

ASSIST INFERM RIC 2014; 33: 219-226

Anna Brugnolli,¹ Luisa Cavada,² Luisa Saiani³¹Responsabile Polo Universitario Professioni Sanitarie - Azienda Sanitaria Trento²Docente di Scienze Infermieristiche e Dottore di Ricerca - Bolzano³Professore Associato Scienze Infermieristiche, Università di VeronaPer corrispondenza: Anna Brugnolli, anna.brugnolli@apss.tn.it

Il sistema GRADE

Riassunto. Il Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE Working Group) ha sviluppato un sistema per graduare la qualità delle prove di efficacia. Il GRADE è stato adottato da più di 20 organizzazioni, compresa l'Organizzazione Mondiale della Sanità. La qualità di una prova prevede che vengano presi in esame i problemi metodologici dello studio (qualità metodologica), l'orientamento dei risultati, l'eterogeneità, la precisione della stima dell'effetto, e il rischio di bias di pubblicazione, per ogni singolo esito valutato. Il sistema GRADE assegna 4 livelli di qualità: le sperimentazioni cliniche, che sono in cima alla piramide delle prove di efficacia, possono essere declassate se hanno problemi metodologici. Viene presentata una breve rassegna del sistema GRADE.

Parole chiave: Sistema GRADE, graduazione delle prove, forza di una raccomandazione.

Il GRADE Working Group-Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation è nato nel 2000 come una collaborazione informale di ricercatori con un interesse a migliorare i problemi dei sistemi di *grading* (graduazione) e affrontare le carenze dei sistemi di classificazione delle raccomandazioni.¹⁻⁵

I LIMITI DEGLI ATTUALI SISTEMI DI GRADING

Ad oggi sono disponibili almeno 10 sistemi diversi di classificazione ed aumenta anche progressivamente il

Summary. *The GRADE system.* The Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE Working Group) has developed a system for grading the quality of evidence. Over 20 organizations including the World Health Organization (WHO) have adopted it. The quality of a body of evidence involves consideration of within-study risk of bias (methodological quality), directness of evidence, heterogeneity, precision of effect estimates and risk of publication bias, and the system considers the assessment of the quality of a body of evidence for each individual outcome. The GRADE approach specifies four levels of quality. Randomized trials, usually the highest grade of evidence, can be downgraded depending on the presence of the methodological problems. A brief overview of the grade system is presented.

Key words: GRADE system, grading of the evidence, strength of recommendations.

numero delle raccomandazioni, spesso disomogenee tra loro, contenute nelle singole linee guida (LG): da affermazioni generali fino a misure di performance o interventi assistenziali molto dettagliati. Per esempio sullo stesso intervento "orientare la dimissione del paziente con scompenso cardiaco" 3 linee guida elaborate da tre Società propongono raccomandazioni formulate con stili e talvolta contenuti abbastanza diversi. Naturalmente questa disomogeneità non aiuta i professionisti a comprendere le informazioni per integrarle poi nelle loro decisioni e con i numerosi dati di quello specifico paziente e contesto. L'American College of Cardiology e American Heart Association

(ACC e AHA) dal 1984 al settembre 2008 hanno prodotto 53 linee guida su 22 temi con un totale di 7196 raccomandazioni.²

Un altro problema degli attuali sistemi di grading è la forza elevata di una raccomandazione pur in presenza di Livelli di prova bassi o addirittura assenti. L'assenza di prove non significa che l'intervento non sia efficace, per esempio alcuni interventi di grande efficacia come la somministrazione di ossigeno in emergenza, pur non sostenuta da studi specifici, anche per ovvi motivi etici, rimane una forte raccomandazione.

