

Medicina baseada em evidência: avanços e problemas

Erney Plessmann de Camargo
Mônica Teixeira

Em meados do século XVII, jesuítas e mercadores começaram a levar, dos Andes para a Europa, partidas da casca de uma árvore, a quinaquina, da qual se produzia um extrato que os Incas usavam para tratar com sucesso as doenças febris, particularmente a malária.

Embora a infusão ou extrato de quina passasse a ser amplamente usada pelos hospitais jesuítas e por médicos de muitos países, sua eficácia foi questionada e seu uso controverso por mais de dois séculos. Contribuíam para a controvérsia a variação da eficácia da quina, conforme a partida de cascas, e seu uso indiscriminado contra toda doença febril, quando ela é eficaz apenas contra a malária.

Isso ocorria porque a medicina ainda não aprendera a avaliar os efeitos de um dado medicamento ou de um dado procedimento médico. Prevalciam opiniões, preconceitos e interesses vários. Um exemplo serve para ilustrar essa predominância da opinião sobre a evidência. Sob a influência do médico-chefe James Lind, a quina foi usada no tratamento da malária pela esquadra britânica a partir de 1757. Até que, meio século, depois o Dr. James Johnson, novo médico-chefe, substituiu o uso da quina por

purgativos, clisteres e sangrias, partidário que era do princípio galênico de que as doenças resultavam do acúmulo de humores maléficos e que, portanto, era preciso depurar o organismo para curá-las. São necessários outros vinte anos de mortes evitáveis para que a quina seja reintroduzida no serviço médico militar inglês, não sem renovada polêmica.

Mas, ao mesmo tempo em que esses desacertos ocorriam, a medicina ia aprendendo a lidar com fatos e evidências em vez de meras opiniões. Para que isso acontecesse foi preciso que primeiro ela aprendesse a divulgar seus achados, que aprendesse a se comunicar. No século XVII, em vários países simultaneamente, nasce o hábito de se divulgar, por escrito, resultados e experiências médicas. As primeiras revistas inglesas a divulgar achados médicos foram a *Phylosophical Transactions* e a *Weekly Memorials*. Porém, a primeira revista inglesa exclusivamente médica, a *Medicina curiosa*, aparece só em 1684. A partir do século XVII o conhecimento médico começa a tornar-se universal. Porém, como em todas as coisas, essa “globalização” não é instantânea. Ela levará séculos para se consolidar, mesmo assim deixando bolsões de ignorância espalhados pelo mundo ou por algumas das disciplinas médicas.

Gradativamente, alguns protocolos de tratamento e normas de conduta vão ganhando aceitação universal. Esses protocolos e normas resultam muitas vezes da experiência de um ou outro centro médico, em função de estudos comparativos entre as várias medidas propostas. Além das revistas já de ampla circulação, ganham terreno os congressos médicos, de início regionais, depois nacionais e, finalmente, internacionais. Experiências e informações são trocadas. Opiniões continuam sendo importantes, muito importantes, mas enquanto hipóteses não como condutas. Essas passam a ser ditadas por fatos, por observações que transcendem ao âmbito dos centros médicos e ganham nível internacional e passam a envolver vários centros médicos. A classe médica vai adquirindo o hábito de adotar condutas e protocolos baseados em evidências. Assim, sem data definida, vai nascendo e tomando corpo, no século XX, a chamada Medicina Baseada em Evidência – MBE (Evidence Based Medicine – EBM).

Claro que a medicina não marchou sozinha nessa batalha. Ela se aliou às ciências experimentais em geral e adaptou seus métodos, mas essa análise transcende ao nosso tema.

No final do século XX a MBE passou a reinar soberana nas decisões médicas. Nos melhores centros médicos, e na maioria das disciplinas médicas, o “achismo”, a opinião doutrinária, e a autoridade doutoral caíram em desuso e os *hard facts* substituíram os palpites.

A pergunta que agora se faz com crescente insistência é se a MBE é infalível e universal. Para tentar responder a essa pergunta é preciso primeiro entender como são adquiridas e tratadas as evidências da MBE.

