

Conduta terapêutica embasada em evidências

L. WANNMACHER, F.D. FUCHS

Disciplina de Farmacologia Médica, Universidade de Passo Fundo-RS e Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

UNITERMOS: Conduta terapêutica. Medicina embasada em evidências.

KEY WORDS: Evidence-based medicine. Rational pharmacotherapy.

INTRODUÇÃO

“A sabedoria adquirida com a experiência ajuda os clínicos a diagnosticar a doença e a desenvolver procedimentos. Mas a experiência não é suficiente na questão dos tratamentos: a proficiência também requer o conhecimento da literatura médica e a habilidade de pensar criticamente com mente aberta”.

Cotidianamente, na prática médica, defronta-se o profissional com a difícil tarefa de decidir quais os métodos diagnósticos e os tratamentos que funcionam. Tradicionalmente, tais decisões têm-se baseado em princípios fisiopatológicos e de raciocínio lógico, observação pessoal e intuição que, em conjunto, constituem o que se convencionou chamar a experiência do clínico. Se um tratamento parece funcionar, é repetido. Se seus resultados são desapontadores, é abandonado. No entanto, essa avaliação é totalmente imprevisível, pois o profissional desconhece quais os fatores que contribuíram para o sucesso e quais os que determinaram a falha terapêutica¹. Também é impossível generalizar tais observações.

Na presente década, surgiu um novo modelo de pensamento que reforça a experiência clínica por meio da aplicação da melhor informação científica disponível, valorizando o paciente quanto a suas peculiaridades e expectativas, e objetivando um atendimento mais correto, ético e cientificamente embasado. Nesse paradigma, pesquisa e prática clínica não mais estão dissociadas - a linha divisória entre ciência e arte nem sempre é nítida - e fazem parte de um processo sistemático e contínuo de auto-aprendizado e auto-avaliação, sem o que as condutas tornam-se rapidamente desatualizadas e não-rationais.

A busca de evidências orientadoras de condutas

constitui um movimento do qual um dos pioneiros foi David L. Sackett que, a partir de 1992, tem-se preocupado em difundir uma nova forma de atuar e ensinar a prática médica².

Sackett conceitua esta idéia como “o uso consciente, explícito e judicioso da melhor evidência disponível para a tomada de decisão sobre o cuidado de pacientes individuais³”.

Decisões mais científicas e eficazes - baseadas em métodos de avaliação mais vigorosos e visando otimizar benefícios e minimizar riscos e custos - podem ser tomadas com base no novo paradigma, constituindo a conduta embasada em evidências.

As observações daí geradas têm levado ao consenso de que a atenção à saúde deva embasar-se nas pesquisas mais sólidas disponíveis e ser julgada por desfechos alcançados a um custo que a sociedade consiga pagar⁴.

Essa nova interpretação dos fatos - quase intuitivamente ajuizada como correta e pertinente - tem sido amplamente aceita, mas nem sempre praticada, foi a conclusão a que chegaram os participantes de um encontro realizado em Washington no mês de julho de 1997, patrocinado pela Agência de Política e Pesquisa em Atenção à Saúde⁵. Essa visão foi corroborada por levantamento realizado entre médicos generalistas e obstetras, em que se comprovou que a maioria dos respondentes, ante um problema clínico difícil, consultava especialista, livro texto ou orientações consensuais, privilegiando a experiência pessoal e a visão autoritária e magistral do especialista, em vez de realizar busca ativa e crítica da melhor literatura médica disponível⁶. Tal atitude não contempla a construção de uma interpretação própria, mas sim a aceitação de outros. O conservadorismo e, porque não dizer, o comodismo fazem com que perdem práticas estabelecidas, mesmo que provem ser ineficazes ou prejudiciais⁷.

No entanto, modernamente há inúmeros fatores ou pressões que reforçam o interesse suscitado pelo novo paradigma: a heterogeneidade dos tratamentos postos em prática, o crescente conhecimento sobre o que funciona ou não, o controle de custos que encoraja esforços para assegurar terapias que sejam eficazes, o interesse pela qualidade

da assistência à saúde e a exigência dos pacientes no que concerne ao cuidado que recebem.

