



Revisão sistemática em fitoterapia: padronização internacional de qualidade

**Ralph Santos Oliveira^{1*}, Waldeciro Colaço², Simone Coulaud-Cunha³,
Selma Rodrigues de Castilho⁴**

¹Comissão Nacional de Energia Nuclear, Centro Regional de Ciências Nucleares, Av. Prof. Luiz Freire, 200, Cidade Universitária, 50740-540, Recife, PE, Brasil,

²Departamento de Energia Nuclear, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Luiz Freire, 1000, Cidade Universitária, 50740-540, Recife, PE, Brasil,

³Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Rua Dr. Mario Vianna, 521, Santa Rosa, 24240-001, Niterói, RJ, Brasil,

⁴Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Rua Dr. Mario Vianna, 523, Santa Rosa, 24240-001, Niterói, RJ, Brasil

RESUMO: O presente trabalho discute a contribuição da adoção de critérios mais objetivos e de maior credibilidade na seleção e análise de fontes de informação, levando à utilização de maior rigor científico neste processo. Neste sentido, se propõe a adoção de uma metodologia previamente testada e reconhecidamente eficaz, a Revisão Sistemática (RS), como metodologia básica para a análise sistemática de fitoterápicos. A discussão acerca dos resultados, aponta para uma contribuição positiva da incorporação da metodologia de RS na análise de fitoterápicos.

Unitermos: Revisão sistemática, fitoterapia.

ABSTRACT: “Systematic review in phytoterapy: international standardization of quality”.

This work discusses the contribution of adopting more objective criteria and greater credibility in the selection and analysis of information sources, which would result in greater scientific rigour in this process. In this sense, the adoption of a previously tested methodology that is known to be efficient, such as Systematic Review (SR), is proposed as a basic methodology for systematic analysis of phytoterapeutics. The discussion on results shows the positive contribution of incorporating the RS methodology in the analysis of herbal medicines.

Keywords: Systematic review, phytotherapy.

INTRODUÇÃO

A história da Revisão Sistemática e da metanálise não é tão recente. De acordo com Clarke & Oxman (2001), essas metodologias analíticas começaram a ser empregadas no início do século XX, embora sua popularidade tenha crescido somente no final da década de 90. A primeira metanálise foi publicada em 1904 no BMJ (British Medical Journal) e sintetizava resultados de apenas dois estudos.

Em 1992 foi fundado o Centro Cochrane do Reino Unido, dando início à Colaboração Cochrane. Nesse mesmo ano, uma publicação no BMJ enumerava os objetivos de uma colaboração dedicada à facilitação e disseminação de revisões sistemáticas. Em 1994 foram definidas, em outra publicação no BMJ, as estratégias de busca de ensaios clínicos aleatórios em bases de dados (Clarke; Oxman, 2001).

A Revisão Sistemática da literatura é um processo organizado, no qual uma grande quantidade de resultados de pesquisas clínicas e estudos primários

que investigam uma mesma questão são selecionados e revisados, para posterior sumariação (Universidade de São Paulo, 2004). Portanto, é um método que, além de fornecer dados sobre a eficácia de um produto, auxilia na explicitação de divergências de estudos que, sob o aspecto da fitoterapia, se torna de fundamental importância, principalmente devido à infinidade de estudos que apresentam dados bastantes discrepantes uns dos outros.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A Revisão Sistemática é um tipo de estudo secundário (baseado em estudos primários) que utiliza métodos previamente definidos e explícitos para identificar, selecionar e avaliar criticamente pesquisas relevantes. Seu emprego facilita, portanto, a elaboração de diretrizes clínicas – como a escolha de um tratamento ou de um medicamento mais indicado, sendo extremamente útil para os tomadores de decisão na área de saúde, como médicos e administradores, tanto do setor público como do privado. Além disso, as revisões sistemáticas

também contribuem como suporte teórico-prático, por meio de extensa pesquisa bibliográfica classificatória, para o planejamento de pesquisas clínicas. Não obstante, a metodologia da Revisão Sistemática, devido ao seu grande poder sintético, pode ter seu uso expandido como metodologia auxiliar em muitos processos de tomadas de decisão. Entre eles, está o processo de registro de medicamentos fitoterápicos, onde a RS pode fornecer dados da literatura idôneos que sustentem o uso ou aprovação de determinada planta como matriz de fitomedicamento junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa, 2004).