Os dados que alicerçam a MBE são obtidos em levantamentos, estudos ou ensaios clínicos (*clinical trials*), envolvendo vários grupos médicos, sobre, por exemplo, a eficácia de uma dada droga ou de um determinado procedimento clínico ou cirúrgico no tratamento de uma patologia ou doença específica. Os resultados desses ensaios são posteriormente discutidos por grupos de estudo (*consensus conference*) que elaboram conclusões consensuais sobre esses resultados. Tanto os estudos clínicos como sua avaliação pelos grupos de estudo são absolutamente objetivos e não comprometidos *a priori* com qualquer tipo de resultado. Nos últimos anos, a esses dois pilares da MBE juntou-se um terceiro, o da meta-análise, que, por sua vez, se propõe a analisar objetiva e matematicamente os resultados de vários testes clínicos sobre um mesmo assunto, e dessa *análise da análise* tirar suas conclusões. A prática da meta-análise levou à formulação de um projeto internacional chamado Cochrane Collaboration que registra e consolida as meta-análises de todas as especialidades médicas (www.cochrane.org).

Os ensaios clínicos atuais podem envolver vários grupos clínicos e milhares de pacientes por alguns anos, procurando estabelecer a eficácia de um tratamento (droga ou conduta) em comparação com outros ensaios clínicos similares. Para se ter idéia da dimensão dos ensaios clínicos em andamento pode-se consultar alguns sites da Internet, como www.clinicaltrial.gov e www.centerwatch.com. Só com relação à hipertensão existem 53 ensaios em fase de recrutamento e, para doenças cardíacas em geral, 283 ensaios. Todavia, o médico encontrará alguns problemas ao tentar se valer dos resultados dos testes clínicos em sua prática clínica ou cirúrgica. Esse tema foi discutido com propriedade por Allan D. Sniderman em seu artigo "Clinical trials, consensus conferences, and clinical practice" (*Lancet* 354: 327-330, 1999). Tentaremos resumir esses problemas.

Existem dois tipos gerais de ensaios clínicos: os chamados de exclusão e os de inclusão. Para ensaios de exclusão são selecionados apenas pacientes com uma determinada doença ou um sub-tipo de determinada doença, às vezes apenas de um sexo ou de uma determinada idade. Evidentemente, os resultados desses ensaios só podem ser aplicados a pacientes dessas categorias, sendo absolutamente falsa, embora ocorra com frequência, qualquer tipo de generalização para outros pacientes. Para os ensaios de inclusão são recrutados indivíduos com várias patologias, em vários graus e, inclusive, indivíduos normais. Obviamente esses ensaios só podem ser medidos por parâmetros muito gerais como mortalidade, bem-estar etc. Muitas vezes é impraticável a aplicação dos dados desse tipo de ensaio a um determinado paciente da clínica diária.

Existem outras complicações técnicas, mas, sem dúvida, esse é um dos maiores problemas dos ensaios clínicos, portanto da MBE: a sua aplicabilidade cotidiana.

Sergio Enrill em um artigo bem-humorado no *Lancet* ("The weight of evidence", *Lancet* 353, 1999) apresenta os dilemas de um clínico ao tentar aplicar a MBE a seus

pacientes. O primeiro paciente é um jovem hipertenso, que ele trata de acordo com a boa MBE com beta-bloqueadores e diuréticos e que ameaça abandonar o tratamento por causa da diminuição da libido e da impotência. O que fazer com este ou com o próximo paciente que tem uma doença cujo tratamento é definido por três bem feitos ensaios clínicos, mas que ele descobre que sua idade, sexo e raça o excluem do estudo? Ele termina a crônica contando a história de uma paciente que, de acordo com a MBE já deveria estar morta há algum tempo. O que fazer com um evidente fantasma?

