

Estratégias e métodos de pesquisa clínico-epidemiológica: vantagens e desvantagens na hipertensão arterial

Nelson Albuquerque de Souza e Silva

Resumo

No presente artigo procuramos fazer uma análise crítica do conhecimento científico, de suas estratégias que buscam a evolução planejada desse conhecimento, priorizando as áreas que possam trazer maior benefício para a população e de seus métodos e técnicas. As vantagens e desvantagens de alguns desses métodos e técnicas são discutidas, indicando-se que cada uma delas olha a realidade de diferentes modos e, portanto, trazem respostas mais apropriadas para cada situação-problema com a qual nos defrontamos.

Iniciamos com uma análise histórica da evolução do conhecimento sobre o desenvolvimento de drogas anti-hipertensivas e sua utilização no tratamento da hipertensão arterial, mostrando que o conhecimento evolui de várias formas. Exemplificando com o caso da “descoberta” da circulação sanguínea e o posterior avanço tecnológico da medida da pressão arterial, procuramos mostrar que cada novo conhecimento abre novas situações-problema que necessitam de novas soluções com o desenvolvimento de novos métodos e técnicas. Analisamos, em seguida, a separação que se processou entre as atividades humanas, isolando a filosofia da ciência da tecnologia e da arte, e a conseqüente segmentação progressiva do conhecimento em um número infundável de áreas disciplinares. Essa

separação progressiva precisa ser revertida, religando-se os saberes, conforme sugere Edgard Morin. Avançamos, então, na elaboração de estratégias de pesquisa em hipertensão arterial, tendo por base o conhecimento dos fatores determinantes ou que influenciam nos desfechos clínicos e as necessidades do usuário do sistema de saúde. Esse conhecimento indica uma estratégia multifatorial, interdisciplinar e intersetorial para que melhor possamos compreender o problema das doenças cardiovasculares e seus fatores de risco e possamos intervir na evolução ou conseqüências dessas doenças com melhores resultados.

Finalmente analisamos as vantagens e desvantagens de diversos métodos de investigação clínico-epidemiológica: relatos ou série de casos, inquéritos epidemiológicos, estudos de casos e controles, estudos de coorte, ensaios clínicos.

Concluimos pela mudança de paradigma científico, adotando as linhas do pensamento complexo indicado por Edgard Morin. Precisamos sair da lógica da máquina artificial (que não se regenera), representada por: pensamento fragmentado (especializado), eficiência, predictabilidade, causalidade mecânica e que reduz a realidade ao que é quantificável. Para isso, precisamos de novos métodos e técnicas de pesquisa, voltados para solucionar nossos problemas de saúde sem separar a ciência e a tecnologia da arte e dos valores humanísticos.

Palavras-chave: Métodos de pesquisa; Decisão médica; Hipertensão arterial.

Recebido: 01/03/02 – Aceito: 18/03/02

Rev Bras Hipertens 9: 59-74, 2002

Correspondência:

Nelson Albuquerque de Souza e Silva
Condomínio Vale de Itaipu, casa 502
CEP 24340-140 – Itaipu, Niterói, RJ
Tel.: (21) 2609-5168
Fax: (21) 2239-0347
E-mail: nelsonss@ufrj.br

Introdução

Alguns fatos históricos

A descoberta do efeito diurético das sulfonamidas foi feita através da observação de casos clínicos de pacientes que relataram, ao receber essas drogas para tratamento de infecções bacterianas, um efeito diurético inesperado. Em 1949¹, o efeito diurético dessas drogas foi testado em três pacientes com insuficiência cardíaca. Esses pacientes melhoraram dramaticamente, mas a droga foi considerada muito tóxica para uso prolongado. Um pesquisador químico (Karl Beyer) teve a idéia de aperfeiçoar o efeito diurético das sulfonamidas e, por tentativa e erro, modificou a fórmula da sulfonamida e obteve a clorotiazida, um diurético eficaz. Logo a droga foi aplicada com sucesso no tratamento da hipertensão arterial em 1958². Em 1967 foi montado, nos Estados Unidos, o primeiro ensaio clínico randomizado utilizando, entre outros anti-hipertensivos, os tiazídicos e confirmando serem essas drogas capazes de reduzir a ocorrência de AVC, quando comparadas com placebo no tratamento da hipertensão arterial³ (VA Cooperative Study Group). Mais de quarenta anos após o seu uso inicial, os diuréticos tiazídicos sofreram extensa investigação de sua eficácia e eficiência em inúmeros ensaios clínicos randomizados, metanálises e revisões sistemáticas da literatura comparando essas drogas com placebo e com outras drogas e todos os estudos confirmam serem iguais ou melhores que as drogas mais modernas. Apesar dessas evidências científicas, plenamente aceitas pela comunidade científica, o uso de diuréticos sofreu uma queda nas vendas, sendo suplantado pelas drogas mais modernas e menos eficientes. Por que a evidência científica não foi capaz de convencer os médicos de modo a levar a evidência para a prática

clínica? Inúmeras são as possíveis explicações a serem discutidas a seguir. Pouco após o uso clínico dos diuréticos tiazídicos, em 1962, os betabloqueadores foram sintetizados, agora através de busca específica de uma droga que bloqueasse os efeitos da adrenalina nos receptores beta com a finalidade de utilizá-la para o tratamento da cardiopatia isquêmica. Assim, James Black, outro pesquisador químico, ganhou o prêmio Nobel. Só posteriormente o efeito anti-hipertensivo foi descoberto e utilizado com sucesso. A partir daí, a indústria farmacêutica vem investindo na descoberta de novas drogas anti-hipertensivas, devido à possibilidade de larga utilização pelos pacientes. Menciono esses fatos históricos para mostrar que novas descobertas podem ser feitas através da observação arguta dos casos clínicos, através da tentativa e erro, buscando-se um objetivo definido ou usando o conhecimento já existente (dos receptores adrenérgicos) para buscar uma droga que bloqueasse, especificamente, um efeito já conhecido. O conhecimento, portanto, evolui de vários modos e em várias direções. O conhecimento em hipertensão arterial é um exemplo disso, pois com a descoberta de novas drogas surgiram outros problemas a serem investigados: sua eficácia e eficiência, problemas de adesão ao tratamento, efeitos colaterais em longo prazo, uso no caso de associações de patologias, variações do efeito anti-hipertensivo dependentes de polimorfismos genéticos etc. Temos, portanto, de entender as estratégias e os modelos de pesquisa clínica, ditados pela observação da prática clínica, para poder aplicar esse conhecimento em benefício dos pacientes.

Filosofia, ciência, tecnologia e arte

A Epistemologia (do grego *episteme*: ciência e *logos*: teoria), teoria do conhecimento, é o ramo da Filosofia

ou a disciplina que estuda a investigação científica e seu produto, o conhecimento científico.

Na Grécia antiga consideravam-se três tipos fundamentais de atividade humana: *práxis* (política, ação intersubjetiva, a ação dos cidadãos), *poiésis* (atividade produtiva) e *theoria* (reflexão pura, busca da verdade). Essa terceira atividade, a teoria, foi concebida por Aristóteles, que considerava os dois primeiros termos, *práxis* e *poiésis*, voltados a uma finalidade útil e, portanto, limitados. Não havia interação entre a teoria e a atividade produtiva. A ciência, como teoria, era considerada um conhecimento puro, contemplativo, da natureza do real, de sua essência, sem fins práticos. A técnica (do grego *technikós*) era um conhecimento prático, visando a um objetivo específico, sem relação com a teoria. A ciência moderna modifica um pouco o sentido da palavra "tecnologia", pois esta passa a ser a aplicação prática do conhecimento científico teórico a um campo específico da atividade humana. Ciência aplicada. Começam a quebrar-se os limites entre essas atividades. E a atividade artística? A música, o teatro, a pintura, a literatura. Por que continuam como atividades separadas da ciência e da tecnologia? Não são atividades criativas, reflexivas, produtivas? Não se utilizam métodos para avançar no conhecimento? Onde estabelecer os limites? Precisam existir esses limites? Ou todas essas atividades se inter-relacionam ou se complementam na busca do conhecimento?

Ao trabalho desenvolvido pelos cientistas a partir de métodos, leis e teorias devidamente comprovadas, na busca de novos conhecimentos, se nomeia pesquisa científica. O termo "pesquisa" é utilizado para designar todo trabalho destinado à busca de soluções para os inúmeros problemas que as pessoas enfrentam no seu dia-dia ou para explicar os fenômenos

da natureza. A pesquisa científica é o trabalho desenvolvido de forma planejada e segundo metodologias aceitas cientificamente. A pesquisa científica, que busca a verdade, trabalha com métodos adequados, de acordo com normas da metodologia consagradas pela ciência, para que seus resultados sejam aceitos pela comunidade científica e acrescentem algo ao conhecimento já existente. A característica maior da pesquisa científica é o acréscimo ao conhecimento já existente sobre o assunto pesquisado. É o método de abordagem de um problema em estudo que caracteriza o aspecto científico de uma pesquisa. Toda ciência repousa sobre convenções, só podemos ter do mundo representações subjetivas (“o homem é a medida de todas as coisas” – Protágoras).

