

Terapêutica na Prática Clínica Cardiovascular. Vivências e Evidência

Therapeutics in Clinical Cardiovascular Practice. Experiences and Evidence

Flávio Danni Fuchs

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre, RS

A qualidade da evidência em Cardiologia acentuou-se nos últimos anos. Excedendo a fundamentação farmacológica e biológica clássica, os métodos da medicina baseada em evidências, particularmente o ensaio clínico randomizado, aplicaram-se ao cenário clínico, permitindo discernir entre terapias eficazes, inertes e deletérias. Estudos clássicos, como o que demonstrou a ineficácia de cirurgia de ligadura da artéria mamária no tratamento da angina de peito refratária, foram predominantemente realizados em afecções cardiovasculares. A apropriação da linguagem e métodos da medicina baseada em evidências por parte das corporações, com o correspondente investimento em pesquisas e promoção, expandiu em muito o armamentário terapêutico e diagnóstico. Vive-se, no entanto, época de distorções no relacionamento entre as corporações, academia e profissionais, decorrente de forte viés corporativo, que influencia prioridades de pesquisa, divulgação e prescrição. Limitações de custeio público requerem que cardiologistas se habilitem fortemente no domínio dos paradigmas da medicina baseada em evidências, para explorar a precisão de terapêutica cardiovascular a um custo socialmente tolerável.

Medicina baseada em evidências: origem e desenvolvimento

Medicina baseada em evidências vem se consolidando como novo paradigma médico. Consiste no uso consciente, explícito e criterioso das melhores evidências disponíveis na literatura médica para tomar decisões no cuidado de pacientes¹.

Esta definição é universal e não diverge, no fundo, dos postulados éticos da profissão médica. O médico sempre exerceu a medicina baseando-se na melhor evidência disponível. O que realmente mudou nas últimas décadas foi a qualidade da evidência. A evidência científica produzida na primeira metade do século passado, predominantemente pela fisiologia e patologia, deu à medicina forte embasamento biológico, eliminando mágica e fantasia. No cenário clínico, entretanto, os processos diagnóstico e terapêutico não eram avaliados comparativamente, entendendo-se que a observação e descrição sistematizada eram suficientes para discernir entre o falso e o verdadeiro. Entendia-se que intervenções médicas sobre

o homem doente consistiam por si só em um experimento, similar ao realizado em ciências duras. Há, no entanto, diversas razões que podem explicar a evolução para a cura, sendo somente uma o efeito intrínseco do tratamento. Praticamente toda doença evolui naturalmente para a cura ou passa por um período de arrefecimento. Esta condição, associada à arte de alguns terapeutas, ao efeito placebo e a regressão a média, determina o sucesso de muitas terapias². A utilização de terapias com claro efeito intrínseco é a condição que separa médicos de terapeutas não científicos, charlatões e outros.

A detecção do efeito intrínseco dos tratamentos ficou inicialmente a cargo das pesquisas farmacológicas. Nestas, passou-se a exigir o controle de intervenção, para que se documentasse com segurança que o efeito observado no experimento decorria da atividade intrínseca do fármaco e não do veículo ou do ritual experimental. Os resultados dos estudos farmacológicos da primeira metade do século passado foram reunidos no clássico texto de Goodman e Gilman, cuja primeira edição data de 1941. Desenhou-se então a terapia científica do século XX, aquela baseada em medicamentos que se mostravam eficazes nos modelos experimentais.

A evidência farmacológica validou o emprego em Cardiologia de medicamentos até hoje úteis, como digitálicos e nitratos. Por outro lado, mostrou-se insuficiente para discernir sobre a utilidade clínica de vários outros medicamentos. Um exemplo é o dipiridamol, fármaco com atividade vasodilatadora, mas sem efeito antianginoso. Seu efeito dilatador de artérias coronárias mostrou-se deletério (síndrome do roubo coronariano), efeito até hoje explorado para indução de isquemia.