De acordo com Mulrow (1994), as revisões sistemáticas determinam quando achados científicos são consistentes e, portanto, podem ser aplicados a uma população. Ainda de acordo com o autor, a Revisão Sistemática da literatura é uma atividade científica, baseada em várias primícias e premissas.

A primeira delas está relacionada com a grande quantidade de informação que é publicada anualmente. Aleixandre et al. (1994) estima que mais de dois milhões de artigos são publicados anualmente na literatura biomédica, em mais de vinte mil revistas diferentes. Segundo Mulrow (1994), em 1992, cerca de 4400 páginas foram publicadas em 1100 artigos, juntando-se o *BMJ* e *New England Journal of Medicine*, dados que ilustram a quantidade de material ofertado ao público. Como maneira de resumir estas informações é que se tem a Revisão Sistemática auxiliando na separação, ou melhor, eliminação de material insignificante, inexpressivo ou redundante.

De acordo com Mulrow (1994) há ainda mais seis primícias e premissas a serem seguidas. Em primeiro lugar, os tomadores de decisão, principalmente em saúde, precisam integrar criticamente toda a informação disponível antes de darem um veredicto final. Sob este aspecto, a Revisão Sistemática funciona como grande integralizadora de conhecimento, além de um excelente tensoativo entre as informações e os tomadores de decisão.

Como segunda premissa, tem-se que a Revisão Sistemática é uma eficiente técnica científica (metodologia de análise). Embora algumas vezes consuma muito tempo e esforço, ela é frequentemente mais rápida e menos custosa do que iniciar um novo ou reanalisar um estudo. Deve-se lembrar que atualizações contínuas da revisão de literatura podem diminuir o tempo entre uma nova descoberta e a tomada de decisão.

Um terceiro aspecto a ser abordado é que as revisões sistemáticas podem providenciar um contexto interpretativo, indisponível em qualquer estudo. Isto se deve ao fato de que estudos com as mesmas questões elegem critérios diferentes, modificando desta forma os resultados finais e possibilitando a interpretação errônea.

Outro ponto que norteia a Revisão Sistemática é a sua contribuição na explicitação de dados inconsistentes e conflituosos. Isto se torna muito comum quando se trata

de fitoterápicos, para os quais uma série de estudos com a mesma planta, em diferentes centros de pesquisas, geram dados completamente divergentes entre si.

Em quinto lugar, Mulrow (1994) cita que as revisões sistemáticas são capazes de permitir um aumento da precisão nas estimativas do risco ou do tamanho do efeito, ou seja, elas são capazes de definir com maior clareza e concisão se o produto (o alvo da pesquisa) sob análise realmente apresenta efeito e, se apresentar, se há benefícios comprovados. Em se tratando de fitoterápicos, a determinação precisa de um efeito ou indicação é primordial, principalmente quando se parte do preceito de que a maioria da população acredita que todos os fitoterápicos não apresentam risco à saúde, além de serem uma panacéia para todos os males.

Por último, tem-se a impessoalidade da Revisão Sistemática. Sabe-se que muitas críticas são feitas às revisões bibliográficas, devido ao caráter idiossincrático e à impressão pessoal do revisor. Tal fato não se aplica às revisões sistemáticas, onde esta apresenta uma acurácia, palavra proveniente do inglês *accuracy*, também conhecida como respeitabilidade da avaliação de uma estimativa que é uma medida da correlação entre o valor estimado e os valores das fontes de informação, ou seja, mede o quanto a estimativa que obtivemos é relacionada com o "valor real" do parâmetro, impedindo desta forma um possível caráter subjetivo à revisão (Barbetta et al., 2004).

Greenhalgh (1997), Naylor (1997), Beyea & Nicoll (1998) e Polletti (2000) procuram diferenciar Revisão Sistemática, revisão da literatura e metanálise, termos que são constantemente confundidos e portanto acabam sendo grandes geradores de distorções. De acordo com os autores, revisão de literatura é uma apresentação de dados novos ou resultados de pesquisa, de forma não sistematizada, destacando-se somente as informações relevantes ou que corroborem suas teorias sem contemplar uma análise criteriosa ou crítica desses resultados.