A conduta científica consiste em fazer dialogar entre elas, as subjetividades, definindo procedimentos que permitam que elas se ponham de acordo sobre certo número de constatações e dando-lhes possibilidade de “falar a mesma língua”, tanto nos casos em que há consenso como naqueles em que há divergência. Tudo repousa sobre convenções simplificadoras, e a questão não é saber se elas são idênticas a um real que se pode apreender diretamente, mas sim saber se elas são aceitáveis enquanto representações, levando em conta o conjunto do que chamamos de nossos conhecimentos⁴. As convenções fundadoras da ciência estão necessitando de novas abordagens, que quebrem os limites e as barreiras existentes entre as atividades humanas ou entre as disciplinas nas quais o conhecimento foi repartido. Existem grandes semelhanças metodológicas entre a pesquisa tecnológica e a investigação científica. Ambas são “orientadas em direção a metas, embora suas metas sejam diferentes. A finalidade da investigação científica é a verdade pela própria verdade. A meta da in-

vestigação tecnológica é a *verdade útil* a alguém”.

A medicina é sempre citada como ciência e também como arte, e aplica extensamente as novas tecnologias. Mas por que separar ciência, tecnologia e arte? A nova técnica não traz um avanço no conhecimento? Não precisa ser testada? Qual o limite entre ciência e tecnologia? O artista, da mesma maneira, não descobre algo novo? Não aplica novas técnicas à sua arte? Não avança no conhecimento? As novas teorias científicas não são um processo criativo semelhante ao do artista? O cientista, ao desenvolver um modelo preditivo utilizando ferramentas como a matemática, não está criando, por vezes, sem observar? Essas teorias científicas são aceitas ou até aplicadas, em algumas situações, mesmo antes de sua comprovação. O processo criativo científico nem sempre vem ou evolui do conhecimento já existente. Frequentemente ele rompe com o conhecido e aceito pelas convenções vigentes. Por que então separar as atividades humanas? Se os cientistas trabalharem em contato com os artistas ou com aqueles mais envolvidos com a tecnologia, o avanço do conhecimento poderá ser maior. Todas são atividades humanas. Felizmente, a medicina, atividade humana caracterizada pela caridade (*caritas* = cuidado, ou cuidado com o seu semelhante, fazer positivamente o bem a outros, dando alguma coisa de si)⁵, sempre foi considerada como atividade que junta a ciência e a arte e, portanto, o avanço do conhecimento na medicina beneficia-se do avanço científico e tecnológico, mas não pode distanciar-se da arte de julgar o conhecimento existente para melhor cuidar do seu semelhante. Deve-se dar tanta importância ao avanço do conhecimento nesta arte de cuidar como nas outras duas mencionadas. Tão importante quanto o conhecimento científico-tecnológico e a arte de cuidar é conhecer as suas bases metodológicas e suas

limitações e saber aplicá-lo judiciosamente em benefício das pessoas.

Para que possamos compreender um determinado e delimitado problema como a hipertensão arterial, precisamos inicialmente saber levantar quais os principais problemas que enfrentamos hoje na evolução do conhecimento e na aplicação deste para a melhoria de qualidade de vida e da longevidade das pessoas que apresentam elevação da pressão arterial. Temos de então desenhar uma estratégia para adquirir esse conhecimento e aplicar o melhor método de investigação para cada situação-problema e posteriormente também desenvolver o melhor método para levar esse conhecimento para as pessoas.

Estratégias de pesquisa

Na busca da solução dos problemas de saúde, procurando levar ao paciente os benefícios do conhecimento científico-tecnológico-artístico, a medicina tem se valido de métodos quantitativos e qualitativos advindos de diversas áreas do conhecimento, como a epidemiologia, a genética, a estatística, as engenharias, a física, a química, a comunicação, a sociologia, a economia etc. Para podermos traçar uma estratégia de pesquisa, precisamos inicialmente entender os determinantes dos problemas clínicos com que nos defrontamos na prática diária.

A saúde das pessoas, e da população à qual pertencem, inseridas em um ambiente de vida (ecossistema), indissociável delas, é dependente de um conjunto de fatores biológicos, sociofamiliares, econômicos, ambientais, políticos etc. A tabela 1 resume esses determinantes de saúde. Assim vemos, por exemplo, que o evento clínico final (desfecho), doença cardíaca isquêmica, é precedido pelos denominados fatores de risco, alguns já conhecidos (hipertensão arterial, diabetes melito, tabagismo, dislipidemias, hiper-homo-

cisteinemia, história familiar etc.), outros ainda não conhecidos. Sabemos que esses fatores estão relacionados a:

- Comportamentos individuais-familiares ou de exposição a fatores ambientais: tabagismo, alcoolismo, hábitos alimentares, sedentarismo, condições de vida, de habitação, de trabalho.
- Desigualdades econômicas e sociais – capital social.
- Fatores biológicos: história familiar-genes, certamente envolvidos na determinação da pressão arterial e nas alterações metabólicas associadas, como diabetes melito, dislipidemias, fatores trombogênicos e obesidade, interagindo com o meio ambiente em complexa rede causal.

A ocorrência desses fatores e sua prevalência na população está dependente, por sua vez, de outros fatores como:

- Atuação dos serviços de saúde: acessibilidade, qualidade, insumos etc.
- Políticas governamentais inter-setoriais: política macroeconômica, de agricultura, de educação, de transportes, de pesquisa e desenvolvimento etc.

Portanto, se quisermos entender melhor o desfecho clínico, para intervir de modo a reduzir o impacto deste na pessoa, na família e na sociedade, as estratégias de pesquisa precisam ser direcionadas para diversos níveis, de preferência em vários níveis ou setores, e as metodologias de pesquisa empregadas precisam ser diversificadas ou direcionadas ou escolhidas de acordo com o problema que se deseja investigar.

Temos, portanto, de considerar na elaboração dessa estratégia:

- A capacidade dos pesquisadores existentes.
- A metodologia adequada para cada tipo de pesquisa necessária.
- A necessidade de capacitar novos pesquisadores que dominem os métodos de pesquisa clínico-epidemiológica, qualitativos e quan-

titativos e que desenvolvam novos métodos.

- A análise de bases de dados das informações já existentes e a construção de novas bases para orientar as decisões e acompanhar os resultados das intervenções ou das pesquisas.
- Os usuários dos resultados das pesquisas e suas necessidades, orientando as pesquisas para essas necessidades e difundindo as evidências científicas descobertas entre esses usuários.
- A definição de critérios de prioridade para as pesquisas necessárias. Esses critérios devem levar em conta os dados clínico-epidemiológicos-econômicos-sociais: mortalidade, morbidade, custos sociais e individuais, incapacitação temporária e permanente, qualidade de vida, condições de vida, existência de tratamento eficaz e eficiente, recursos existentes.
- O desenvolvimento de ações de coordenação entre os diversos setores que precisam estar envolvidos na definição das pesquisas e na

difusão e aplicação de seus resultados.

O objetivo básico dessas estratégias é o de prover evidências científicas de alta qualidade que possam melhorar a saúde, e o bem-estar da sociedade e reduzir as desigualdades em saúde, as quais apresentam estreita relação com as desigualdades sociais.

No caso da hipertensão arterial, no Brasil, já possuímos algum conhecimento epidemiológico sobre prevalência do problema e sua associação com outros fatores de risco cardiovascular. Possuímos também algum conhecimento sobre as repercussões sociais da doença: aposentadorias precoces, invalidez temporária, internações e gastos com estas. Pouco conhecemos sobre incidência da doença, prevalência e incidência das complicações associadas como o AVC, o infarto do miocárdio, a insuficiência cardíaca e a insuficiência renal, e gastos com estas. Nada conhecemos sobre fatores causais em nosso meio, principalmente com as condições de vida de nossa população; conhecemos apenas associações importantes com

Tabela 1 – Determinantes dos desfechos clínicos

Desfecho clínico	Famílias/comunidades	Sistema de saúde	Políticas de governo
	Estilo de vida cultura, valores	Oferta: Acessibilidade Disponibilidade Qualidade	Políticas de saúde: financiamento, gastos, provisão, dispensação, avaliação, monitoramento informação
Doença cardíaca isquêmica	Ecologia Práticas sanitárias e alimentares	Financiamento Forças de mercado	
	Utilização dos serviços de saúde	Suprimento e setores relacionados: qualidade da água, energia, transporte etc.	Outras políticas: macroeconômicas infra-estrutura, agricultura etc.
	Capital social Recursos familiares: salários, bens, terra, educação		

estas condições de vida, mas nenhum estudo de causalidade. Pouco sabemos também sobre as causas de abandono de tratamento e do baixo controle da doença. Novas estratégias de intervenção precisam ser desenvolvidas, principalmente em populações de baixo nível socioeconômico. O conhecimento biológico-genético também precisa avançar. Embora se inicie a desvendar as alterações genéticas, como por exemplo locus no cromossomo 14 definindo suscetibilidade para o desenvolvimento do infarto do miocárdio, não sabemos como os fatores de risco interagem com esse locus para determinar infarto do miocárdio em um paciente ou ainda como levam ao acidente vascular cerebral em outro ou ainda insuficiência renal em uma pessoa. Portanto, o caminho a percorrer é longo.

