

Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial

Medicine based on evidences and hypertension

Editor: Álvaro Avezum

Princípios básicos e aplicações da cardiologia baseada em evidências

Principles and applications of the evidence based cardiology

Hélio Penna Guimarães¹, Álvaro Avezum²

INTRODUÇÃO

A decisão clínica atual segue, idealmente, a avaliação crítica sistemática das melhores evidências disponíveis associadas ao conhecimento clínico adequado. A prática clínica atual requer o conhecimento básico da cardiologia baseada em evidências (CBE) e, portanto, a habilidade ao se avaliar um artigo científico, em definir eficácia, efetividade e eficiência e em incorporar e praticar seus resultados.

Os resultados sólidos e robustos provenientes da pesquisa clínica devem fazer parte da prática clínica atual, como o fazem os perfeitos conhecimentos de semiologia e abordagem do paciente à beira do leito¹⁻³. A CBE oferece critérios específicos e objetivos a serem aplicados na avaliação da validade e utilidade clínica das informações obtidas, referentes à terapia, ao diagnóstico, ao prognóstico, às avaliações econômicas e às avaliações de qualidade de vida¹⁻³.

CONCEITOS BÁSICOS

Medicina baseada em evidências (MBE) é a prática do uso consciencioso, explícito e judicioso da melhor evidência disponível, visando à tomada de decisão para o tratamento individual dos pacientes². O termo MBE foi cunhado e, de forma pioneira, utilizado na Escola de Medicina da Universidade McMaster, Canadá, na década de 1980, para denominar uma estratégia de aprendizado clínico³, envolvendo as seguintes etapas:

- 1) Formular questões;
- 2) Localizar as informações disponíveis na literatura;
- 3) Avaliar criticamente as informações relevantes;
- 4) Utilizar as informações avaliadas criticamente para a decisão clínica.

No campo da cardiologia, o termo CBE, originalmente introduzido no Brasil por Avezum⁴, envolve essas mesmas etapas aplicadas a essa especialidade. Obviamente, CBE não deve tyrannizar a experiência clínica, entretanto, sem evidências clínicas sólidas e robustas, a prática clínica tende a se tornar desatualizada e reduzir a qualidade do atendimento prestado ao paciente.

A prática da CBE identifica e aplica as intervenções mais eficientes, visando maximizar a qualidade e a quantidade de vida para pacientes individuais. Assim, essa prática pode tanto reduzir como elevar os custos relacionados aos serviços de saúde.

COMO PRATICAR CBE?^{4,5}

Dentro da prática da CBE, cinco etapas são sugeridas:

- 1) Converter a necessidade de informação em questões passíveis de esclarecimento;
- 2) Procurar a melhor evidência disponível com a máxima eficiência;
- 3) Avaliar criticamente as evidências encontradas em termos de validade (proximidade com a verdade) e utilidade (aplicabilidade clínica);
- 4) Aplicar os resultados da avaliação crítica na prática clínica;
- 5) Avaliar nosso desempenho clínico constantemente.

Por sua vez, os princípios fundamentais da CBE envolvem:

- 1) Validade (podemos confiar na informação?);
- 2) Importância (caso seja verdadeira, essa informação proporcionará uma diferença importante);
- 3) Aplicabilidade (como podemos usar essa informação?).

1 Médico-assistente da disciplina de Clínica Médica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM). Médico coordenador do Centro de Ensino, Treinamento e Simulação do Hospital do Coração (Cetes-HCor).

2 Diretor de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Correspondência para: heliogg@yahoo.com.br

Neste cenário, o processo de decisão clínica compreenderá, por sua vez, três componentes:

- experiência clínica;
- preferência do paciente;
- evidência da pesquisa.

A cardiologia tem produzido inovações no planejamento e na condução de grandes estudos, avaliando causalidade de doença (estudos caso-controle e de coorte), determinando prognóstico (banco de dados e registros), avaliando tratamentos (estudos randomizados amplos) e sintetizando informações por meio das revisões sistemáticas ou metanálises. Esses estudos têm aumentado em número e dimensão, suas qualidades têm se elevado e o impacto sobre a prática clínica é definitivamente crescente^{7,8}.

As evidências podem ser derivadas de diferentes tipos de estudos, incluindo estudos epidemiológicos, estudos randomizados, registros, experimentos fisiopatológicos e animais. A evidência mais persuasiva deve ser não somente metodologicamente correta, mas deve também fornecer uma informação clinicamente relevante e coerente. Esse conhecimento derivado dessa matriz de informações deve ser transferido para a prática clínica à beira do leito ou em programas de prevenção na comunidade.