Ficou claro que algo mais do que efeito farmacológico teria que ser evidenciado para justificar o emprego de fármacos e outras terapêuticas, ou seja, a demonstração do efeito clínico na doença específica objeto do tratamento, seja ele sintomático ou preventivo³. Este efeito foi qualificado como **eficácia** no contexto da medicina baseada em evidências. O novo ramo do conhecimento que se dedicou a estudar a eficácia de medicamentos e sua segurança, no homem, foi a Farmacologia Clínica².

A Farmacologia Clínica confunde-se, no que tange a avaliação da utilidade de tratamentos, com a medicina embasada em evidências. As fases I (observações de segurança e cinética no homem normal) e II (idem, no homem doente) são as iniciais. Na fase III está o maior mérito da Farmacologia Clínica, ao trazer para o cenário clínico o modelo experimental controlado, similar ao experimento farmacológico. Diferentemente da pesquisa com órgãos

Correspondência: Flávio Danni Fuchs - Rua Ramiro Barcelos, 2350 - 90035-603 - Porto Alegre, RS - E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

ou tecidos isolados, ou com animais de experimentação, a pesquisa no homem exigiu que a constituição dos grupos de comparação fosse feita de forma absolutamente casual (randomização). Assim, curso clínico diverso entre os grupos de comparação poderá ser atribuído ao tratamento alocado a um deles.

Além de avaliar a eficácia de tratamentos, a Farmacologia Clínica estima os efeitos adversos dos medicamentos. Os mais corriqueiros são identificados nos ensaios clínicos randomizados, especialmente naqueles controlados por placebo. Muitos pacientes se queixam de efeitos adversos mesmo quando utilizam placebo (efeito nocebo), sendo os reais efeitos adversos dos fármacos aqueles que excedem o efeito nocebo. Efeitos adversos raros só são identificados no uso populacional do medicamento, durante a fase de farmacovigilância (fase IV). A identificação do risco de anti-inflamatórios inibidores seletivos da COX-2 para o sistema cardiovascular é um exemplo maior⁴.

A vertente epidemiológica também contribuiu para o nascimento da medicina baseada em evidências. Seus métodos de observação sistematizada da realidade, estudos de coorte, transversais, ecológicos e de casos e controles, foram agrupados aos ensaios clínicos randomizados na Epidemiologia Clínica⁵. As séries de casos e os quase-experimentos, típicos da medicina clínica, também foram agregados a seus métodos de pesquisa, dirigidos a avaliação de risco, diagnóstico, tratamento e prognóstico. É no tratamento, entretanto, que reside a maior inovação médica orientada pela evidência clínica.

Os estudos clássicos da medicina baseada em evidências

O primeiro ensaio clínico randomizado, o pilar da medicina baseada em evidências no que concerne ao efeito de tratamentos, só foi publicado em 1948⁶. Neste estudo, pacientes com tuberculose tratados com estreptomina, apresentaram redução de mortalidade de 50% em 6 meses (22 versus 44%). Este e outros onze estudos foram nomeados como clássicos entre os ensaios clínicos randomizados⁷. A observação destes estudos pioneiros demonstra a grande revolução médica que propiciaram, consistindo nos pilares da medicina baseada em evidências. No total, 7 entre os 12 clássicos foram feitos com afecções cardiovasculares.

O primeiro estudo incluído foi provavelmente o primeiro a demonstrar o poderoso efeito placebo de cirurgias⁸. Consistia da ligadura da artéria mamária como medida terapêutica em pacientes com angina refratária. Por incrível que possa parecer hoje, havia várias hipóteses para explicar como a ligação de uma artéria que nutria um músculo estriado levava ao alívio de angina. Cobb e cols. randomizaram 17 pacientes com angina severa para ligadura da mamária ou cirurgia *sham*, em tudo idêntica à intervenção, exceto pela não ligadura. A avaliação foi feita por pesquisadores que desconheciam o procedimento feito, assim como os pacientes. Em cada grupo, 5 pacientes relataram melhora, sendo que em um a melhora foi acentuada, tendo retornado a atividade normal. Sua artéria não havia sido ligada.