Para David Sackett³, a maneira de pôr em prática a conduta embasada em evidência é integrar a experiência clínica individual e a evidência clínica externa.

A experiência engloba a proficiência e o julgamento provenientes da prática clínica, em que, a partir de um eficiente diagnóstico, identificam-se situações, direitos e preferências dos pacientes, influenciando as tomadas de decisão sobre as condutas que lhes serão oferecidas.

A evidência externa provém da pesquisa clínica sistemática e relevante que define a acurácia dos testes diagnósticos, o poder dos marcadores prognósticos e a eficácia e segurança de medidas preventivas, terapêuticas e reabilitadoras.

Para Sackett é necessário o uso equilibrado de ambas, pois nenhuma sozinha é suficiente.

A experiência pessoal não é, pois, rejeitada no novo paradigma. Observações clínicas criteriosas (relatos de casos, séries de casos) constituem uma primeira fonte de hipóteses sobre a eficácia dos tratamentos. Porém, é essencial que se lhes reconheçam as limitações. Como não são situações controladas, é impossível saber se o sucesso terapêutico proveio de efeito placebo, regressão à média, remissão espontânea ou variabilidade individual de sinais e sintomas. Já a falha da terapia pode estar relacionada a erro de diagnóstico, falta de adesão do paciente, variações individuais ou fatores outros determinantes da manutenção da doença⁸.

A prática clínica sem a fundamentação da evidência externa corre o risco de tornar-se desatualizada e não-racional, em detrimento dos pacientes. Não mais se admite a antiga afirmação “na prática, a teoria não funciona”, pois que a “teoria” está na atualidade sendo construída e avaliada para possibilitar condutas adequadas que beneficiem os pacientes a elas submetidos.

A evidência externa provém de pesquisa cuja validade interna às vezes conflita com a externa. Os estudos clínicos são realizados em populações homogêneas que freqüentemente excluem idosos, mulheres e comorbidade. Seus resultados não podem ser generalizados aos demais segmentos de uma sociedade. Na pesquisa prefere-se a intervenção medicamentosa única, avaliada no início de tratamento, enquanto na prática clínica os pacientes fazem uso de múltiplas drogas, já tomadas por tempo variável⁹. A maioria das investigações avalia reduzido número de pacientes, por período relativamente curto, o que impede a detecção de alguns dos potenciais riscos de uma medicação¹⁰.

Assim, devem-se valorizar os estudos com vali-

dade interna, mas sem ignorar a necessária adaptabilidade à realidade clínica, com suas inerentes dificuldades.

Na aplicação do novo paradigma é preciso²:

- 1) Converter as necessidades de informação clínica em questões respondíveis.
- 2) Capturar com a máxima eficiência a melhor evidência que responda a essas perguntas.
- 3) Avaliar criticamente a evidência quanto à sua validade (aproximação da verdade) e à sua utilidade (aplicabilidade clínica).
- 4) Incorporar a evidência à prática clínica.
- 5) Avaliar criteriosamente o resultado da decisão tomada.

COMO APROPRIAR-SE DA EVIDÊNCIA EXTERNA

Rosenberg e Sackett¹¹ sugerem três estratégias para capturar a evidência externa que cresce numa progressão difícil de alcançar.

- 1) Treinar o raciocínio da conduta embasada em evidência por meio do aprendizado que enfoca a solução de problemas.
- 2) Procurar sumários gerados por outros que apliquem esse paradigma.
- 3) Aceitar protocolos embasados em evidências desenvolvidos por outros.

Bancos de dados, informatização, redes eletrônicas internacionais têm disseminado e democratizado a informação com velocidade inimaginável até há pouco tempo. No entanto, é primordial diferenciar a informação útil da que não o é, utilizando a primeira em todos os níveis, desde a prática profissional individualizada, passando pelas decisões institucionais até chegar às grandes ações nacionais de política de saúde.

Para selecionar a informação, Slawson e Shaugnessy¹² sugerem que se façam algumas perguntas.

- 1) Está a informação voltada para a solução de um problema específico?
- 2) A intervenção proposta pelos resultados da investigação é factível?
- 3) Se a investigação é verdadeira, acarretará uma mudança significativa na prática clínica?