AVALIANDO ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE TERAPIA?⁷⁻⁹

Estudos clínicos controlados e randomizados estão sendo realizados com mais frequência e têm demonstrado, de forma clara, a eficácia de alguns tratamentos, como também a ausência de utilidade clínica ou mesmo o risco de tantos outros. Entretanto, a avaliação correta de uma terapia requer mais do que randomização. Os critérios que devem ser seguidos para uma avaliação crítica de um artigo distinguem resultados úteis, conflitantes, confusos ou mesmo prejudiciais. De forma didática, esses critérios são divididos em três grupos:

- validade dos resultados;
- quais são os resultados;
- como esses resultados podem ser incorporados ao manuseio de pacientes.

OS RESULTADOS DO ARTIGO SÃO VÁLIDOS?^{7,9-13}

CRITÉRIOS PRIMÁRIOS

- A designação dos pacientes para o tratamento foi realmente randomizada? O processo de randomização permite estabelecer similaridade entre os dois grupos comparados (por exemplo, tratamento A *versus* controle), no que diz respeito a fatores de risco conhecidos como desconhecidos.

- Todos os pacientes admitidos no estudo foram adequadamente contados e atribuídos à conclusão? Neste item temos dois componentes: a) O seguimento foi completo? Todo paciente que foi admitido no estudo deve ser analisado na sua conclusão. Caso isso não seja feito ou um número substancial de pacientes seja relatado como “perda de seguimento”, a validade do estudo está aberta para questionamentos. Em casos de perda de seguimento, os leitores podem decidir se a perda de seguimento foi excessiva, assumindo em estudos com resultados positivos (o tratamento em investigação promove resultados benéficos), que todos os pacientes perdidos no grupo tratamento evoluíram mal (por exemplo, apresentaram óbito) e todos aqueles perdidos no grupo-controle evoluíram bem (por exemplo, encontram-se vivos). Recalculando-se os resultados sob essa circunstância proposta, se as conclusões do estudo não forem modificadas, a perda de seguimento não foi excessiva⁹.
- Os pacientes foram analisados nos grupos em que foram originalmente randomizados? A exclusão de pacientes não aderentes ao tratamento da análise destrói a comparação sem erros sistemáticos, proporcionada pela randomização. Esse princípio de atribuir todos os pacientes aos grupos nos quais eles foram originalmente randomizados denomina-se análise por intenção de tratar. Essa estratégia preserva o valor da randomização, permitindo a distribuição balanceada de fatores prognósticos nos grupos comparados.

CRITÉRIOS SECUNDÁRIOS^{7-11,14,15}

- Os pacientes, médicos e pessoal envolvido no estudo apresentavam-se sob a condição cega no que diz respeito ao tratamento? Pacientes que sabem que estão utilizando um novo tratamento são mais prováveis de ter uma opinião sobre sua eficácia, como também médicos ou pessoas envolvidas com as avaliações sobre a resposta ao tratamento em questão. Essas opiniões podem distorcer sistematicamente os aspectos e o relato dos objetivos do tratamento, reduzindo, consequentemente, a confiança nos resultados do estudo.
- Os grupos comparados eram similares no início do estudo? Esses dados são obtidos por meio da demonstração das características basais dos grupos tratamento e controle. Embora nunca saibamos se existe similaridade entre os grupos em relação a fatores prognósticos não conhecidos, podemos nos assegurar de que os fatores prognósticos conhecidos estão adequadamente balanceados.

Quando aumentamos o tamanho da amostra, os grupos tornam-se balanceados, tornando mais difícil o efeito do acaso (*play of chance*), sugerindo que um grupo tem aparentemente prognóstico melhor do que o outro.

- Além da intervenção experimental do estudo, os grupos comparados foram tratados igualmente? As formas de tratamento nos grupos tratamento e controle podem diferir entre si de várias maneiras e essas diferenças podem também distorcer os resultados do estudo. Intervenções outras, além daquela envolvida no estudo, são chamadas de cointervenções e, quando aplicadas diferentemente aos grupos tratamento e controle, podem alterar os resultados. A cointervenção é um problema sério principalmente quando a condição duplo-cega está ausente.