Em face dessa enorme necessidade de pesquisa, a definição da(s) melhor(es) estratégia(s) torna-se importante para que o conhecimento avance de modo planejado e de acordo com as necessidades da população.

Ressalte-se que a melhor estratégia deve envolver sempre a cooperação entre diversos setores de atividades, participação do usuário do sistema de saúde, alocação prioritária de recursos com base nos dados socioeconômicos, clínico-epidemiológicos e ambientais ou de qualidade de vida.

Finalmente, algumas palavras sobre estratégias de pesquisa em genética. Para buscar o conhecimento nessa área, pode-se:

a) Identificar a fisiopatologia do problema e identificar as proteínas envolvidas e através delas chegar aos genes envolvidos.

b) Identificar famílias que apresentem o mesmo problema e, comparando-as com famílias que não apresentem o problema, tentar identificar as diferenças genéticas.

c) Verificar a frequência de polimorfismos genéticos conhecidos entre

indivíduos ou famílias que possuam ou não determinadas características clínicas.

d) Utilizar estratégias laboratoriais de criar animais através de hibridização, selecionando os animais que apresentem a característica a ser pesquisada, no caso a hipertensão, e estudar os genes que segregam com as características clínicas pesquisadas.

Discutidas as estratégias, passemos aos métodos de pesquisa.

A metodologia e técnicas de pesquisa clínica

O conhecimento necessário para reduzir o impacto individual e socioeconômico relacionado à elevação da pressão arterial, melhorando a saúde da população, não pode estar limitado apenas à área da medicina, ele é, necessariamente, multi e inter ou transdisciplinar, além de multifatorial (envolve outros fatores de risco cardiovascular além da hipertensão arterial) e intersetorial (envolve outros setores além do setor saúde, como educação, economia, agricultura e abastecimento, finanças etc.) e, portanto, deriva de uma larga variedade de metodologias e abordagens que incluem: experimentos laboratoriais, técnicas de medidas e de avaliação ambientais, revisões de efetividade, pesquisa ação social, abordagem epidemiológica, estudos de casos, inquéritos, estudos controlados de intervenções, ensaios clínicos e várias outras abordagens observacionais e experimentais qualitativas e quantitativas. Novos métodos precisam ser desenvolvidos como, por exemplo, para avaliar complexas intervenções em saúde pública e modelos preditivos que permitam avaliar melhor o prognóstico das doenças com ou sem intervenções. O desenvolvimento desses novos métodos requer um trabalho multidisciplinar envolvendo clínicos, epidemiologistas, bioestatísticos,

pesquisadores em ciências básicas, biólogos moleculares, geneticistas, pesquisadores qualitativos, sociólogos, cientistas políticos, antropólogos, geógrafos, demógrafos, analistas de políticas sociais e outros especialistas nas inúmeras áreas em que dividimos o conhecimento. Portanto, torna-se evidente a necessidade premente de “religar os saberes”⁶.

Podemos mencionar entre os métodos e técnicas utilizados, por exemplo, os tipos de delineamentos de estudos como os ensaios clínicos, os estudos de coorte e de casos e controles, os estudos de casos ou de série de casos e os diversos métodos de análises de dados utilizados como, por exemplo: análise de variância, análise multivariada e logística, análise de componentes principais, lógica *fuzzy*, redes neurais e modelos de Markov. Adicione-se a isso as técnicas de imagem e de reconstrução de imagem utilizando raios X, ultra-som, ressonância nuclear magnética, radioisótopos, reação de cadeia de polimerase, dinâmica de fluidos etc.

Esses novos métodos e técnicas são aplicados na tentativa de entender e solucionar os problemas com os quais nos deparamos na nossa prática clínica diária. Para isso é necessário inicialmente tentar identificar quais são estes problemas. Podemos assim resumir-los:

Como lidar com o conjunto de variáveis, ou de dados obtidos através da anamnese e do exame físico, de cada caso, para definir o *diagnóstico ou as probabilidades diagnósticas* entre doenças frequentes e raras na comunidade à qual o paciente pertence? Como lidar com esses dados individuais, não de modo isolado, mas complementando a informação advinda dos dados epidemiológicos, acrescidas dos dados demográficos, econômicos e socioculturais, ambientais, entre outros?

É possível definir os fatores importantes na rede organizacional complexa de *determinação causal* da doença

em questão deste paciente, entre a multiplicidade ou a complexidade de fatores ambientais ou ecológicos, antropobiogenéticos, socioeconômico-culturais existentes? Como entender essa complexa rede causal incluindo o fator tempo? Tempo como entendemos habitualmente, ou seja, que existe um início da atuação do(s) fator(es) causal(is), os quais atuam por períodos variáveis de tempo, sempre com um sentido determinado (a seta do tempo). Devemos tentar simplificar essa realidade complexa, criando modelos causais para que possamos melhor compreendê-la? Essa “modelização” da realidade facilita a nossa compreensão dos fenômenos ou nos leva a cometer erros? Como utilizar esses mesmos dados coletados para *prever o prognóstico* do paciente, no estágio evolutivo da doença no qual o paciente se encontra? Podemos ou devemos utilizar os modelos (simplificação da realidade complexa) desenvolvidos para prever o que ocorrerá? Qual o melhor modelo preditivo? Qual ou quais entre os inúmeros *exames complementares* de que dispomos podem nos auxiliar nesta *decisão diagnóstica e/ou prognóstica*? Como operam estes testes? Isto é, quais as suas *propriedades operacionais*? (sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança). Quais os erros intrínsecos que esses exames carregam dependentes da própria técnica utilizada? Qual a precisão da medida? Quando aplicados ao meu paciente, a sua performance ou características operacionais definidas experimentalmente são reproduzíveis na prática clínica? Como os testes “complementam”, ou seja, como adicionam conhecimento à informação clínico-epidemiológica-ecológica já obtida nesse mesmo paciente? O teste deve ou não ser aplicado após analisar a sua performance no paciente e analisar *as possíveis intervenções existentes e seus resultados*? Ou seja, como optar

entre as opções: não intervir, intervir sem qualquer teste ou indicar um, ou vários, testes e intervir se o(s) teste(s) assim sugerir(em) ou não intervir no caso contrário. Entre as intervenções existentes, como escolher qual a melhor? Entende-se como a melhor aquela capaz de mudar a história natural de evolução da doença em questão, no estágio evolutivo que se encontra, nesse paciente, melhorando sua qualidade de vida ou aumentando sua expectativa de vida com qualidade. Para que esse objetivo seja alcançado não basta saber a resposta à intervenção realizada em um grupo de pessoas, no qual a maioria se beneficiou da intervenção em questão. O indivíduo no qual o médico tem de tomar a decisão de intervir ou não possui características próprias (genéticas, socioeconômicas e culturais e vive em um determinado ambiente) e, portanto, pode responder de modo diverso da resposta analisada no grupo de pessoas que possuem certas características similares, mas não idênticas às suas e vivem em outro contexto ecossociocultural. Portanto, como definir o prognóstico em face da não-intervenção ou em face da intervenção? Novamente, qual o melhor modelo preditivo para avaliar os resultados da intervenção?

Quando lidamos com qualquer problema clínico específico, por exemplo, a hipertensão arterial (definida como um valor de uma medida que estima a pressão dentro dos vasos sanguíneos, acima de determinados níveis), precisamos analisar todas as questões indicadas nos itens citados anteriormente, aplicadas não apenas em relação ao problema especificado (hipertensão arterial), mas englobando múltiplos outros problemas clínicos que o paciente possa apresentar. As respostas podem, portanto, variar ou divergir se estivermos diante de um paciente com elevação da pressão

arterial assintomático e com exame clínico normal ou diante de outro paciente com outros fatores associados em diferentes combinações (diabetes, dislipidemias, obesidade, hipertrofia ventricular esquerda, tabagismo etc.) ou quando estivermos lidando com um paciente com qualquer das diversas complicações ou consequências decorrentes da elevação da pressão arterial por períodos variáveis (em geral prolongados – anos) de tempo: acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, insuficiência renal, aneurisma de aorta, aterosclerose obliterante periférica. As respostas às questões postas dependerão das evidências científicas existentes, mas também do julgamento dessas evidências, da arte de interpretar os dados (principalmente os colhidos na anamnese e no exame físico dentro do contexto ecossociocultural do paciente) e de vários outros fatores para os quais não existem evidências científicas. Mas como obter essas evidências? Quais as estratégias e os métodos de pesquisa que podem nos fornecer subsídios para tomar decisões que venham a beneficiar o paciente, aumentando sua longevidade, melhorando sua qualidade de vida ou ambos?