In molte linee guida sono inserite raccomandazioni molto ampie con interventi di "buon senso" e/o buona pratica che vanno eseguiti anche se il livello di prova è basso come ad esempio: *fare la valutazione e compilare la cartella cardiologica*;⁶ *la fonte primaria per la valutazione del dolore è il paziente stesso*.⁷

Solo l'11% delle raccomandazioni nelle linee guida dell'ACC/AHA sono basate su buone prove di efficacia - livello di prova A e la metà (48%) su livello di prova C; solo 245 di 1305 (19%) raccomandazioni di grado I hanno un livello di prova di grado A.²

Per rimediare a questi problemi le LG devono valutare l'impatto delle raccomandazioni sulla pratica clinica e devono essere prodotte sotto la guida di Agenzie governative, come l'Agency for Healthcare Research and Quality, per ridurre conflitti di interesse, bias e ri-

dondanza.³ Inoltre lo sviluppo di LG deve tener conto di alcune priorità. Le LG non sono necessarie per ogni malattia ma lo sono per le malattie o situazioni la cui gestione è molto variabile e per le quali esistono studi a sostegno.

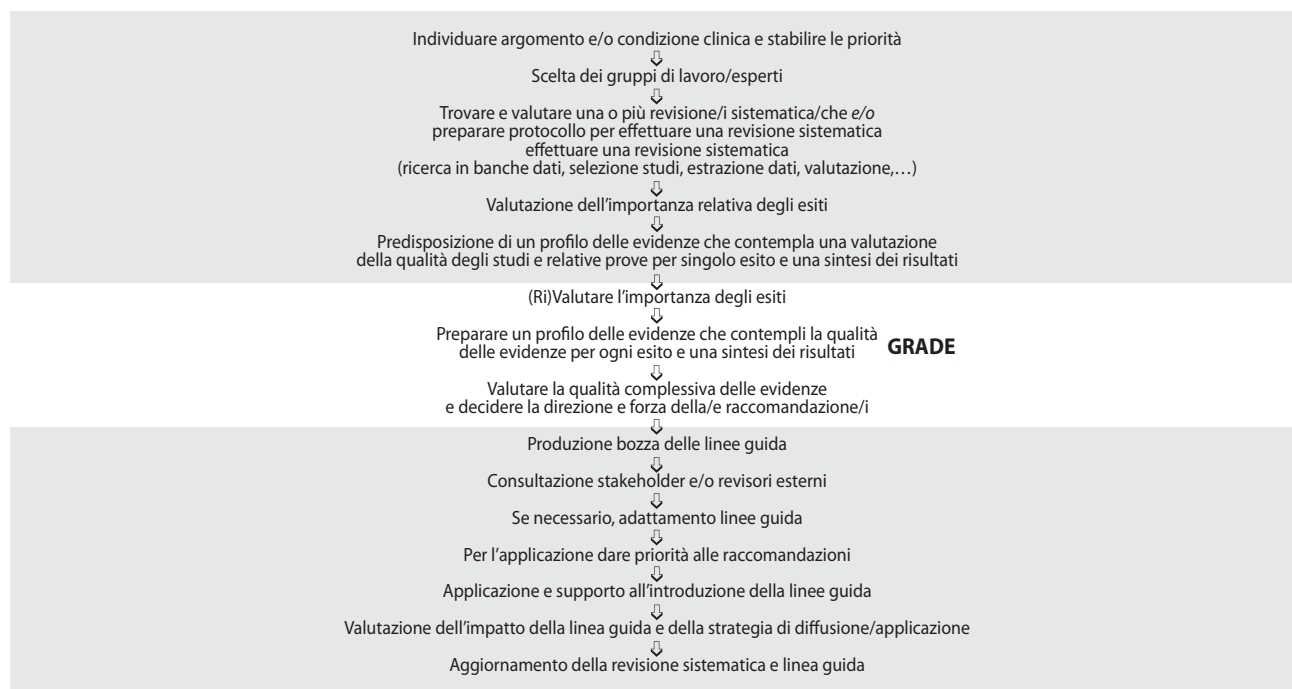
Nel documento finale della LG si devono mettere in evidenza le priorità: ad esempio, raccomandare che un paziente con scompenso cardiaco sintomatico con una ridotta frazione di eiezione debba ricevere un ACE-inibitore è chiaramente più importante della necessità di documentare la funzionalità sistolica sinistra.³

IL NUOVO SISTEMA GRADING

Nella Figura 1 sono descritte le fasi di costruzione delle LG secondo il sistema GRADE. L'obiettivo del GRADE Working Group era di sviluppare un metodo rigoroso ed esplicito per la classificazione della *qualità delle prove* e della *forza delle raccomandazioni*, producendo un sistema di riferimento capace di evitare le incoerenze e la confusione presenti nei sistemi di *grading* in uso.⁸⁻¹⁰

Il sistema GRADE in brevissimo tempo è stato adottato a livello internazionale da più di 30 organizzazioni comprese la Cochrane Collaboration, l'OMS e, in Italia, dalla Agenzia Sociale e Sanitaria della Regione Emilia.