Na Revisão Sistemática os estudos são analisados em relação aos seus objetivos, materiais e métodos. Permite ao leitor extrair conclusões sobre o conhecimento já existente de determinado tema, sempre de forma criteriosa, minuciosa e coerente, pelos dados estatisticamente concernentes.

METODOLOGIA

Uma Revisão Sistemática segue padrões rigorosos de análise, que devem incluir: (a) métodos que assegurem o alcance dos objetivos, de forma a não haver dispersão do estudo devido à grande quantidade de material que pode vir a ser trabalhada; (b) realizar análises minuciosas, sempre que possível com a colaboração de um revisor para que os erros ou más interpretações sejam minimizados ao máximo; (c) exame da teoria adotada e estabelecimento as relações com os resultados, métodos, sujeitos e variáveis do estudo, no intuito de fornecer

informações sobre os estudos revisados sem focalizar somente nos resultados, mas sim de maneira a propiciar o maior número de informações possíveis (Ganong, 2004).

Segundo Moí (2004) a Revisão Sistemática envolve seis passos primordiais:

1 - Selecionar hipóteses ou questões para a revisão.

2 - Selecionar trabalhos que comporão a amostra da análise.

Neste ponto, cabe ressaltar que a amostra é um indicador crítico de como determinadas conclusões podem ser generalizadas e que confiabilidade ela produz, uma vez que a omissão de procedimentos pode ser a maior ameaça para a validade e idoneidade da Revisão Sistemática.

3 - Representar as características dos trabalhos revisados.

Neste caso, fica a encargo do autor sumariar os dados de modo a permitir ao leitor a identificação das características da pesquisa, pela construção de gráficos, tabelas ou outros recursos que permitam apresentar a quantidade de dados, facilitando a avaliação sistemática, discussão de achados e possíveis conclusões.

4 - Analisar os dados pesquisados a partir dos critérios de inclusão.

5 - Interpretar os resultados, discutindo-os, estabelecendo relações com outras teorias e dando sugestões para futuras pesquisas.

6 - Comunicar e publicar a revisão, tornando acessíveis os procedimentos adotados, fornecendo dados de importância para um determinado grupo ou de âmbito nacional, além de possibilitar também a indicação de ameaças que comprometam a validade da revisão.

Uma vez realizada a Revisão Sistemática, deve-se comparar os resultados obtidos com um padrão previamente definido, para comprovar a eficácia da revisão ou sua veracidade, ou ainda para definir a qualidade dos resultados obtidos.

DISCUSSÃO

Na busca de evidências orientadoras de condutas, segue-se o paradigma descrito por Sackett et al. (2000) e conceituado como “o uso consciente, explícito e judicioso da melhor evidência disponível para a tomada de decisão sobre o cuidado de pacientes individuais”. (Sackett, 1997). Esse paradigma favorece decisões mais científicas e racionais, baseadas em métodos de avaliação mais rigorosos. A chamada evidência externa provém da pesquisa clínica sistemática e relevante que, avaliada criticamente, fornece elementos essenciais à tomada de decisão.

No tocante a metodologia algumas considerações devem ser feitas, principalmente em relação ao segundo passo (selecionar trabalhos que comporão a amostra da análise). De modo geral, é na qualidade do material pesquisado que reside à qualidade

da revisão, levando-se em conta o respeito às condutas que regem uma Revisão Sistemática.

Sob esta ótica, algumas perguntas devem ser respondidas em um estudo de Revisão Sistemática para definir a composição da amostra, a saber:

O estudo revisado representa o universo de estudos neste assunto?

Não se deve pensar que o revisor conseguirá reunir tudo o que foi publicado sobre um determinado assunto, até pelas dificuldades discutidas anteriormente, mas sim se o que foi obtido é realmente significativo ou representativo.

Que critério de inclusão de estudos o pesquisador aplica?

Quais as bases ou critérios para a exclusão de estudos?

De acordo, com os Fundamentos Farmacológico-Clínicos (Anvisa, 2004), estudos observacionais como relatos de casos e séries de casos, constituem uma primeira fonte de hipóteses sobre a eficácia dos tratamentos, porém, apresentam limitações. Não sendo situações controladas, é impossível saber se o sucesso terapêutico atribuído a um dado medicamento proveio, na realidade, de efeito placebo, regressão à média, remissão espontânea ou variabilidade individual de sinais e sintomas. Outros estudos observacionais - estudos de casos e controles, coortes, estudos transversais - têm definidas utilidades e pertinência, mas alguns carecem de comparações controladas. Assim, por seu próprio delineamento, têm menor poder metodológico que os estudos farmacológico-clínicos de intervenção.