O magnífico efeito de heparina na embolia pulmonar, com NNT de somente 2 pacientes para prevenir um evento grave⁹, a ampla superioridade de penicilina G benzatina sobre penicilina oral e sulfa na prevenção de febre reumática¹⁰, a eficácia de terapia baseada em diurético para prevenir eventos em hipertensos

graves¹¹, a ineficácia de cirurgia de *bypass* entre a artéria temporal e a artéria cerebral média no tratamento do AVC agudo¹² e a eficácia de baixa dose de aspirina no infarto agudo e sua sinergia com estreptoquinase¹³ são outros exemplos. O mais recente clássico cardiológico é o CAST¹⁴, possivelmente o estudo que mais fortemente influenciou a prática cardiológica contemporânea. O CAST demonstrou que antiarrítmicos capazes de abolir arritmias ventriculares em pacientes de alto risco, recuperados de infarto do miocárdio, aumentavam a mortalidade em mais de 300%. A noção de que desfecho substituto, correção de arritmias, não era capaz de prever a eficácia em prevenir desfechos duros (mortalidade) ficou claramente demonstrada neste estudo. Para desfecho duro (*hard endpoint*) se propôs a denominação de desfecho primordial, correspondente, em termos práticos, a condição percebida como relevante pelo próprio paciente¹⁵.

Muitos outros estudos paralelos ou posteriores aos clássicos nomeados contribuíram para a consolidação da medicina baseada em evidência em Cardiologia, confirmando ou desmentindo as expectativas teóricas. Os últimos têm maior impacto, pois reforçam a idéia de que somente avaliando a utilidade de tratamentos no homem, e com desfechos primordiais, se chega à absoluta segurança sobre benefício, inércia ou risco de terapias. O fracasso da terapia de reposição hormonal na prevenção de doença cardiovascular (associado ao assustador aumento da incidência de câncer de mama) é um exemplo maior, pois desmentiu toda a expectativa originária de estudos experimentais e clínicos com desfechos substitutos¹⁶.

Medicina baseada em evidências: limitações e uso inadequado

O panorama contemporâneo encontra a prática cardiológica solidamente fundamentada pelos resultados provindos da medicina baseada em evidências. Alguns colegas mais renitentes ainda a desprezam conceitualmente, apesar de incorporarem seus resultados na prática clínica. Em um ponto tem razão, qual seja, de que não cabe visão dogmática sobre sua supremacia. Neste ponto se aproximam daqueles que reconhecem a inequívoca revolução da medicina baseada em evidências, mas apontam limitações em sua difundida utilização. As limitações que se seguem estão entre elas.

Extensão dos conceitos da medicina baseada em evidências -

O número de trabalhos que se utiliza de conceitos da medicina baseada em evidência é incontável. Como Epidemiologia Clínica e Farmacologia Clínica foram incorporadas ao ensino da Medicina somente há alguns anos, e não em todas as escolas, colegas têm dificuldade em reconhecer métodos e linguagem próprias da medicina baseada em evidências. Desenho de estudos, critérios de randomização, nomeação de desfechos substitutos, intermediários e primordiais, medidas de frequência e de associação (médias, medianas, percentis, desvios-padrão, intervalos de confiança, risco relativo, *odds ratio*), medidas de efeito (redução do risco relativo, redução do risco absoluto, NNT), erros sistemáticos, erros aleatórios, entre outros, constituem parâmetros em que se requer suficiência para leitura independente da volumosa literatura em terapêutica cardiovascular. Para muitos, ainda, é científico e confiável um resultado com $P < 0,05$ (ainda mais confiável com P s menores do que este), desconhecendo-se que interessa mais a qualificação de desfecho, a magnitude do efeito e a adequação dos grupos experimentais, entre outros atributos do estudo.