A figura 1 nos mostra que esse processo de tomada de decisão clínica é complexo e que as evidências científicas representam apenas uma parte do processo. A análise do problema médico, somada às evidências científicas provindas de várias áreas do conhecimento, permite que façamos uma estimativa probabilística dos possíveis problemas ou diagnósticos do paciente. Essa estimativa inicial do problema precisa ser comparada ao que se denomina o limiar de decisão, ou seja, para o problema em questão, qual a probabilidade na qual temos de agir, isto é, tomar uma decisão, seja para ordenar um teste diagnóstico, seja para indicar um tratamento. Esse limiar

dependerá do problema analisado, isto é, se a doença tem um mau prognóstico e se as intervenções disponíveis são eficazes, de baixo custo e facilmente aplicáveis ou não. Esse raciocínio clínico pode ser evidenciado na figura 2, abaixo. Assim, por exemplo, se a nossa estimativa inicial de doença estiver muito abaixo do limiar de decisão (estimativa 1) e não tivermos nenhum teste diagnóstico que, se positivo, seja capaz de elevar a estimativa inicial 1 para além do limiar de decisão, o teste não nos será útil e poderemos observar a evolução da doença. Se a nossa estimativa inicial da doença estiver além do limiar de decisão (estimativa inicial 2), já poderemos optar por intervir, a não ser que exista um teste diagnóstico que, se negativo, reduza a probabilidade da doença para níveis abaixo do limiar de decisão. Portanto, o processo de tomada de decisão é um processo complexo e que depende de inúmeros fatores, além do conhecimento científico atual.

Analisemos historicamente a evolução do problema do tratamento da hipertensão arterial procurando entender como o conhecimento evoluiu, colocando para o clínico diferentes situações de decisão de acordo com o momento histórico de evolução do conhecimento. No caso da pressão arterial, William Harvey⁷, em 1628, demonstrou que o sangue circulava nas veias em direção ao coração e também que as contrações sistólicas do coração expeliam o sangue em uma direção e que as artérias pulsavam devido à onda de choque transmitida pelas suas paredes a partir do coração que bate. Todas essas demonstrações sobre a circulação feitas por Harvey são uma soberba demonstração do uso da hipótese, da observação, da demonstração experimental e da dedução lógica, todas inter-relacionadas para alcançar uma conclusão. Nessa fase do conhecimento, o problema maior era o de entender a circulação. A

tecnologia, dois séculos após (apenas em 1896) as descobertas de Harvey, colocou à nossa disposição a possibilidade de medir a pressão arterial com o primeiro esfigmomanômetro construído por Scipione Riva-Rocci⁸. De posse dessa medida, o problema estava em identificar quais os mecanismos de controle da pressão arterial, responsáveis por sua manutenção em diferentes níveis, e qual a importância clínica dessa medida, isto é, qual a relação dessa pressão com sintomas, sinais físicos ou com síndromes e doenças que possam reduzir a qualidade de vida ou a longevidade do paciente. Se esta relação causal existisse, como explicá-la? Como explicar ou entender a variação dos níveis de pressão arterial durante as 24 horas do dia (variação circadiana) ou ao longo do ano (variações sazonais)? Como entender o valor de uma medida ou de várias medidas aleatórias da PA ao longo do tempo e qual o significado dessas medidas como expressando a verdadeira variação desconhecida dessa variável? Há necessidade de intervir no nível detectado? Portanto, o avanço tecnológico, a possibilidade da medida de parâmetro fisiológico (a pressão arterial), suscitou inúmeros questionamentos ou problemas clínicos, que necessitavam de respostas, e, portanto de avaliação ou estudos cientificamente embasados. Somente em 1958 tivemos o primeiro estudo com drogas anti-hipertensivas e quase dez anos depois, em 1967³, cerca de um século após a possibilidade de medir a pressão arterial, tivemos o primeiro estudo utilizando o método de ensaio clínico randômico comprovando o benefício de reduzir a pressão arterial com medicamentos. Todo o conhecimento gerado com os milhares de ensaios clínicos realizados a partir daí auxiliou o processo de decisão clínica com base nas evidências científicas, como veremos a seguir, mas só o julgamento clínico permite a escolha

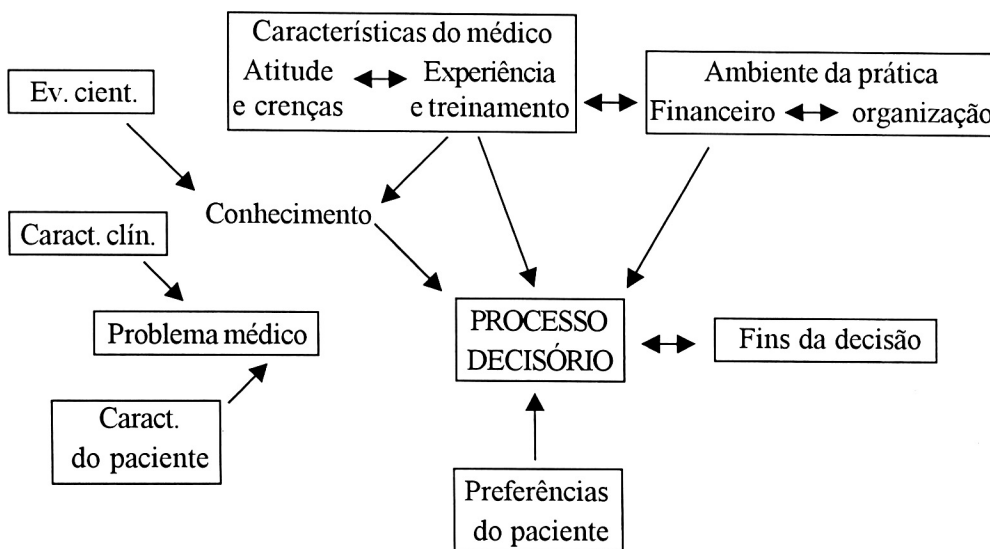


Figura 1 – O complexo processo de decisão clínica – fatores que o influenciam.

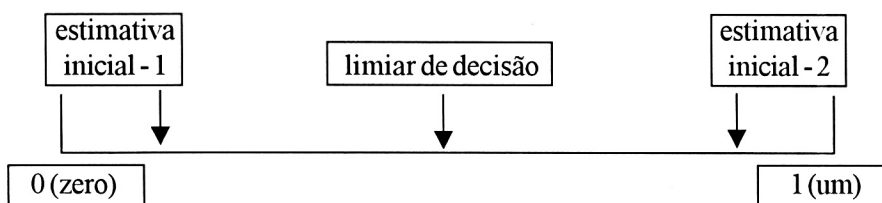


Figura 2 – Limiar de decisão e as estimativas iniciais diagnósticas.

da melhor abordagem terapêutica para cada paciente hipertenso.

Diversos métodos científicos vêm sendo aplicados em pesquisa clínica, na tentativa de aumentar o conhecimento necessário para solucionar os problemas com os quais nos defrontamos na prática clínica diária conforme apontado anteriormente. No entanto, antes de passar a análise dos métodos de pesquisa clínica, devemos ressaltar que todo o conhecimento científico precisa ser analisado criticamente pelo profissional médico, que, utilizando a sua capacidade de julgamento, saberá utilizá-lo melhor em benefício dos pacientes. Nesse julgamento, a participação do paciente, como parceiro do médico em relação de confiabilidade mútua, torna-se fundamental para a tomada de decisão. A utilização de valores humanísticos: a caridade (cuidados), a compaixão, a ética, a cooperação (a não-competição) tornam-se, portanto, de grande importância para a análise crítica dos resultados dos conhecimentos científicos. Estes não podem e não devem ser encarados como definitivos ou como dogmas, visto que isto não seria científico. A ciência evolui continuamente e, nessa evolução, conceitos que pareciam ser irrefutáveis são constantemente modificados para novos conceitos que parecem funcionar melhor para explicar o nosso mundo complexo. Portanto, não basta conhecer as últimas ou as mais modernas evidências científicas, é necessário saber utilizá-las através do julgamento clínico, em benefício do paciente e da sociedade. Existem evidências de que os médicos não apenas avaliam ou observam sintomas e sinais, os médicos os interpretam, integrando os critérios diagnósticos formais da hipótese diagnóstica (os casos típicos descritos nos livros) com as características específicas do caso e com a sua experiência profissional acumulada e o conhecimento construído com os casos vivenciados na sua prática.