QUAIS FORAM OS RESULTADOS?^{1,6,9,10,11,17}

- Qual a dimensão do efeito do tratamento? Existem várias maneiras de se expressar os efeitos de um tratamento:
 - a) redução absoluta de risco (RAR): proporção de eventos no grupo-controle menos a proporção de eventos no grupo tratamento (por exemplo, $0,10 - 0,085 = 0,15$);
 - b) risco relativo (RR): proporção de eventos no grupo tratamento relativa à proporção de eventos no grupo-controle (por exemplo, $0,085/0,10 = 0,85$);
 - c) redução relativa de risco (RRR): 1 menos proporção de eventos no grupo tratamento relativa à proporção de eventos no grupo-controle vezes 100% [$1 - (0,085/0,10) \times 100\% = 15\%$]. Essa é a medida mais comumente utilizada, significando neste exemplo que o novo tratamento reduziu o risco de eventos em 15% em comparação com o grupo-controle^{6,12}.
- Qual a precisão da estimativa do efeito do tratamento?^{9,18} A verdadeira redução de risco nunca pode ser conhecida. Tudo o que temos é uma estimativa fornecida por estudos clínicos controlados randomizados, e a melhor estimativa do verdadeiro efeito do tratamento é aquela observada nesses tipos de estudos. Temos, então, um ponto de estimativa devido ao fato da impossibilidade de sermos precisamente corretos. Conseguimos saber os limites (vizinhança) dentro dos quais o verdadeiro efeito provavelmente se encontra. Essa estratégia estatística denomina-se intervalos de confiança (ICs). Geralmente (embora arbitrariamente) utilizamos IC 95%, o qual é interpretado como definindo a faixa que

inclui a verdadeira RRR 95% das vezes. Quanto maior o tamanho da amostra do estudo, maior será o número de eventos e maior será nossa confiança de que a verdadeira RRR (ou outra medida de eficácia) estará próxima daquela que observamos.

- As significâncias clínica e estatística foram consideradas? Significância clínica nesse contexto refere-se à importância da diferença nos resultados clínicos entre os grupos tratamento e controle, sendo geralmente descrita em termos de magnitude de um resultado. Em contraste, significância estatística mostra se as conclusões obtidas pelos autores apresentam probabilidade de ser verdadeiras, independentemente de ser clinicamente importantes ou não. Duas questões devem ser formuladas para se avaliar esse item:
 1. Além de estatisticamente significativa, a diferença encontrada também é clinicamente significativa?
 2. Se a diferença não é estatisticamente significativa, o estudo apresentava um tamanho de amostra suficiente para demonstrar uma diferença clinicamente importante, caso esta tenha ocorrido?

Significância clínica vai além da aritmética e é determinada por julgamento clínico. A medida utilizada para avaliar a significância clínica é o número necessário para tratar (NNT), o qual tem três propriedades para ilustrar sua utilidade clínica¹⁰:

- a) Enfatiza os esforços utilizados para atingir um alvo tangível de tratamento (auxilia a quantificar e desmistificar a decisão de tratar alguns, mas não todos os pacientes);
- b) Fornece a base para se expressar os custos do tratamento;
- c) Fornece elementos úteis para comparar diferentes tratamentos para diferentes doenças.

Após a determinação da magnitude e da precisão do efeito do tratamento, a questão final refere-se a como aplicar os resultados do artigo aos pacientes e na prática clínica.

OS RESULTADOS PODEM SER APLICADOS AOS PACIENTES?^{8,11,16-18}

Se os pacientes preencherem os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos pelo estudo em questão, não há muita discussão quanto à aplicabilidade dos resultados.

Entretanto, se esse não for o caso, tornam-se necessários um outro julgamento e uma outra análise. Em vez de argumentarmos que nosso paciente é dois anos mais novo ou o nível de pressão arterial sistólica é 2 mmHg diferente do que aquele estipulado pelo estudo, devemos perguntar se existe alguma razão que torna os resultados não aplicáveis aos nossos pa-

cientes. Em geral, uma razão significativa não é encontrada, tornando assim os resultados possíveis de serem generalizados para nossos pacientes com razoável confiança.

Resumidamente, para generalizarmos os achados de um subgrupo particular aos nossos pacientes, devemos seguir as seguintes etapas em relação ao efeito de tratamento:

- É amplo?
- É improvável ter sido obtido por acaso?
- A hipótese foi especificada antes de o estudo ter sido iniciado?
- Os achados foram também encontrados em outros estudos (replicabilidade)?

A escolha e a utilização de objetivos substitutos (*surrogate endpoints*) devem ser cuidadosas, devendo não apenas refletir o objetivo principal como assegurar que a interferência positiva de um tratamento sobre um objetivo substituto apresente igualmente interferência sobre o que se procura substituir (por exemplo, mortalidade)¹¹. Além disso, os benefícios do tratamento superam os riscos potenciais e os custos? Antes da decisão de iniciar determinado tratamento, deve-se considerar os riscos do paciente em apresentar o evento se for deixado sem tratamento.

Quanto maior a possibilidade de um paciente apresentar um evento caso não tratado, mais provável torna-se o benefício do tratamento para esse paciente e menos pacientes deverão ser tratados para prevenir um evento. O número de eventos adversos decorrentes do uso do tratamento novo em cada mil pacientes tratados deve ser contabilizado na decisão final. A incorporação desse risco, ao ser efetuada, permite uma análise global e verdadeira da eficácia (por exemplo, a eficácia do ativador tecidual do plasminogênio em comparação com a estreptoquinase deve ser vista como número de vidas salvas mais o número de sangramento intracraniano por cada mil pacientes tratados).