Figura 1. Lo sviluppo di Linee guida - sistema GRADE⁸



Nelle fasi preliminari il sistema GRADE prevede i seguenti criteri per assegnare una priorità alla situazione clinica o argomento della linea guida:

- rilevanza e frequenza (la linea guida consente un miglioramento nella salute e una riduzione dei costi impropri?);
- grado di incertezza o presenza di opinioni differenti rispetto alla migliore pratica-cura;
- presenza di sufficienti prove di efficacia;
- reale possibilità di raggiungere consenso sulle raccomandazioni finali;
- possibilità di formulare raccomandazioni fattibili.¹

Il sistema prevede l'identificazione e valutazione critica o la preparazione di revisioni sistematiche della migliore evidenza disponibile per tutti gli esiti importanti.⁸⁻¹¹ La produzione delle raccomandazioni parte dalla formulazione del quesito. Questo implica due difficoltà: la prima è quella di individuare tutte le alternative rilevanti, soprattutto quando si trasferiscono le LG ad altri contesti.⁸ La seconda difficoltà è quella di includere tutti gli esiti rilevanti per i pazienti, per esempio

non considerare la qualità di vita o gli effetti avversi, o dare eccessivo peso ad esiti meno rilevanti per i pazienti come la funzionalità polmonare più che ai sintomi o alle misure obiettive della qualità di vita.¹²

Il GRADE prevede un percorso strutturato e il più possibile esplicito che passa attraverso l'identificazione di tutti gli esiti potenzialmente rilevanti e la loro valutazione: la principale novità è proprio questo spostamento da una valutazione della qualità metodologica dello studio ad una valutazione della qualità del metodo rispetto all'esito valutato: l'appropriatezza del disegno dipende dall'esito valutato.¹³ Il sistema GRADE valuta qualità e pertinenza del disegno dello studio.

Gli esiti rilevanti per i pazienti vengono collegialmente identificati fin dall'inizio, differenziando quelli critici (importanti ed essenziali), da quelli non critici (importanti ma non essenziali) e da quelli non importanti.

Nella Tabella 1 è riportato un esempio di scelta e valutazione degli esiti per il quesito "il vaccino rotavirus pentavalente dovrebbe essere somministrato di routine ai bambini di età 2,4 e 6 mesi".¹⁴

Tabella 1. Esempio di quesito clinico: il vaccino rotavirus pentavalente dovrebbe essere somministrato di routine ai bambini di età 2,4 e 6 mesi) e prioritarizzazione degli esiti¹⁴

Quesito clinico			
Popolazione (P): bambini Trattamento/Intervento (I): vaccino rotavirus (RotaTeq) somministrato per via orale all'età di 2.4 e 6 mesi Controllo (C): nessuna vaccinazione rotavirus Outcomes (O): diarrea rotavirus, diarrea grave da rotavirus, morte, ospedalizzazione, eventi avversi gravi, compresa invaginazione intestinale, eventi avversi di entità moderata			
Quali sono gli esiti più importanti?			
Sono stati considerati Gli esiti che possono essere importanti per coloro che devono prendere la decisione di usare o meno l'intervento (includere sia i benefici che i danni) Gli esiti riportati nelle revisione sistematica e nei singoli studi Attribuire un grado di importanza relativa ad ogni esito su una scala a 9 punti dove 1 (non importante) e 9 (critico) senza tener conto se sono disponibili dati per i singoli esiti 1-3 non importante e non incluso nelle tabelle delle evidenze 4-6 importante ma non critico per la decisione (inclusione nella sintesi delle evidenze dipende da quanti altri esiti rilevanti ci sono) 7-9 critico per la presa di decisione e dovrebbe essere definitivamente incluso nella tabella delle evidenze			
Esito	importanza	Includere nella tabella di sintesi delle evidenze?	
Diarrea rotavirus	6	Si	No
Diarrea grave da rotavirus	9	Si	No
Ospedalizzazione per diarrea da rotavirus	7	Si	No
Visite ambulatoriali per diarrea da rotavirus	3	Si	No
Morte per diarrea da rotavirus	2	Si	No
Invaginazione intestinale	9	Si	No
Altri eventi avversi seri (fatali, mettono a rischio la vita o richiedono ospedalizzazione)	9	Si	No
Eventi avversi moderati	3	Si	No
Costo efficacia	6	Si	No