O viés corporativo - Os estudos iniciais da medicina baseada em evidências foram realizados e financiados predominantemente pela academia e instituições públicas. Agências reguladoras passaram a exigir que o registro de medicamentos fosse fundamentado por estudos farmacológico-clínicos de qualidade. Fruto desta exigência e por interesse próprio, houve progressivo e maciço investimento das grandes corporações farmacêuticas no patrocínio e mesmo realização de ensaios clínicos randomizados, somando-se ao tradicional investimento na farmacologia pré-clínica.

Como regra, este investimento se traduziu por qualidade e avanço. Não só em medicamentos, mas também em outros dispositivos terapêuticos e diagnósticos, a pesquisa patrocinada ou realizada pela indústria levou a grande expansão dos recursos para assistência cardiológica de qualidade, em benefício do paciente. Nos últimos anos, entretanto, verificou-se que as práticas de divulgação destes estudos e mesmo a relação das corporações com a academia muitas vezes afastaram-se de padrões adequados. Veja-se que as indústrias influenciam todos os passos de desenvolvimento e incorporação de novas tecnologias, desde a pesquisa pré-clínica até a formulação de diretrizes. Assim, as revistas médicas líderes publicam o que se produz, e o que se produz é em grande parte financiado pela indústria. Estudos com resultados negativos fazem parte do passivo previsto pelas corporações, sendo muitos apresentados. Outros, no entanto, não são publicados. Ensaios clínicos em andamento, em que se antecipa resultados negativos, como o estudo Convince, são sumariamente interrompidos¹⁷, com grave quebra do pacto entre pacientes e pesquisadores¹⁸. Resultados negativos menos evidentes, entretanto, tendem a ser maquiados e apresentados de forma positiva.

A avaliação da eficácia de fármacos anti-hipertensivos, particularmente quanto a escolha da primeira opção, tem sido particularmente suscetível a tendenciosidades decorrentes da promoção da indústria farmacêutica. Entre os vários exemplos, está a reanálise do estudo INSIGHT¹⁹ em pacientes com diabetes melito²⁰. A aparente superioridade de nifedipina sobre diurético na prevenção de mortalidade total apresentada na reanálise se devia a inexplicável multiplicação dos desfechos fatais, em mais de duas vezes superiores aos descritos no estudo original²¹.

Não só em hipertensão encontram-se exemplos de distorção no planejamento e interpretação de ensaios clínicos randomizados. O clopidogrel vem conquistando terreno comercial agressivamente, tendo sido comparado a ticlopidina, o protótipo do grupo, somente em estudos menores.

Exemplos como os comentados ilustram o momento turbulento da formação de opinião em Cardiologia, que também é crítico em outras áreas da terapêutica e diagnóstico. Fora da Cardiologia os conflitos são mais intensos ainda, dada a menor tradição de

pesquisa aplicada em muitas especialidades médicas. Mas certamente são situações transitórias, pois mesmo com dificuldade momentânea em discernir entre o falso e o verdadeiro, haverá contínua aproximação com a verdade. Por exemplo, a utilidade de diuréticos, fármacos preferenciais no manejo de hipertensão²², vem sendo progressivamente reconhecida, pelo menos quando da associação entre anti-hipertensivos.

Estudos de custo-efetividade e avaliação de tecnologia em saúde - O sólido reconhecimento da evidência em termos de eficácia de intervenções não é, ainda, o fim da história. Segue-se a necessidade de estimar a magnitude do benefício (tamanho do efeito), medida pela redução do risco absoluto. Com este, calcula-se o número de pacientes que se necessita tratar (NNT) para prevenir um evento. Esta informação é incluída nos cálculos de custo-efetividade, que apontarão o volume de recursos necessários para beneficiar um paciente. A análise conjunta de todas informações relacionadas à eficácia, efetividade e custo-efetividade fica a cargo da avaliação de tecnologia em saúde, área em franco desenvolvimento.