Finalmente as análises econômicas, em especial a análise de custo-efetividade, a qual considera a eficácia do tratamento e os custos envolvidos na obtenção de sua eficácia, são altamente desejáveis. O princípio “sempre os recursos serão escassos”, utilizado inclusive em países desenvolvidos, deve ser acentuatadamente observado em nosso meio, principalmente tendo em vista o panorama econômico de nosso país. Quando se assume que os recursos sempre serão escassos, a utilização eficiente dos tratamentos dependerá da designação desses recursos para determinados tratamentos e situações, os quais devem apresentar evidências sólidas de eficácia terapêutica.

CONCLUSÃO

Utilizando o modelo da CBE para determinado tratamento, devemos avaliar os seguintes itens antes de incorporá-lo ou recomendá-lo:

- Significância estatística ou valor de p (chance de o resultado ter ocorrido por acaso);
- Precisão da estimativa de benefício ou intervalo de confiança (quanto mais estreito, mais preciso é o resultado);
- Importância clínica ou número necessário para tratar (NNT – quanto menor, maior a importância clínica);
- Custo-efetividade (quanto custa para atingir o benefício demonstrado);
- Preferências dos pacientes (em determinadas circunstâncias).

A prática da CBE, por intermédio da aplicação das evidências disponíveis na prática clínica (epidemiologia clínica à beira do leito), constitui um desafio crescente para todos os cardiologistas e clínicos que praticam cardiologia.

REFERÊNCIAS

- Evidence Based Medicine Working Group. Evidence based medicine. *JAMA*. 1992;368:2420-5.
- Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, *et al*. Clinical epidemiology-A basic science for clinical medicine 2.ed. Boston/Toronto/London: Little, Brown; 1991.
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice & teach. New York: EBM; 1997.
- Avezum A. Cardiologia baseada em evidências e avaliação crítica da literatura cardiológica: princípios de epidemiologia clínica aplicados à cardiologia. *Rev Soc Cardiol (Estado de São Paulo)*. 1996;3:241-59.
- Haynes RB, Sackett DL, Gray JAM, *et al*. Transferring evidence from research into practice: 2. Getting the evidence straight. *Evidence-Based Medicine*. 1997;2:4-6.
- Yusuf Kitching AD. From journal to bedside: application of clinical trial results to individual patients. *Evidence-Based Cardiovascular Medicine*. 1997;1:29-31.
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ; for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's Guides to the Medical Literature; II. How to Use an Article About Therapy or Prevention - A. Are the results of the study valid? *JAMA*. 1993;270:2598-601.
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ; for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's guides to the medical literature; II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA*. 1994;271:59-63.
- Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. In: Gardner MJ, Altman DG (eds.). *Statistics with Confidence: Confidence Intervals and Statistical Guidelines*. London: *Br Med J*. 1989;83-100.
- Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *Br Med J*. 1995;310:452-54.
- Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA*. 1991;266:93-8.
- Berwanger O, Avezum A, Guimarães HP. Cardiologia baseada em evidências: onde buscar evidências? *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(1):56-60.
- Guimarães HP, Laranjeira LN, Avezum A, Piegas LS. Cálculo do tamanho da amostra em estudos randomizados em hipertensão arterial sistêmica: grandes amostras ou metodologia adequada? *Rev Bras Hipertens*. 2006;13(2):318-21.
- Guimarães HP, Berwanger O, Avezum A, Piegas LS. Estudos randomizados e epidemiológicos em doença cardiovascular. *Rev Bras Clín Terap*. 2005;31(2):82-6.
- Guimarães HP, Berwanger O, Avezum A, Piegas LS. Ensaios clínicos randomizados: papéis conflitantes ou complementares para a tomada de decisão clínica em hipertensão arterial sistêmica? *Rev Bras Hipertens*. 2005;12(2):119-22.
- Guimarães HP, Berwanger O, Avezum A. Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial. Tratamento do paciente hipertenso de alto risco cardiovascular. *Rev Bras Hipertens*. 2004;11(3):184-7.
- Guimarães HP, Smith P, Piegas LS, Rossi Neto JM, Avezum A. Pesquisa e prática clínica cardiovascular: há necessidade de estudos randomizados e epidemiológicos em doença cardiovascular? *Rev SOCERJ*. 2003;16(4):293-43.
- Berwanger O, Guimarães HP, Avezum A. Medicina baseada em evidências. *Rev Bras Clín Terap*. 2005;31(3):120-6.