La valutazione della qualità delle prove

Il metodo GRADE non si basa solo sull'appropriatezza o gerarchia del disegno ma considera altri criteri di qualità metodologica, diretta applicabilità/rilevanza dei risultati, valutando la qualità delle prove per ciascuno degli esiti importanti per i pazienti.

I cinque fattori che possono ridurre la qualità delle prove, sia negli studi randomizzati che osservazionali sono:

1. limiti degli studi (es. mancanza di mascheramento, perdite importanti di pazienti al follow-up)
2. non coerenza fra i risultati degli studi esaminati per ciascun esito (*inconsistency*) (es. ampie differenze nelle stime dell'effetto di un intervento fra gli studi considerati)
3. imprecisione nella stima degli effetti-risultati (es. gli studi includono pochi pazienti e si verificano pochi eventi)
4. incertezza nella trasferibilità/applicabilità delle prove (*indirectness*) (es. gli studi sono disponibili per persone sane, ma non per anziani con malattia cronica)
5. bias di pubblicazione (es. quando i ricercatori non pub-

blicano studi che non hanno dimostrato alcun effetto o hanno selettivamente incluso solo gli studi che riportano per gli esiti considerati risultati positivi).

I fattori che possono aumentare la qualità delle prove sono: la grande dimensione dell'effetto dell'intervento, l'assenza di fattori di confondimento che potrebbero ridurre l'effetto dimostrato, la presenza di una chiara relazione dose-risposta: in questi casi la stima dell'effetto è più affidabile. In genere studi osservazionali ben condotti producono prove di livello basso rispetto agli RCT, ma quando documentano una stima affidabile e consistente della dimensione dell'effetto di un trattamento possono produrre prove di qualità moderata o alta. Quanto maggiore è l'efficacia di un intervento, tanto più *forte* diventa la prova di efficacia (Tabella 2). Nel sistema GRADE le prove vengono classificate in quattro livelli: alto, moderato, basso e molto basso.⁸⁻¹⁵ L'opinione dell'esperto non è una categoria di prova.

Tabella 2. Sintesi criteri valutazione qualità delle prove

Qualità delle prove	Disegno di studio	Diminuire la categoria di attribuzione se:	Aumentare la categoria di attribuzione se:
ALTA	Studio randomizzato	Qualità dello studio: - 1 Limiti gravi	Associazione intervento-outcome: + 1 Associazione forte (se RR* >2 o RRR* 50% sulla base di prove concordanti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile)
MODERATA	Studio randomizzato	- 2 Limiti molto gravi	+ 2 Associazione molto forte (RRR* 80% o RR* 5-10)
BASSA	Studio osservazionale	Coerenza (Consistency): - 1 Incoerenza dei risultati di studi diversi sullo stesso quesito - 2 Grave incoerenza dei risultati di studi diversi sullo stesso quesito	+ 1 Evidenza di gradiente dose-risposta
MOLTO BASSA		Trasferibilità diretta dei risultati (<i>directness</i>): - 1 Alcune incertezze - 2 Importanti incertezze Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>): - 1 Grave imprecisione - Molto grave imprecisione Pubblicazione selettiva dei dati (<i>Publication and reporting bias</i>): - 1 Fortemente sospettabile - 2 Molto fortemente sospettabile	+ 1 Tutti i possibili fattori di confondimento e bias avrebbero ridotto l'effetto osservato (o avrebbero suggerito un effetto spurio se non si fosse osservato alcun effetto)
Graduazione/classificazione della qualità delle prove			
Livello di qualità delle prove	Significato	Conseguenza	
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto improbabile che altri studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto	
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che altri studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto	
Bassa	I risultati sono poco credibili	Sono necessari altri studi per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento	
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	Non è possibile fare affidamento. Ogni stima dell'effetto è molto incerta	