Os seguintes métodos têm sido utilizados para construir o nosso conhecimento científico atual sobre hipertensão arterial. Cada um deles serve, ou é mais informativo, para esclarecer determinados aspectos do problema. Assim temos: *estudos de séries de casos*, *inquéritos populacionais* com diversos métodos de amostragem da população a ser conhecida, os *estudos de coorte* e de *casos e controles*, os estudos denominados de *ensaios clínicos* e as *metanálises e análises sistemáticas*, ou seja, a análise conjunta dos resultados dos ensaios clínicos ou mesmo de estudos de casos e controles ou até de série de casos e ainda os estudos laboratoriais, bioquímicos, genéticos etc.

Procura-se em geral hierarquizar o “valor científico” de cada um desses tipos de estudo. Essa hierarquização cria, em nossa opinião, uma falsa pirâmide. Colocam-se, no topo da pirâmide, os ensaios clínicos ou o conjunto destes, as metanálises e revisões sistemáticas, indicando serem esses os tipos de estudo que carregam o maior “valor científico”, ou seja, nos trazem a melhor evidência científica. Os *estudos de casos* são colocados mais na base da pirâmide, ou seja, indicando ser esse tipo de estudo o que carrega a menor evidência científica e sujeito ao maior número de erros metodológicos. Melhor do que atribuir um falso valor hierárquico é conhecermos cada tipo de estudo e por que cada um deles responde a diferentes perguntas clínicas. Portanto as diferentes estratégias e métodos para desvendar a verdade devem ser comparados sem hierarquizá-las, e sim as entendendo como diferentes modos de olhar e interpretar o nosso mundo complexo e que cada um pode ter o seu valor, desde que possamos compreender as suas limitações e vantagens. Cada uma tem, portanto, o seu valor científico. Servem para ampliar nosso conhecimento em diferentes direções e respondem a diferentes

perguntas clínicas como veremos a seguir. O conhecimento científico nasce da observação da realidade. Para essa observação, lançamos mão de várias estratégias e, para cada uma delas, vários métodos. Com bases nesses resultados observacionais tentamos prever o que acontecerá em face de uma situação similar. Se o modelo adotado funcionar, ou seja, nos auxiliar na solução de nossos problemas, o conhecimento parece ter identificado a realidade ou pelo menos nos permite funcionar melhor dentro dela.

Conhecer o método científico é de importância capital para o clínico, mas tão fundamental quanto este é o julgamento clínico. É através deste que o clínico:

- Analisa criticamente a informação científica: clínica, biológica, epidemiológica, social, ecológica.
- Compara a informação científica com a sua experiência clínica construída através da observação criteriosa e arguta dos pacientes de sua prática e do ambiente no qual pratica.
- Transforma a informação científica em uma resposta ao seu problema clínico.
- Avalia as necessidades, valores culturais e pessoais do seu paciente.
- Avalia os valores éticos e sociais.
- Aplica as evidências científicas construídas em situações diversas de prática, incluindo a sua própria, nos cuidados aos seus pacientes, isto é, toma decisões com base em incertezas e levando em consideração as perspectivas do seu paciente e os valores éticos, sociais, econômicos e culturais.
- Avalia os resultados da sua decisão.

Não pretendemos analisar ou descrever todos os problemas metodológicos existentes na montagem e na execução de cada um dos tipos de estudos que se utiliza na pesquisa clínica, mas sim analisar criticamente os problemas existentes na interpretação de seus resultados e na aplicação destes à prática clínica.

Os métodos de pesquisa clínica

Relato de casos e série de casos

O estudo de caso ou de série de casos clínicos é um método tradicional utilizado na pesquisa clínica e tem o seu próprio e importante papel no desenvolvimento do conhecimento científico. O método clínico é um ato interpretativo que se baseia nas habilidades de comunicação com o paciente e seus familiares e de integração e interpretação das diversas bases de dados nas quais busca informações adicionais (dados epidemiológicos, dados de anamnese e exame físico já existentes, dados das performances dos exames complementares e dados dos resultados das intervenções existentes). O clínico, na realidade, constrói o seu conhecimento tendo a análise de caso(s) clínico(s) como uma das bases do seu desenvolvimento.

Nos últimos anos, parece ter ocorrido uma desvalorização do caso clínico como fonte de conhecimento, e as revistas médicas publicam cada vez menos estudos de série de casos. Esses estudos, no entanto, são de grande valor nas seguintes situações⁹:

- No reconhecimento e na descrição de novas doenças – nessa situação nos parece ser insubstituível, pois só a observação, a análise e a interpretação dos dados do paciente podem levar à descoberta do que não conhecemos.
- Na detecção dos casos iniciais de uma epidemia.
- Na descrição de efeitos colaterais de drogas (maléficos ou benéficos).
- No estudo dos mecanismos de doenças.
- No estudo de populações isoladas.
- No reconhecimento de manifestações raras de doenças.
- Na educação médica e na auditoria médica.

A epidemia de dengue por que passamos atualmente é um exemplo claro do valor do caso clínico para a primeira e segunda situações descritas acima. Se não tivéssemos clínicos argutos que descrevessem os primeiros casos de uma doença já conhecida, mas que não ocorria em nosso meio e, portanto, não fazia parte da prática clínica habitual, sendo por isso pouco conhecida, as medidas de controle da epidemia seriam retardadas ou não seriam tomadas. Se os casos vierem a apresentar manifestações clínicas desconhecidas da doença, só a observação de casos poderá identificá-las.

A descrição da SIDA e da legionelose são exemplos da primeira situação. A descoberta do efeito colateral do sildenafil¹⁰, droga desenvolvida como anti-hipertensiva e cuja maior aplicação clínica foi descoberta pela descrição de casos que apresentavam um efeito colateral inesperado que acabou sendo de valor no tratamento da impotência sexual. A ocorrência de valvulopatia mitral indistinguível da lesão valvular produzida por ergotamina ou por carcinóide em 24 pacientes que faziam uso de fenfluramina-fentermina (agentes utilizados no tratamento da obesidade desde 1959 e 1973, respectivamente, e que interferem na cinética da serotonina), por mais de 6 meses, foi detectada nesta série de casos publicada em 1997¹¹. Isso levou à suspensão do uso dessas drogas no mesmo ano pela Food and Drug Administration. A cegueira por neurite óptica com o uso do practolol (betabloqueador retirado do mercado), a tosse como efeito colateral dos inibidores da ECA e a rabdomiólise como efeito das estatinas hipolipemiantes (especialmente a cerivastatina, já retirada do mercado) são outros exemplos do valor dos relatos de casos na avaliação dos efeitos colaterais de drogas, principalmente dos efeitos em longo prazo, visto serem os ensaios clínicos em geral insuficientes para

avaliar esses efeitos por cobrirem períodos de tempo em geral inferiores a cinco anos de uso. As drogas utilizadas no tratamento da hipertensão arterial prolongam-se por dez ou mais anos e só a observação constante dos casos pode detectar esses efeitos de longo prazo.

O desenvolvimento da genética tem sido possível graças aos estudos de casos em famílias que possibilitam a descoberta dos genes associados às doenças familiares. A hipertensão arterial, doença com forte componente familiar, mas que é um exemplo da complexa rede causal de interação genes-meio ambiente, pode ser mais bem entendida se utilizarmos a descrição de casos familiares na busca dos diversos genes que certamente estão envolvidos na elevação da pressão arterial e o estudo de séries de casos em ambientes diversos que possibilitam o conhecimento dos fatores ambientais envolvidos na elevação da pressão arterial.

A aplicação de novas técnicas de imagem encontra nos casos clínicos uma forte estratégia de pesquisa, visto que podemos estudar, por exemplo, o funcionamento cerebral de casos selecionados no momento de uma determinada manifestação clínica (alucinação, por exemplo) para entendermos melhor o mecanismo da doença ou da manifestação clínica.

Os estudos de populações isolados, por vezes, não podem ser realizados com métodos de amostragem randômica da população, seja por desconhecermos o universo amostral (como no caso de populações indígenas), seja por dificuldades de acessar o universo amostral, como no caso de populações de países com grande extensão territorial ou de definir o universo devido ao grande número de fatores ou de variáveis envolvidas, como no caso de trabalhadores de uma empresa, expostos a diversos fatores ambientais que podem influenciar nos resultados. Nesses casos, o estudo de série de

casos bem definidos e sua comparação com outras séries de casos podem trazer novos conhecimentos. Tomemos como exemplo o estudo dos índios ianomâmis no Brasil que representaram uma série de casos definidos pela sua etnia e pela acessibilidade às tribos. Neles não se detectou um único caso de hipertensão arterial em todos os índios examinados¹², e o estudo da relação entre a ingestão de sal e a pressão arterial destes índios, comparados com séries de casos de outras populações de outras etnias e localizações geográficas, permitiu estabelecer a relação positiva entre ingestão de sal e nível de pressão arterial^{13,14}. A comparação entre a prevalência de pressão arterial entre os índios ianomâmis (0%), os índios terenas (7%) e populações de cidades (38%)^{15,16} evidencia a clara influência de fatores ambientais e de estilo de vida na pressão arterial e indica a necessidade de identificar esses fatores ambientais com outras estratégias de pesquisa, como os estudos de coorte, que permitam definir melhor essas relações causais em hipertensão arterial.