Se as respostas a esses questionamentos forem afirmativas, a informação terá relevância clínica e validade externa, sendo capaz de melhorar a vida dos pacientes.

A utilidade de uma informação pode ser medida pela seguinte relação:

$$\text{Utilidade de informação} = \frac{\text{relevância} \times \text{validade}}{\text{trabalho}}$$

Quadro 1 – Qualificação dos estudos que fundamentam os graus de recomendação¹⁵

NÍVEL DO ESTUDO	CARACTERIZAÇÃO
I	Ensaio clínico randomizado com desfecho e magnitude de efeito clinicamente relevantes, correspondentes à hipótese principal em teste, com adequado poder e mínima possibilidade de erro alfa. Revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos comparáveis, com validade interna e mínima possibilidade de erro alfa.
II	Ensaio clínico randomizado que não preenche critérios do nível I. Análise de hipóteses secundárias de estudos de nível I.
III	Estudo quase-experimental com controles contemporâneos selecionados por método sistemático independente de julgamento clínico Análise de subgrupos de ensaios clínicos randomizados.
IV	Estudo quase-experimental com controles históricos Estudos de coorte
V	Estudos de casos e controles
VI	Séries e relatos de casos

Por relevância entende-se a avaliação de desfechos importantes para os pacientes, derivados dos fatos em vez da “autoridade” ou de impressões da experiência clínica.

A maior validade da informação requerida para avaliar eficácia medicamentosa provém de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, outros fármacos de comprovada eficácia ou nenhum tratamento, bem delineados, em que vieses sistemáticos e erros aleatórios sejam adequadamente controlados. Nesse estudo comparativo, a randomização (acaso completo) permite que qualquer indivíduo da amostra seja aleatoriamente alocado em cada um dos grupos estudados. Os desfechos são igualmente medidos em ambos os grupos, podendo haver melhora e não-melhora. O tratamento novo será considerado eficaz se seus resultados suplantarem os do placebo (que mede a evolução natural do processo que se quer tratar) ou igualarem-se aos do tratamento 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 da apresentada pelo grupo placebo.

O trabalho inclui fatores como tempo, custo e esforço mental despendidos em obter a informação. Tem sido alegado ser a falta de tempo pessoal a principal barreira à prática da medicina baseada em evidência. Também constituem impeditivos a inabilidade de busca de informações em bancos de dados, periódicos, sistemas de revisões (como o *Cochrane Database of Systematic Reviews*) e a world wide web, bem como a incapacidade de realizar sua leitura crítica. Ainda foi apontada como barreira a atitude de alguns pacientes que - não tolerando a incerteza do médico quando afirma que não há evidências que suportem uma dada conclusão - preferem afirmativas e atitudes mais

dogmáticas como expressão do “saber” do profissional¹³.

Para avaliar a evidência externa é necessário considerar nos ensaios clínicos os desfechos de interesse (redução de morte, doença, dor, perda de função), os graus de evidência (sobre as medidas a serem tomadas) e o impacto (sobre o indivíduo e a comunidade).

Os desfechos ou condições que ameaçam os pacientes compreendem desenlace (morte), doença, desconforto, deficiência funcional, descontentamento e despesa (custo)⁴. A prevenção e a reversão de desfechos clínico-epidemiológicos de interesse real (duros) são buscadas dentro do novo paradigma. Variáveis laboratoriais ou clínicas, mais fáceis de medir, são desfechos substitutos ou intermediários que apresentam menor valor, já que não medem diretamente benefício ou malefício clínicos.

As evidências científicas têm diferentes graus de certeza, condicionados por fontes de onde provêm, delineamento dos estudos que lhes dão origem, intensidade dos efeitos observados e possibilidade de ocorrência de erros aleatórios. Maior credibilidade têm os estudos originais, que enfocam aspectos cientificamente importantes, desenhados para eficazmente testar a hipótese dos autores, com amostras amplas, adequadamente controlados, submetidos à análise estatística apropriada e geradores de conclusões que não extrapolam os resultados obtidos¹⁴.