* RR = Risk ratio; RRR = Riduzione del rischio relativo

LA DIMISSIONE DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO: CONFRONTO DI 3 DIVERSE LINEE GUIDA

National Clinical Guideline Centre. (2010 update 2003) Chronic heart failure: the management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG108/Guidance/pdf/English>

Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of ESC in collaboration with the Heart Failure Association (HFA). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 European Heart Journal

ANMCO Consensus Conference Il percorso assistenziale del paziente con Scompensato Cardiaco 2006

Linee guida evidence based – (GRADE nel 2010)

Linee guida evidence based

Linee guida di consenso

9.2 Dimissione pianificata

12.6 Predisporre la dimissione

3.2.6 La dimissione dopo un ricovero per SC acuto (nuova insorgenza o cronico riacutizzato)
3.2.6.2 La dimissione a domicilio

Sintesi delle prove

Non ci sono specifiche prove che supportano la dimissione pianificata nei pazienti con scompenso cardiaco.^{206,208} Una recente meta-analisi che compara la dimissione pianificata con l'assistenza standard per una varietà di condizioni patologiche non dimostra una differenza significativa rispetto alla durata di degenza ospedaliera tra queste due modalità di gestione.^{206,208} Il gruppo che ha prodotto questa linea guida concorda che una buona comunicazione tra i due contesti di cura sia estremamente importante per un'efficace dimissione pianificata. È stata concordata una raccomandazione di consenso.

Sintesi delle evidenze

Prima di procedere alla dimissione dovrebbe essere risolto l'episodio acuto di scompenso cardiaco e, in particolare, non ci devono essere segni di congestione e stabilito un regime diuretico per via orale stabile da almeno 48 ore²³⁴⁻²³⁶ (...) La gestione prima e post dimissione dovrebbe seguire gli standard di assistenza tracciati dall'Associazione Heart Failure.²³⁶

[modalità assistenziali]

La corretta gestione della dimissione consente di consolidare i risultati favorevoli ottenuti nel corso del trattamento ospedaliero e di instaurare efficacemente un percorso integrato in continuità con il territorio.

La dimissione deve avvenire dopo verifica di stabilità clinica in terapia orale da almeno 24-48 ore, con raggiungimento del peso secco, definizione del range pressorio accettabile, con il paziente in grado di deambulare, in assenza di significativa dispnea od ortostatismo (Tabella 4).
3.2.6.2 (...)

La lettera di dimissione dovrebbe essere sempre intesa come strumento cardine della continuità assistenziale⁵⁷ e contenere:

- il motivo del ricovero con indicazione di possibili cause d'instabilizzazione;
- modalità di presentazione clinica;
- diagnosi eziologica dello SC;
- severità della patologia e stratificazione del rischio d'eventi;
- valutazione della presenza di comorbidità;
- dati dettagliati relativi ad esami laboratoristici/strumentali e consulenze specialistiche;
- terapie farmacologiche e non, praticate durante il ricovero;
- peso, frequenza cardiaca, pressione arteriosa alla dimissione;
- terapia prescritta alla dimissione, con indicazione di eventuali variazioni rispetto al trattamento precedente il ricovero;
- indicazioni per la titolazione dei farmaci;
- programma di follow-up a breve termine;
- necessità di supporto infermieristico domiciliare/assistenza sociale;
- contatti telefonici preferenziali per comunicare col centro per problemi acuti;
- indicazione e contenuti di specifiche attività formative indirizzate al paziente ed ai suoi familiari, su malattia, terapia impostata e principi di autogestione ...^{58,59}

Raccomandazioni

R71 I pazienti con scompenso cardiaco dovrebbero essere dimessi dall'ospedale solo dopo aver stabilizzato le condizioni cliniche e ottimizzato il piano di cura. La dimissione va programmata tenendo conto dei desideri del paziente e del caregiver e del livello di assistenza disponibile a domicilio. [2003]
R72 L'equipe di cure primarie, i pazienti e i caregiver devono essere informati sul piano di trattamento. [2003]
R73 Vanno date chiare istruzioni su come il paziente può ottenere informazioni e consigli, in particolare nell'immediata post dimissione, periodo ad alto rischio. [2003]

Raccomandazioni

Nessuna raccomandazione sulla dimissione.