O estudo de casos na educação médica é tradicional, desde as sessões anatomoclínicas, que possibilitaram grande avanço do conhecimento médico, até às mais modernas técnicas de ensino com base em problemas.

Na auditoria médica o estudo de casos permite importantes análises éticas e de aplicação do conhecimento científico nos cuidados aos pacientes.

A “marca” do caso clínico é o reconhecimento do inesperado e, portanto, representa o início da descoberta. A observação é uma das bases da descoberta científica através do raciocínio indutivo. Um caso clínico que descreva algo de novo, inesperado, leva a novas conjecturas, novas idéias e novas teorias ou descobertas, levando à montagem de estudos com outras estratégias de investigação, possibilitando o avanço do conhecimento.

Devemos chamar a atenção para o fato de que se pode também montar metanálises ou revisões sistemáticas da literatura com base em série de casos e chegar a conclusões importantes¹⁷.

Torna-se necessário, portanto, maiores investigações sobre o uso dos relatos de casos ou da série de casos na tomada de decisões clínicas, sem qualquer antagonismo ou tentativa de hierarquização entre as diversas estratégias de pesquisa. Cada uma tem o seu lugar, suas vantagens e desvantagens. O conhecimento científico evolui ao olharmos a realidade de diversas maneiras e julgarmos os resultados observados. Como todos os métodos, o relato de caso ou série de casos deve seguir uma estrutura própria explicitando o valor do caso para a prática clínica e se representa uma nova descoberta ou se contradiz a prática vigente e quais os possíveis desdobramentos futuros da observação feita, inclusive do ponto de vista fisiológico ou fisiopatológico ou bioquímico ou genético etc.

Inquéritos epidemiológicos

Os inquéritos epidemiológicos são estudos transversais de amostras populacionais selecionadas por diversos critérios (populações geograficamente definidas ou etnicamente definidas, empregados de empresas, estudantes de determinadas escolas, populações de determinadas faixas etárias ou de determinado gênero ou profissão) e amostradas de acordo com regras estatísticas. O método de amostragem adequado permite a generalização dos resultados verificados na amostra, para toda a população selecionada. É evidente que a amostra serve para reduzir o número de casos estudado sem perdas significantes da informação desejada. Se o universo selecionado puder ser todo estudado, a informação será mais confiável do que a fornecida pela amostra. Esses estudos possibilitam conhecer a prevalência de uma

determinada doença, hipertensão arterial, por exemplo, e estabelecer associações entre diversas variáveis (socioeconômicas, ambientais, fisiológicas, antropométricas etc.), sugerindo possíveis relações causais.

O conhecimento da prevalência de uma determinada doença na população pode servir como um dos critérios utilizados para priorizar intervenções de saúde nessa população. Ele também nos auxilia no processo de decisão clínica, visto que o conhecimento das doenças comuns ou raras na população facilita a escolha das probabilidades diagnósticas ditadas pelo quadro clínico e também a indicação apropriada de exames complementares e sua interpretação. Facilita, portanto, definir a estimativa inicial da doença conforme discutido anteriormente na figura 2. A comparação da prevalência de uma determinada doença entre diversas populações pode sugerir a existência de fatores que expliquem as diferenças encontradas. Portanto, as informações provindas dos inquéritos epidemiológicos não são úteis apenas para o gerente de saúde, mas são fundamentais para a tomada de decisão clínica.

No caso da hipertensão arterial, no Brasil, esses inquéritos se iniciaram na década de 1970 e uma revisão desses estudos epidemiológicos foi publicada em 1993 e atualizada em 2001 por Lessa^{18,19}. Existem diferenças metodológicas importantes entre os estudos: critérios diagnósticos, critérios de seleção, métodos de amostragem, métodos de medida, métodos de análise dos resultados etc. Essas diferenças metodológicas certamente influenciam nas prevalências encontradas e dificultam a comparação entre os estudos. Podemos, no entanto, inferir por estes que a prevalência de hipertensão arterial em alguns centros metropolitanos brasileiros é maior do que as descritas em países desenvolvidos, pois chega a atingir mais de 30%

das populações adultas (acima de 20 anos de idade) estudadas. No Rio de Janeiro (Ilha do Governador)²⁰, Salvador, BA²¹, e em Araraquara, SP²², essa prevalência foi de respectivamente: 38%, 36% e 38%.

O estudo do Rio de Janeiro^{23,24}, realizado em mais de 7 mil crianças matriculadas em escolas classificadas por dados socioeconômicos, permitiu conhecer os percentis dos valores das pressões arteriais de crianças e sua forte associação com o peso corporal. Esses dados são fundamentais para conhecermos a evolução futura dos casos e o valor da medida da pressão arterial em crianças, se a partir de um inquérito epidemiológico inicial seguirmos essa população ao longo do tempo, transformando o estudo transversal inicial em um estudo de coorte.

Assim, Andréa Brandão²⁵ evidenciou recentemente que a os valores iniciais mais elevados da pressão arterial nestas crianças foi capaz de prever, dez anos depois, a agregação de fatores de risco cardiovascular nessas pessoas.

Estudos de coorte

Estes estudos representam um dos melhores métodos utilizados para estabelecer relações causais. A palavra "coorte" origina-se das legiões romanas. Cada coorte tinha uma determinada característica. Assim, os indivíduos que constituem uma coorte de estudo possuem determinadas características definidas pelo pesquisador, de acordo com o que se deseja estudar. Se o objetivo é conhecer quais as possíveis causas de infarto do miocárdio, a população selecionada deve ser de indivíduos que não tenham esse diagnóstico, para que possamos acompanhar evolutivamente no tempo esses indivíduos e ao final de um período preestabelecido (de acordo com o conhecimento que já se tem da doença) podermos verificar quantos desen-

volveram infarto e quantos não apresentaram esse diagnóstico e estudarmos quais as características diferentes destes dois grupos: os que desenvolveram e os que não desenvolveram a doença. É evidente que na coorte inicial e seu acompanhamento evolutivo diversas variáveis precisam ser medidas com rigor. Essas variáveis escolhidas são aquelas que queremos estudar como possíveis causas do infarto. Fica claro que outros fatores podem ter relação causal com o infarto, mas, se não os incluímos entre as variáveis a serem estudadas, não saberemos a sua influência no desfecho escolhido para estudo (no caso o infarto do miocárdio). Na área cardiovascular, o estudo de coorte mais conhecido e que mais trouxe contribuições para o conhecimento das relações causais da doença cardíaca isquêmica foi o estudo de Framingham, iniciado em 1948 e que já se estende por mais de 50 anos e produziu mais de 330 artigos²⁶. Algumas descobertas desse estudo merecem ser mencionadas:

1960 – O tabagismo aumenta a ocorrência da doença cardíaca.

1970 – A hipertensão arterial aumenta o risco de acidente vascular cerebral.

1988 – Altos níveis de colesterol HDL reduzem o risco de morte.

1990 – A homocisteína é descoberta como um possível fator de risco para doença coronariana.

1996 – Descreve-se a progressão da hipertensão arterial para a insuficiência cardíaca.

A tabela 2 mostra como expressar o grau de risco devido a um deter-

minado fator estudado pelos estudos de coorte prospectivos (com seguimento temporal).

O conhecimento dos diversos fatores de risco para as doenças coronarianas no estudo de Framingham e a quantificação deste risco permitiram a construção de escores multifatoriais, os quais expressam o prognóstico de um determinado indivíduo que não apresente doença coronariana, isto é, expressam qual a probabilidade de este indivíduo vir a apresentar um evento cardiovascular em determinado período evolutivo de tempo, de acordo com a combinação dos fatores de risco presentes.

Os estudos de coorte são, portanto, também um bom método para definir prognóstico. Deve-se ter em mente no entanto que, para isso, não basta que os pacientes tenham o mesmo diagnóstico, mas é fundamental que estejam no mesmo estágio evolutivo da doença quando o acompanhamento temporal se inicia.

Estudos de casos e controles

Os estudos de casos e controles são caracterizados pela seleção de casos com um determinado problema que se quer estudar para compará-los com um grupo-controle, que não tenha o problema em questão e que possua características como idade e sexo (por exemplo) semelhantes aos casos. Relações causais podem ser inferidas por esses estudos, mas apresentam várias possibilidades de vieses. Esse método também tem sido utilizado para definir as propriedades operacionais de testes

Tabela 2 – Estudo de coorte – risco de eventos (doença) entre os expostos e não-expostos ao fator estudado

População sem doença	Doença ocorreu	Doença não ocorreu	Total de casos
Expostos	a	b	a + b
Não-expostos	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d

Risco entre os expostos: $a / a + b$.