A hierarquia da evidência¹⁴, proveniente do peso relativo de diferentes estudos primários geradores de recomendações de graus diversificados, compreende diferentes níveis (quadro 1).

Os extremos superior e inferior dos graus de evidência são representados, respectivamente, por ensaio clínico randomizado e série de casos, essa proveniente da observação assistemática da

Quadro 2 – Graus de recomendação de condutas terapêuticas¹⁵

GRAUS DE RECOMENDAÇÃO	CARACTERIZAÇÃO	COMENTÁRIOS
A	Pelo menos um estudo de nível I	Seguimento obrigatório, na ausência de contra-indicação do paciente.
B	Pelo menos um estudo de nível II	Pode ser útil, mas tem menor magnitude de benefício.
C	Pelo menos um estudo de nível III ou dois de níveis IV ou V	Fundamentam minimamente condutas.
D	Somente estudos de nível VI ou recomendações de especialistas	Fundamentam minimamente condutas.

evolução dos pacientes submetidos a tratamento. É apenas exercício gerador de hipóteses. A interpretação de série de casos depende de seu tamanho e sua documentação. Pequenas séries de caso não permitem reais julgamentos¹⁶.

Os graus de recomendação provenientes da evidência externa também são hierarquizados (quadro 2).

Na ausência de, pelo menos, recomendação de especialistas reconhecidos, a indicação de tratamento deve ser rotulada como incorreta.

Além de serem metodologicamente adequados e perseguirem desfechos clinicamente significativos, os estudos devem apresentar impacto, correspondente ao atendimento de parâmetros de significância clínica. Por exemplo, redução de 5 a 10 % na intensidade de dor, observada em estudo bem conduzido, pode não ter relevância farmacológico-clínica se produzida por analgésico que exige administração intravenosa, repetida a curtos intervalos¹⁵.

A avaliação crítica da literatura disponível é imprescindível. Mesmo incorporando-se todos os cuidados às pesquisas que fundamentam o uso racional de tratamentos, persiste a incerteza que permeia os melhores estudos científicos. O método investigacional não permite total acurácia na predição clínica, uma vez que os procedimentos incidem em sistemas biológicos complexos e mutáveis. Isso leva a conceitos e condutas errôneos, gerando controvérsias e motivando retomada de condutas de tempos em tempos. O conflito de evidências dificulta a tomada de decisão e dimensiona a falibilidade do método. Essa discordância permeia inclusive as revisões sistemáticas direcionadas a uma mesma questão terapêutica, apesar da expectativa de que resolveriam as controvérsias dos estudos primários. Tal fato deve gerar humildade na manipulação da “verdade” científica, não sinônimo de ignorância, fraqueza ou falha, mas fruto da mutabilidade do saber e da ciência¹⁷. Assim todo o empenho deve ser voltado para selecionar a melhor medida disponível capaz de melhorar o nível de saúde de pacientes e populações.

COMO APLICAR A EVIDÊNCIA EXTERNA

A tomada de decisão quanto a tratamentos deve responder primeiramente aos seguintes quesitos.

- 1) Identificar a necessidade de tratar
- 2) Selecionar o tratamento apropriado
- 3) Especificar o alvo do tratamento

No caso de medicamento a ser selecionado, consideram-se eficácia, segurança, tolerabilidade e preço compatível¹⁸.

Uma diretriz é a lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde, em sua décima edição¹⁹. No Brasil, a escolha deve preferencialmente recair nos medicamentos considerados essenciais no país, incluídos na nova RENAME, sancionada por meio da portaria de número 507, de 23 de abril de 1999, cuja fundamentação obedeceu ao crivo de eficácia e efetividade farmacológico-clínicas.

Para que haja benefício para a saúde individual e coletiva com a aplicação do novo modelo, há necessidade de disponibilizarem-se condições que permitam a adoção do modelo; tomar a decisão de adotar o modelo; incorporar à prática diária a busca e a interpretação de dados²⁰.

COMO AVALIAR A CONDUTA TERAPÊUTICA

Avaliar os resultados de uma decisão terapêutica é a última etapa exigida no paradigma das condutas embasadas em evidências. Mesmo no atendimento de pacientes individuais, o profissional deve, com isenção, avaliar os resultados da terapia por meio de instrumentos de medida inter-relacionados aos objetivos que motivaram a adoção de determinada conduta.