BOX 1

Segue

Fonti

206 Harrison MB, Browne GB, Roberts J, Tugwell P, Gafni A, Graham ID. Quality of life of individuals with heart failure: a randomized trial of the effectiveness of two models of hospital-to-home transition. *Medical Care* 2002;40:271-82.

208 Parkes J, Shepperd S. Discharge planning from hospital to home. *Cochrane Library* 2002.

Le fonti sono: una Revisione sistematica (208) e un RCT (206) che valutano l'efficacia della dimissione pianificata (nota: revisione sistematica era stata aggiornata nel 2010)

Fonti

234. Shepperd S, McClaran J, Phillips CO, Lannin NA, Clemson LM, McCluskey A, Cameron ID, Barras SL. Discharge planning from hospital to home. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD000313.

235. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1358-67.

236. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Ekman I, Lainscak M, McDonald K, Ryder M, Stromberg A, Jaarsma T. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail* 2011;13:235-41.

Le fonti sono: una Revisione sistematica (234) e meta-analisi (235) che valutano l'efficacia della dimissione pianificata; 1 documento contenente standard di miglioramento dell'assistenza al paziente con insufficienza cardiaca.

Fonti

57. Raval AN, Marchiori GE, Arnold JM. Improving the continuity of care following discharge of patients hospitalized with heart failure: is the discharge summary adequate? *Can J Cardiol* 2003;19:365-70.

58. Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, et al. Discharge education improves clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;111:179-85.

59. Coleman EA, Smith JD, Raha D, Sung-joon M. Post-hospital medication discrepancies. Prevalence and contributing factors. *Arch Intern Med* 2005;165:1842-7.

Le fonti sono: studio quasi sperimentale (57); RCT su programma educativo pre-dimissione (58); studio descrittivo sulle discrepanze trattamento farmacologico post-dimissione (59)

Commento

Definisce tipologia di paziente e orientamento decisionale.

La raccomandazione è basata sul consenso. Mette in evidenza attraverso l'anno ([2003] o [nuova 2010]) se la raccomandazione è stata o meno modificata. Nell'aggiornamento 2010 non c'è un aggiornamento delle fonti dal 2003 al 2010.

Commento

Nella sintesi gli Autori evidenziano che non ci sono evidenze che migliorino la mortalità e morbilità.

Per questa ragione, non sono state date raccomandazioni

Commento

La struttura del documento è simile a quella di un libro di testo sullo scompenso cardiaco.

Descrive come deve avvenire la dimissione del paziente a volte orientando e in altre proceduralizzando il processo.

DAL LIVELLO DI PROVA ALLA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE NEL SISTEMA GRADE

Nel sistema GRADE la *forza* di una raccomandazione, e ancor più la sua graduazione, è quanto si sia convinti del fatto che applicarla produrrà più beneficio che danno.¹³⁻¹⁵ Gli effetti desiderati di un intervento includono la riduzione della morbilità e mortalità, miglioramento della qualità della vita, la riduzione dell'onerosità del trattamento (es. modalità di assunzione del farmaco o necessità di dover eseguire test ematici), e riduzione del consumo di risorse.

Le raccomandazioni sono descritte indicando la *direzione* (positiva o negativa) e *forza* (forte o debole):

- si deve utilizzare (raccomandazione *positiva forte*)
- si potrebbe utilizzare (raccomandazione *positiva debole*)

- non si dovrebbe utilizzare (raccomandazione *negativa debole*)
- non si deve utilizzare (raccomandazione *negativa forte*).

