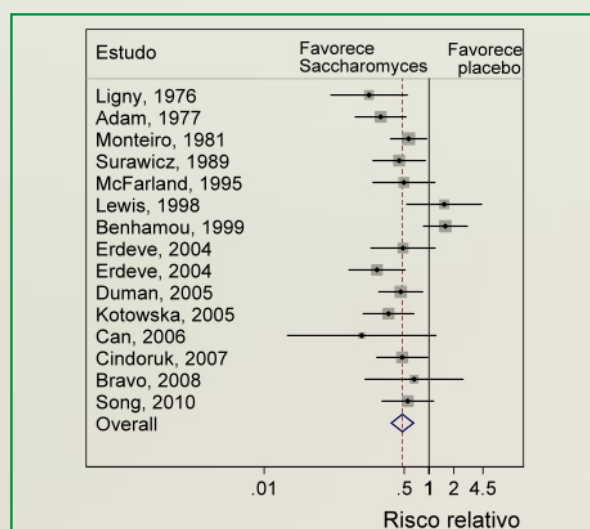


Figura 1: gráfico de meta-análise adaptado de Hempel, 2012¹.

O risco relativo (RR) consiste na divisão da incidência de diarreia em quem usou *Saccharomyces sp* sobre a incidência de diarreia em quem usou placebo. Quando as incidências são iguais, o resultado é igual a 1, representado pela linha vertical do gráfico. Cada estudo incluído é apresentado por uma linha horizontal. O tamanho da linha é influenciado pela precisão do RR (IC 95%). Quando uma linha horizontal cruza a linha vertical, significa que as incidências de diarreia entre *Saccharomyces sp* e placebo não possuem diferenças estatísticas. Os quadrados presentes em cada linha simbolizam o RR encontrado. Os diversos tamanhos dos quadrados refletem o quanto cada estudo contribuiu na meta-análise. O losango do gráfico representa o resultado da meta-análise. Nesse cálculo, são ponderados o número de eventos e o tamanho da amostra de cada estudo. A largura do losango indica a precisão da meta-análise.

10. A probabilidade de vies de publicação foi avaliada?

Os revisores devem explorar a possibilidade de que os resultados encontrados estejam enviesados.⁴ O mais comum é investigar se existem potenciais vieses de publicação, como ausência de estudos com resultados negativos, com pequeno tamanho de amostra ou sem financiamento da indústria. Vários testes estatísticos estão disponíveis e podem ser encontrados na literatura especializada.

O vies de publicação foi avaliado pelos revisores da publicação selecionada mediante uso do teste de Egger e do teste de Begg.¹ A figura 2 abaixo apresenta o gráfico de funil dos estudos que avaliaram o uso de *Saccharomyces sp*. Observa-se que os estudos estão relativamente bem distribuídos na área interna do gráfico (dentro do funil), o que condiz com o resultado do teste estatístico adotado ($p = 0,147$).

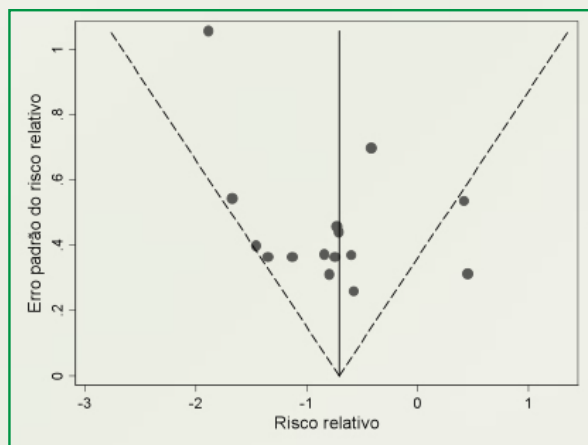


Figura 2: gráfico de meta-análise adaptado de Hempel, 2012¹.

11. Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?

Os potenciais conflitos de interesse em revisões sistemáticas podem ser entendidos como o conjunto de condições nas quais o julgamento e as recomendações colocadas tendem a ser influenciadas por algum interesse secundário, principalmente econômico. É fundamental que os autores de revisões sistemáticas descrevam as fontes de financiamento ou qualquer tipo de subsídio.⁴ Essencialmente, é necessário que esteja claro o papel do financiador na condução da revisão sistemática. Por vezes, essa análise é subjetiva e pode requerer alguma dedução ou busca especializada (<http://www.coifinder.com>).

Os pesquisadores do estudo selecionado declararam nenhum conflito de interesse potencial.¹ A revisão sistemática foi financiada pela *RAND Corporation* (instituição americana sem fins lucrativos), NIH (agência de pesquisa em saúde dos Estados Unidos), FDA (órgão de regulação sanitária dos Estados Unidos) e pelo *Department of Veterans Affairs* (plano de saúde governamental direcionado aos militares e veteranos de guerra dos Estados Unidos). Os pesquisadores declararam que os patrocinadores não influenciaram as etapas da revisão sistemática.

De volta ao cenário

A melhor evidência disponível (de baixa qualidade) sugere que o uso de *Saccharomyces boulardii* pode apresentar alguma eficácia na redução da incidência de diarreia associada a antibacterianos. Até o momento, contudo, não se sabe qual a melhor dose, frequência diária e tempo de duração do tratamento; também não se sabe para quais antibacterianos indutores de diarreia seria mais eficaz o probiótico. A cada 10 pacientes tratados com *Saccharomyces*, 9 desenvolverão diarreia (NNT = 10). Considerando que o medicamento pode ser eficaz e que o paciente está desidratado, além da conduta de reidratação, o prescritor pode lançar mão do medicamento, caso o paciente desenvolva diarreia.

Referências

- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, Johnsen B, Shekelle PG. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012 May 9;307(18):1959-69.
- Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. Diretrizes para utilização da literatura médica. Manual para prática da medicina baseada em evidências. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *Open Dent J*. 2010 Jul 16;4:84-91.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4):W65-94.

Agradecimentos: Ivan Ricardo Zimmermann, Kathiaja Miranda Souza, Marina Gonçalves de Freitas, Mário Henrique Osanai e Tais Freire Galvão.