Com a atenção dada a todas as etapas do paradigma comentado, é possível uso mais racional de condutas, vencendo dificuldades tais como:

- a propaganda da indústria farmacêutica e da mídia que aborda questões de saúde, de forma nem sempre fidedigna e pertinente.
- a existência de um paradigma tradicional ainda forte de valorização das preferências e crenças pessoais.

- a leitura acrítica da informação científica.
- a indefinição de uma política de saúde que valorize o paradigma da conduta embasada em evidência.

Algumas estratégias podem ser pensadas para melhorar a implementação comentada.

- Formação de recursos humanos mediante aprendizado baseado em solução de problemas^{21,22}.
- Divulgação em todos os níveis (livros, jornais científicos, boletins institucionais etc.) do paradigma de conduta baseada em evidência.
- Sensibilização dos legisladores para as evidências que orientam corretas diretrizes para atenção à saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jeffcoat MK, McGuire M, Newman MG. Evidence-based periodontal treatment. *JADA* 1997; 128: 713-24.
2. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM*. New York: Churchill Livingstone, 1997. 250 p.
3. Sackett DL. Evidence-based medicine. *Semin Perinatol* 1997; 21: 3-5.
4. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia clínica*. 3 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996. p. 11-28
5. Marwick C. Proponents gather to discuss practicing evidence-based medicine. *JAMA* 1997; 278: 531-32.
6. Olatunbosun AO, Edouard L, Pierson RA. Physicians attitudes toward evidence based obstetric practice: a questionnaire survey. *BMJ* 1998; 316: 365-66.
7. Martensen RL. The effect of medical conservatism on the acceptance of important medical discoveries. *JAMA* 1996; 276: 1933.
8. Raphael K, Marbach JJ. *Evidence-based care of musculoskeletal facial pain: implications for the clinical science of dentistry*. *JADA* 1997; 128: 73-79.
9. Knottnerus JA, Dinant GJ. Medicine based evidence, a prerequisite for evidence based medicine. *BMJ* 1997; 315: 1109-10.
10. Pirmohamed M, Breckenridge M, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *BMJ* 1998; 316: 1295-98.
11. Rosenberg WM, Sackett DL. On the need for evidence-based medicine. *Therapie* 1996; 51: 212-17.
12. Slawson DC, Shaughnessy AF. Obtaining useful information from expert based sources. *BMJ* 1997; 314: 947-49.
13. McColl A, Smith H, White P, Field J. General practitioners' perceptions of the route of evidence based medicine: a questionnaire survey. *BMJ* 1998; 316: 361-64.
14. Greenhalgh T. Getting your bearings (deciding what the paper is about). *BMJ* 1997; 315: 243-46.
15. Fuchs FD, Wannmacher L. Métodos de investigação farmacológico-clínica. In: Fuchs FD, Wannmacher L (eds.). *Farmacologia clínica. Fundamentos da terapêutica racional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 7-16.
16. Buckley NA, Smith AJ. Evidence-based medicine in toxicology: where is the evidence? *Lancet* 1996; 347: 1167-69.
17. Logan RL, Scott PJ. Uncertainty in clinical practice: implications for quality and costs of health care. *Lancet* 1996; 347: 595-98.
18. Greenhalgh T. Papers that report drug trials. *BMJ* 1997; 315: 480-83.
19. World Health Organization. Essential Drugs. WHO Model List (Revised in December 1997). *Who Drug Information* 1998; 12: 22-35.
20. Jenicek M. Epidemiology, evidence-based medicine, and evidence-based public health. *J Epidemiol* 1997; 7: 187-98.
21. Fuchs FD, Wannmacher L. Exercícios de farmacologia aplicada. 2 ed. Passo Fundo: EDIUPF, 1999. 176 p.
22. de Vries, Henning RH, Hogerzeil HV, et al. Impact of a short course in pharmacotherapy for undergraduate medical students: an international randomised controlled study. *Lancet* 1995; 346: 1454-57.