Risco entre os não-expostos: $c / c + d$.

Risco relativo: $a / a + b / c / c + d = ad / bc$.

diagnósticos (sensibilidade, especificidade, razão de chances) ao aplicarmos o teste em estudo nos pacientes com e sem um determinado diagnóstico definido por um padrão-ouro que servirá para avaliar a performance do teste. Definidas as propriedades operacionais do teste, experimentalmente, o nosso problema será o de aplicar esse teste em outras populações e saber interpretar os seus resultados tendo por base a estimativa pré-teste de doença e as propriedades operacionais deste. Portanto, não basta saber como o teste opera isoladamente, mas o quanto ele acrescenta de informação ao que já conhecemos com base nos dados epidemiológicos e clínicos. Além disso, precisamos saber se o teste é útil ou não em face das intervenções ou tratamentos disponíveis. A utilização adequada dos testes diagnósticos exige ainda o conhecimento da relação entre os diversos testes postos à nossa disposição para a mesma finalidade. Ou seja, se escolhemos apenas um teste ou se utilizamos os testes em série (só irão para o segundo teste os que tiveram o primeiro teste positivo) ou em paralelo (os testes são feitos concomitantemente). No primeiro caso consideramos teste positivo caso os dois testes sejam positivos (aumentamos, portanto, a especificidade e reduzimos a sensibilidade). Na segunda situação consideramos como teste positivo o resultado positivo de qualquer dos testes (aumentamos a sensibilidade e reduzimos a especificidade). Portanto, a utilização racional dos exames complementares tornou-se também uma arte, tendo por base a informação científica²⁷. A hipertensão arterial é um exemplo típico de escolha de testes. Por exemplo, para o diagnóstico de hipertensão renovascular dispomos de vários testes: urografia excretora com seqüência rápida, atividade de renina plasmática com teste de captopril, cintilografia renal acoplada ao teste de captopril, dúplex-scan de artérias renais,

angiorressonância magnética. A sensibilidade e a especificidade desses testes em vários estudos acham-se resumidas na tabela 3. Esse conhecimento é fundamental para decidir qual teste utilizar em face da estimativa inicial de probabilidade de doença em face das possíveis intervenções existentes. Testes que possuam informações similares não devem ser utilizados concomitantemente e nem em série. Escolhe-se o teste com melhor performance operacional, mais acessível ou de fácil aplicação e mais barato. Só utilizamos testes diferentes para o mesmo diagnóstico caso tragam informações complementares.

Devemos chamar a atenção para fato de que os dados de anamnese e exame físico são testes diagnósticos e precisamos construir novas informações sobre a sensibilidade e especificidade destes, comparando-os aos padrões-ouro de diagnóstico, pois exigem "apenas" a técnica médica. A tabela 4 nos fornece informações sobre os dados de exame físico no diagnóstico da

vasculopatia periférica. Com os novos métodos de análises multivariadas, construção de redes neurais etc. para avaliar a informação clínica, fica cada vez mais evidente o potente instrumental diagnóstico (anamnese e exame físico) que o médico domina. Assim, por exemplo, no diagnóstico de hipertensão renovascular o conjunto de informações clínicas nos permite definir se a probabilidade de estenose de artéria renal é baixa, média ou alta, e esta informação permite definir se precisamos de um exame não-invasivo ou partimos diretamente para o exame invasivo (arteriografia). No diagnóstico de infarto do miocárdio os dados de anamnese e exame físico têm uma sensibilidade de 94% e especificidade de 95%.

Ensaio clínico, metanálises e revisões sistemáticas

Os ensaios clínicos representam um modelo simples de estudo. Temos um

Tabela 3 – Sensibilidade e especificidade de vários testes utilizados para o diagnóstico de estenose de artéria renal

• Pielografia venosa com seqüência rápida S = 70% a 80%; E = 87% a 98%	• Dúplex-scan de artéria renal S = 88% a 99%; E = 90% a 99%
• ARP com teste do captopril S = 73% a 91%; E = 72% a 89%	• Angiografia por RNM S = 87% a 100%; E = 92% a 97%
• Cintil. renal (DTPA) c/ teste do captopril S = 91%; E = 94%.	

S = sensibilidade; E = especificidade; ARP = atividade de renina plasmática; RNM = ressonância nuclear magnética.

Tabela 4 – Sensibilidade, especificidade e razão de verossimilhança de dados de exame físico no diagnóstico de vasculopatia periférica obstrutiva

Exame físico	Sens. (%)	Espec. (%)	RV (+)	RV (-)
Pedioso anormal	63-95	73-99	3,0-44,6	0,1-0,4
Sopro femoral	20-29	95-96	4,7-5,7	0,7-0,8
Enchimento venoso prolongado	22-25	94-95	3,6-4,6	0,8
Temp. dim. unilateral	10	98	5,8	0,9
Cor anormal	24-35	84-87	1,6-2,8	0,7-0,9
Ench. cap. prolongado	25-28	84-85	1,6-1,9	0,8-0,9

Mc Gee SR, Boyko EJ. EBM. jan-feb 1999.

estado inicial, seguido de uma intervenção padronizada que produz um estado final (Figura 3).

O estado inicial dos pacientes selecionados para estudo necessita ser bem descrito através dos critérios diagnósticos ou critérios de inclusão, e os critérios de exclusão. A intervenção tem de ser padronizada, e seus resultados precisam ser medidos de modo que permitam avaliar esta intervenção. O(s) desfecho(s), isto é, o(s) estado(s) final(is), devem expressar condições clinicamente relevantes, tais como morte ou medidas que expressem qualidade de vida. Vários desenhos de estudo podem ser utilizados para o ensaio clínico, sendo o mais adequado o ensaio randomizado e cego, isto é, constrói-se um grupo-controle através da alocação randômica dos casos selecionados, para dois grupos: o que sofre a intervenção a ser estudada e o que sofre uma não-intervenção ou uma intervenção já conhecida. O estudo é, portanto, prospectivo, com seguimento no tempo, e as medidas que avaliam a intervenção têm de ser feitas de modo cego, isto é, sem que o observador (pesquisador) e o observado (paciente estudado) saibam para qual dos grupos de estudo o paciente foi alocado. Os resultados podem ser expressos de modo quantitativo, conforme as definições expressas nas tabelas 5 e 6.

A tabela 6 exprime os termos utilizados para expressar quantitativamente os resultados dos ensaios clínicos conforme exemplificado na tabela 5.

Como podemos verificar, a base para o cálculo de todas essas formas de expressar o efeito de uma intervenção é a observação da probabilidade desse evento entre os tratados e entre os controles. A expressão dos

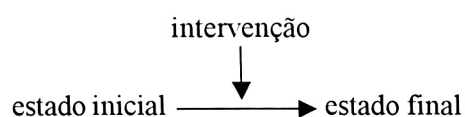


Figura 3 – Modelo de ensaio clínico.

resultados como NNT é particularmente de fácil compreensão para o clínico e para o paciente, pois expressa quantos pacientes precisam ser tratados para obter-se um determinado resultado, seja favorável (NNT) seja desfavorável, quando então nos expressaríamos como NNH, ou melhor, NND (número necessário para produzir um dano ou “harm”).

No caso da hipertensão arterial, os ensaios clínicos trouxeram importantes avanços, definindo os diuréticos e betabloqueadores como capazes de reduzir a morbimortalidade associada à hipertensão arterial desde os primeiros estudos³. Esses resultados iniciais foram depois amplamente confirmados em outros estudos e metanálise²⁸ incluindo pacientes adultos, idosos, com hipertensão sistólica isolada e com associações, como o diabetes melito.

Apesar dessas amplas evidências científicas, a venda de diuréticos e betabloqueadores reduziu, aumentando a venda de novos grupos de drogas como os bloqueadores de cálcio e os inibidores da enzima conversora de angiotensina. Os novos grupos de drogas que entram no mercado como os bloqueadores dos receptores de angiotensina II e mais recentemente os inibidores da endotelina parecem ter sempre a preferência do

receituário médico em detrimento das drogas antigas, embora plenamente demonstradas como eficazes e eficientes por inúmeras evidências científicas. Novamente o processo decisório clínico depende de fatores não-ligados às evidências científicas.

Embora os ensaios clínicos sejam a melhor forma que hoje conhecemos para definir a eficácia de tratamentos, eles apresentam problemas quando pretendemos generalizar os seus resultados para a prática clínica. Assim, por exemplo: Os critérios de seleção e de exclusão em certos estudos são tão rígidos que a população selecionada representa a minoria dos pacientes encontrados na prática clínica.