Nel GRADE la forza della raccomandazione è determinata dal bilanciamento di quattro fattori chiave:

1. **bilanciamento fra gli effetti desiderati e non desiderati:** tanto maggiori sono gli effetti desiderabili, tanto più una raccomandazione sarà forte. Quanto più incerto sarà tale equilibrio, tanto più una raccomandazione sarà debole. Per esempio nei pazienti con fibrillazione atriale e a basso rischio di ictus ischemico l'uso del Warfarin può ridurre ulteriormente il rischio ma aumenta il rischio di sanguinamento. La scelta del trattamento deve considerare il rischio del singolo paziente;¹³

2. **qualità delle prove:** tanto più è alta la qualità delle prove, tanto più alta sarà la probabilità di avere una raccomandazione forte;
3. **i valori e le preferenze:** tanto più i valori e le preferenze dei pazienti variano, tanto più elevata sarà la probabilità che la raccomandazione sia debole. Nel caso del Warfarin, in uno studio è stato chiesto a 63 medici e 61 pazienti quanti sanguinamenti gastrointestinali avrebbero tollerato su 100 pazienti e quanto sarebbero stati disposti a prescrivere il Warfarin per prevenire l'ictus.¹⁶ Mentre le risposte dei medici erano discordanti, la maggior parte dei pazienti preferirebbe evitare l'ictus e sarebbe stato disponibile ad accettare il rischio di sanguinamento del 22% per ridurre dell'8% la probabilità di avere un ictus. Questi dati suggeriscono che solo nei pazienti ad alto rischio di ictus è giustificata una forte raccomandazione all'uso del Warfarin;¹⁷
4. **il costo:** tanto più alto è il costo di un intervento o maggiori le risorse consumate, tanto più sarà bassa la probabilità di avere una raccomandazione forte. I costi e le risorse sono una dimensione contestuale – dipendente, variano in base al sistema sanitario, al contesto di cura (ospedale universitario, ospedale di I livello, domicilio,..), al costo del lavoro, ...¹⁷
3. Shaneyfelt TM, Centor RM. Reassessment of clinical practice guidelines: go gently into that good night. *JAMA* 2009;301:868-9.
4. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, et al., GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy* 2009;64:669-77.
5. Baker A, Young K, Potter J, Madan I. A Review of grading system for evidence-based guidelines produced by medical specialties. *Clin Med* 2010;10:358-63.
6. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014; doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.944.
7. Registered Nurses' Association of Ontario. Assessment and Management of Pain. 3rd ed. 2013. Toronto, ON: Registered Nurses' Association of Ontario. <http://rmao.ca/bpg/guidelines/assessment-and-management-pain>.
8. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383-94.
9. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* 2004;4:38.
10. Browman GP, Levine MN, Mohide EA, Hayward RS, Pritchard KI, Gafni A, et al. The practice guidelines development cycle: a conceptual tool for practice guidelines development and implementation. *J Clin Oncol* 1995;13:502-12.
11. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
12. Terracciano L, Brozek J, Compalati E, Schünemann H. GRADE system: new paradigm. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:377-83.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al., GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-51.
14. Ahmed F. U.S. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Handbook for developing evidence-based recommendations. Version 1.2. Atlanta, GA: Cen-

CONCLUSIONI

I vantaggi del sistema GRADE rispetto agli altri sistemi sono una chiara distinzione tra qualità delle prove e forza delle raccomandazioni; un'esplicita valutazione dell'importanza degli esiti, un processo trasparente di valutazione del livello di prova e del passaggio da livello di prova a forza della raccomandazione; un esplicito riconoscimento dei valori e delle preferenze dei pazienti e dell'utilità delle revisioni sistematiche e Health Technology Assessment.

BIBLIOGRAFIA

1. Grol R, van Weel C. Getting a grip on guidelines: how to make them more relevant for practice. *Br J Gen Pract* 2009;59:e143-4. doi: 10.3399/bjgp09X420554.
2. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009;301:831-41.

- ter for Disease Control and Prevention (CDC); 2013. <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/GRADE/about-grade.html#resources>.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, GRADE Working Group. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-8.
 16. Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, Putnam W, Flowerdew GJ, Brownell BF, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study. *BMJ* 2001;323:1218-22.
 17. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al., GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.