A maior validade da informação farmacológico-clínica provém de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, outros fármacos de comprovada eficácia, ou nenhum tratamento - que devem ser bem delineados para eficazmente testar a hipótese dos autores. A amostragem deve ser ampla e o controle de vieses sistemáticos e erros aleatórios adequado. Desfechos devem ser cientificamente importantes e geradores de impacto, com conclusões que não extrapolem os resultados obtidos.

Para avaliar a eficácia e a efetividade de condutas, as comparações são imprescindíveis. Um tratamento novo só será considerado eficaz se seus resultados suplantarem os do placebo (que mede a evolução natural do processo que se quer tratar) ou se igualarem aos de tratamentos já existente. Embora esse delineamento vise avaliar eficácia, também aquilata a segurança dos tratamentos, medindo se a ocorrência de efeitos adversos no grupo intervenção difere do apresentado pelo grupo placebo (Anvisa, 2004). Portanto, metanálises e revisões sistemáticas que permitem a análise conjunta de inúmeros ensaios clínicos, coortes com mais de 80% de seguimento e estudos econômicos comparáveis também constituem apoio fidedigno para a tomada de decisão baseada em evidências.

CONCLUSÃO

Tendo como ponto de partida a metodologia da Revisão Sistemática e seus benefícios, aliada aos parâmetros de qualidade em ensaios clínicos adotados pela publicação “Fundamentos Farmacológico-Clínicos dos Medicamentos de Uso Corrente” (Anvisa, 2004), o presente trabalho demonstrou a oportunidade da adoção de maior rigor na avaliação da qualidade da literatura apresentada para suporte à análise de fitoterápicos, assim como da solicitação de seu registro.

REFERÊNCIAS

- Aleixandre R, Gimenez-Sanchez JV, Terrada ML, Lopez-Piñero JM 1994. Análisis del consumo de información em la revista Medicina Clínica. *Medicina Clínica* 103: 246-251.
- Anvisa 2004. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fundamentos Farmacológico-Clínicos dos Medicamentos de Uso Corrente. http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/fundamentos.htm. Arquivo capturado em 14 de Julho de 2004.
- Barbetta PA, Reis MM, Bornia AC 2004. *Estatística para Cursos de Engenharia e Informática*. Editora Atlas.
- Beyea SC, Nicoll LM 1998. Writing an integrative review. *AORN Journal* 67: 877-880.
- Clarke M, Oxman AD 2001. Introduction. Cochrane Reviewers' Handbook 4.1 [updated March; Section 1. in: *Review Manager* [Computer program]. Version 4.1. Oxford, England: The Cochrane Collaboration.
- Ganong LH 1987. Integrative reviews of nursing researchs. *Res Nurs Health* 10: 1-11.
- Greenhalg T 1997. Papers that summarize other papers (systematic Reviews and metanalysis). *Brit Med J* 315: 672-675.
- Moi RC 2004. *Envelhecimento do Sistema Tegumentar: Revisão Sistemática da Literatura*. Dissertação de Mestrado apresentada à Escola de Enfermagem. USP-Ribeirão Preto. Ribeirão Preto.
- Mulrow CD 1994. Systematic reviews: Rationale for systematic reviews. *Brit Med J* 309: 597-599.
- Naylor D 1997. Metanalysis and meta-epidemiology of clinical research. *Brit Med J* 315: 617-619.
- Polletti NAA 2000. *O cuidado de Enfermagem a pacientes com feridas crônicas. A busca de evidências para a prática*. Dissertação de mestrado apresentada à Escola de Enfermagem. USP-Ribeirão Preto.
- Sackett DL 1997. Evidence-based medicine. *Semin Perinatol* 21: 3-5.
- Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB 2000. *Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM*. New York: Churchill-Livingstone, 250 p.
- Universidade Federal de São Paulo 2004. Escola Paulista de Medicina on line. <http://www.virtual.epm.br/cursos>. Arquivo capturado em 20 de Abril de 2004.