Na realidade, Enrill, como muitos outros que têm se ocupado do assunto, não está questionando a MBE, mas advertindo a classe médica quanto à insensatez de se tentar transferir cegamente as informações dos ensaios clínicos para a prática médica cotidiana. Segundo Glasziou e Irwig (*BMJ* 311: 1356-9, 1995) a pergunta se os dados de um ensaio se aplicam a um paciente em particular é geralmente respondida pela verificação se ele se enquadra nos critérios de inclusão/exclusão de um ensaio. Na verdade, a relação benefício/dano de um certo tratamento deve ser estabelecida não por esses critérios, mas por outros parâmetros. O dano pode ser definido a partir da análise de grandes estudos (coorte estudos) incluindo indivíduos normais nas várias fases do ensaio clínico. O benefício pode ser aferido por meio das meta-análises dos ensaios clínicos. Enquanto o risco de danos permanece o mesmo para vários grupos, as chances de benefícios são maiores para os pacientes com maior risco dentro de uma determinada patologia. Usando-se esses parâmetros seria, em princípio, possível decidir se as condutas derivadas de um certo ensaio merecem ser aplicadas a um paciente em particular. Porém, as meta-análises têm seus próprios problemas que não são triviais. Esses problemas têm sido objeto de muita polêmica e foram longamente apontados e discutidos por LeLorier e também pelo Editor do *New England Journal of Medicine* (vol. 337: 536-42, 1997).

Essas e outras dificuldades não invalidam o valor da MBE, apenas exigem cautela.

Existem outros aspectos dos ensaios clínicos que também causam preocupação. Um deles é que, na maioria, os ensaios clínicos estão voltados para o teste de drogas e são patrocinados pela indústria farmacêutica. Isso cria uma MBE fortemente apoiada no uso de drogas. São raros os ensaios clínicos sobre medidas diagnósticas ou sobre a etiologia de doenças. Mais que isso, os ensaios preferem drogas de grande mercado, e de mercado de primeiro mundo, como se pode concluir pelo grande número de ensaios recentemente terminados, ou ainda em várias fases de andamento, dedicados à hipertensão (252), ao diabetes (259), às doenças cardíacas em geral (1053), e ao câncer (2258). Em contraste, para a malária, principal doença do terceiro mundo, existe um único pequeno ensaio em andamento patrocinado pelo National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).

Michael Lowe (*Lancet* 356: 1105-07, 2000) expressou seu ponto de vista sobre a MBE em "Evidence-based medicine – the view from Fiji", questionando sua aplicabilidade a regiões subdesenvolvidas. Lowe ressaltou que não adiantava tomar conhecimento das informações fornecidas pela MBE se não se podia aplicar seus protocolos e condutas por falta de recursos operacionais e se apenas um pequeno segmento da MBE lidava com a patologia prevalente no terceiro mundo. Seu artigo foi contestado (*Lancet* 357: 723, 2001) por alguns correspondentes como se fosse um manifesto contra a EBM, quando ele simplesmente chamava a atenção para o fato de que os problemas e a realidade do terceiro mundo ainda não estavam contemplados pela MEB.

E de fato não estão. Não confundir os centros médicos e a medicina de primeiro mundo do sudeste brasileiro com a medicina improvisada e heróica de algumas regiões do interior do norte e nordeste do nosso país. Mesmo assumindo que os médicos dessas regiões tivessem pleno acesso à MBE, aplicá-la poderia ser simplesmente impossível. Para as regiões subdesenvolvidas talvez as próprias perguntas dos ensaios clínicos devam ser diferentes. Por exemplo, se em um centro médico tipo primeiro mundo se pode saber qual o agente etiológico de uma infecção febril e pode-se perguntar qual o melhor antibiótico para esta infecção, nas regiões subdesenvolvidas, onde talvez ainda por muitos anos não se possa ter um diagnóstico etiológico, a pergunta mais correta de um ensaio clínico seria: melhor tratar ou não uma infecção febril sem diagnóstico etiológico.

Só a partir de 1992 as meta-análises começaram a ser produzidas contemplando problemas e processando dados gerados pelo terceiro mundo com a criação do Effective Health Care Alliance Program (www.liv.ac.uk/1stm/ihd98-ehc.html). O programa ainda é modesto e limitado a algumas doenças e práticas do terceiro mundo, como malária, uma ou outra verminose, micoses raras e assistência ao parto. Mas, de qualquer forma, é um começo e certamente a MBE terá muito que apreender quando descobrir esse universo, não só em termos do que perguntar mas de como tratar respostas que não trazem o selo de qualidade do primeiro mundo.