Nenhuma sociedade contemporânea tem condições de estender tratamentos eficazes a todos seus cidadãos. Limites estabelecidos pelo cliente são indiscutíveis (cada um é livre para decidir quanto vai investir em tentativa de recuperação ou manutenção de saúde). Poucas vezes, no entanto, julgamento e custeio ficam a cargo do paciente ou seus familiares. Terceiros – o Estado ou seguradoras – são então instados a pagar a conta. O custeio por parte do Estado interessa a todos cidadãos. Assim, aspectos técnicos, econômicos e emocionais que cercam as decisões são levados para o plano político. Vive-se momento particularmente crítico neste contexto em Cardiologia no que tange a diversas terapias eficazes, mas de alto custo e com grandes NNTs. Certamente não haverá fôlego para o Sistema Único de Saúde estender a todos casos com indicação o uso de desfibriladores automáticos²³ e terapias de ressincronização cardíaca²⁴ em pacientes com insuficiência cardíaca. Cardiologistas estão, no atendimento individualizado de pacientes e no acesoramento a órgãos públicos, profundamente envolvidos na tomada de decisão, que enfim deve ficar a cargo da sociedade como um todo.

Conclusão

Este passeio pelo desenvolvimento e métodos da medicina baseada em evidências, com exemplos pontuais, tentou ilustrar sua importância progressiva na fundamentação de atos médicos. É impossível a ela permanecer alheio, requerendo-se que novos e velhos cardiologistas se habilitem fortemente no domínio deste novo paradigma, para que a terapêutica cardiovascular seja mais precisa e de custo aceitável.

Referências

1. Evidence-based medicine working group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 208: 2420-5.
2. Fuchs FD. Farmacologia Clínica, contribuição para a terapêutica racional. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (eds). Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. 3ª.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004: 3-7.
3. Fuchs FD. O médico e a questão dos medicamentos: uma análise crítica sobre os fundamentos da prescrição de fármacos. Ciência e Cultura 1988; 40: 652-55.
4. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001; 286: 954-9.
5. Duncan BB, Schmidt MI. Epidemiologia clínica e a medicina baseada em evidências. In: Duncan B, Schmidt MI, Giugliani ERJ (eds.). Medicina Ambulatorial: Condutas Clínicas em Atenção Primária, 2ª.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996.
6. Marshall G, Blacklock JW, Cameron C et al. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. Br Med J 1948; 2: 769-82.
7. Fuchs FD, Klag MJ, Whelton PK. The classics: a tribute to the fiftieth anniversary of the randomized clinical trial. J Clin Epidemiol 2000; 53: 335-42.
8. Cobb LA, Thomas GI, Dillard DH, Merendino KA, Bruce RA. An evaluation of internal-mammary-artery ligation by a double-blind technic. N Engl J Med 1959; 260: 1115-18.

9. Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; 1: 1309-12.
10. Albam B, Epstein JA, Feinstein AR et al. Rheumatic fever in children and adolescents: a long-term epidemiologic study of subsequent prophylaxis, streptococcal infections, and clinical sequelae. *Ann Intern Med* 1964; 60(suppl 5): 1-129.
11. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; 202: 1028-34.
12. The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass surgery to reduce risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1985; 313: 1191-200.
13. ISIS-2 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
14. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
15. Fuchs SC, Fuchs FD. Métodos de investigação farmacológico-clínica. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (eds). *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. 3ª.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004: 8-23.
16. Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
17. Black HR, Elliott WJ, Grandits G et al. CONVINCE Research Group. Principal Results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) Trial. *JAMA* 2003; 289: 2073-82.
18. Psaty BM, Rennie D. Stopping medical research to save money: a broken pact with researchers and patients. *JAMA* 2003; 289: 2128-31.
19. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72.
20. Mancia G, Brown M, Castaigne A et al. Outcomes with nifedipine GITS or co-amilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003; 41: 431-6.
21. Fuchs FD. May we die twice? *Hypertension* 2003; 42: e8.
22. Fuchs FD. Diuretics: drugs of choice for the initial management of patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1: 35-41.
23. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37.
24. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005 Mar 7; 352: [Epub ahead of print].