Os pacientes incluídos, portadores de uma mesma doença, podem ter diferentes prognósticos e a terapia pode ter efeitos diversos se o estado inicial do paciente diferir. Pequenas mudanças no estado inicial (pacientes com diferentes aspectos clínicos de uma mesma doença ou com diferentes associações clínicas) podem provocar grandes mudanças no estado final induzido pela intervenção. Cada participante do ensaio clínico é único e está sujeito, durante o período de observação, a diferentes experiências de vida. Por outro lado, para estudar os resultados, aplicamos ferramentas ma-

Tabela 5 – Resultados de um ensaio clínico

Intervenção	Desfecho ocorreu	Desfecho não ocorreu	Total
Tratado (experimental)	a	b	a + b
Não-tratado (controle)	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d

Tabela 6 – Termos usados em terapêutica

- **Risco relativo** = $a/a+b \div c/c+d$
- **Razão de chances (Odds Ratio)** = $(a/b) / (c/d)$
- **Redução do risco relativo (RRR)** = $[Experimental - Controle] / Controle$
- **Redução do risco absoluto (RRA)** = $[Experimental - Controle]$
- **Número necessário tratar (NNT)** = $1 / RRA$

temáticas que procuram identificar os efeitos da intervenção no conjunto de participantes (a amostra) e na população representada pela amostra. Esses resultados podem não ser generalizáveis para outros pacientes pertencentes a outras populações. Não devemos interpretar os dados estatísticos como realidade imutável ou indiscutível.

Os investigadores interferem nos resultados observados de diversas maneiras. O método procura evitar esta intervenção através do “cegamento” e outros procedimentos, mas essa é uma utopia. O observador sempre interfere no experimento. É ele quem idealiza o experimento, é ele quem o organiza e é ele quem o interpreta. Quer queiramos ou não, o observador, o cientista, é sempre parte do experimento e necessitamos levar isso em consideração.

A intervenção explora apenas uma dose ou pequenas variações de dose da droga testada e por um período de tempo finito ou restrito. A droga pode ter outros efeitos em doses diferentes da testada. Além disso, cada paciente, dependente de sua base genética, pode responder de modo diferente a uma mesma dose da droga e, portanto, alterar os resultados de grupo.

Os métodos de medidas dos efeitos do tratamento podem ser falhos e induzir a erros na interpretação dos resultados.

As diferenças “estatisticamente relevantes” entre os grupos de intervenção podem não ser “cl clinicamente relevantes”.

A frustração que os profissionais de saúde sentem quando tentam aplicar os resultados das pesquisas baseadas em evidências para a vida real ocorre quando eles abandonam a moldura interpretativa e tentam agir apenas com base nas evidências²⁹ ou, numa atitude oposta, sem base nelas. Ambas as atitudes nos parecem incorretas. Sempre necessitamos das evidências científicas e sempre devemos julgá-las ou interpretá-las com base em nossa experiência e observação criteriosa.

As metanálises e revisões sistemáticas procuram reduzir o erro de interpretação dos resultados dos ensaios clínicos isolados, ao analisar o conjunto dos ensaios publicados. No entanto, os diferentes critérios de seleção utilizados nos diferentes ensaios, pequenas variações na padronização das intervenções e nos métodos de medir ou diagnosticar os eventos finais, além da própria metodologia da metanálise, podem influenciar nos resultados. Novamente, só uma análise crítica dessas publicações pode reduzir os erros que esses tipos de investigação podem conduzir. Assim, por exemplo, Jadad et al.³⁰, em revisão sistemática de 50 metanálises ou revisões sistemáticas, encontraram graves vieses em 40 delas. Todas as 6 revisões financiadas pela indústria estavam entre estas 40. Sete das dez revisões mais rigorosas do ponto de vista metodológico eram da Cochrane Reviews. Esses

resultados apontam para sérias dificuldades em pautar as decisões clínicas nessas metanálises, se não avaliarmos criticamente e com rigor metodológico as mesmas.

Portanto, precisamos evoluir em nossos métodos científicos, guiados por estratégias que permitam um avanço planejado do conhecimento, e mesmo evoluir para novos paradigmas como os dos sistemas complexos³¹, entendendo o homem como um ser antro-po-eco-auto-organizado, isto é, autônomo-dependente em relação ao seu ecossistema. É importante portanto entender que o ser vivo é redundante, possui vários sistemas de controle para um mesmo parâmetro fisiológico essencial como a pressão arterial. O homem se auto-repara, se auto-organiza quando sofre uma lesão, desenvolve estratégias, inventa comportamentos no meio da incerteza e da aleatoriedade e está em permanente interação com o seu meio ambiente no qual vive ou troca. Precisamos sair da lógica da máquina artificial (que não se regenera): pensamento fragmentado (especializado), eficiência, predictabilidade, causalidade mecânica, que reduz a realidade ao que é quantificável. Saindo dessa lógica temos de adotar outro paradigma científico como o pensamento complexo³². O conhecimento científico ou o princípio cognitivo é essencialmente de invenção e criação, e não apenas de descoberta e dedução.

Abstract

Estratégias and clinico-epidemiologic research methods: advantages and disadvantages in arterial hypertension

In the present article we critically analyse the scientific knowledge, its strategies seeking a planned evolution of this knowledge by setting research priorities directed to population well being and its methods and techniques. The advantages and disadvantages of some of these methods and techniques are discussed appointing to the fact the each one look to reality in its proper manner and may be, thus, more appropriate to solve a characterized problem-situation.

We start by an historical analysis of the evolving knowledge in the area of anti-hypertensive drugs development and their utilization in the treatment of arterial hypertension. We show that knowledge evolves in diverse forms. We exemplify the situation of the “discovery” of the blood circulation and the subsequent technologic advancement of the arterial blood pressure measurement. We appoint to the fact that the new knowledge opens new challenges that require new approaches, new methods and techniques.

We than analyse the separation that occurred among the human activities isolating science from technology and from

art with the consequent progressive segmentation of knowledge into innumerable disciplines. We must revert this trend by “rejoining knowledge” as proposed by Edgard Morin.

We than propose some research strategies in arterial hypertension based on the health determinants and the health necessities of the population. The best strategy must be multifactorial, interdisciplinary and intersectorial in order to better understand the cardiovascular diseases and their risk factors to better act to reach better results with our interventions.

Finally we analyse the advantages and disadvantages of some research methods of clinic-epidemiologic investigation: case reports and case series, epidemiologic surveys, case-control studies, cohort studies and clinical trials.

We conclude by advocating a change in the scientific paradigm, by adopting the complex thinking proposed by Edgard Morin. We must abandon the logic of the artificial machine (that does not auto-regenerate) which is characterized by: fragmented knowledge (especialization); efficiency; predictability; mechanicist causality and reduction of reality to what is quantified. We need new research methods and technology to solve our health problems maintaining science, technology and art undisociable.

Keywords: Research methodology; Medical decision-making; Arterial hypertension.

Rev Bras Hipertens 9: 59-74, 2002

Referências

- Schwartz WB. The effect of sulfanilamide on salt and water excretion in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1949; 240: 173.
- Freis ED. Treatment of essential hypertension with chlorothiazide. *JAMA* 1958; 166: 137-41.
- VA Cooperative Study Group: Effects of treatment on morbidity of hypertension. *JAMA* 1967; 202: 1028-33.
- Passet R. Economia: da unidimensionalidade à transdisciplinaridade. Em: Morin E. *Jornadas Temáticas – A religação dos saberes. O desafio do século XXI*. Ed. Bertrand Brasil Ltda., 2001, p. 251.
- Lalande A. *Vocabulário técnico e crítico da Filosofia*. São Paulo: Ed. Martins Fontes, 1999, pp. 137-38.
- Morin E. “A religação dos saberes”. O desafio do século XXI. Ed. Bertrand Brasil Ltda., 1999.
- Harvey W. De Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus, 1628 – citado em: Rhodes P. An outline history of medicine. London: Butterworths, 1985, p. 63.
- Rhodes P. An outline history of medicine. London: Butterworths, 1985, p. 103.
- Vandenbroucke JP. In defense of case reports and case series. *Ann Intern Med* 2001; 134: 330-4.
- Jenicek M. Clinical case reporting in evidence-based medicine. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1999, p. 117.
- Connolly HM, Crary JL, Mc Goon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337: 581-8.
- Mancilha-Carvalho JJ, Souza e Silva NA, Carvalho JV, Lima JAC. Pressão arterial em seis aldeias Yanomami. *Arq Bras Cardiol* 1991; 56: 477-82.
- The INTERSALT Cooperative Research Group – INTERSALT: An international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J* 1988; 297: 319-28.
- Stamler R, Stamler J. The INTERSALT Study: Design and methods, results and implications for public health and medical care. *Heartbeat* 1994; 1: 3-4.
- Klein CH, Souza e Silva NA, Nogueira AR, Bloch KV, Campos LHS. Hipertensão arterial na Ilha do Governador, Rio de Janeiro, Brasil. II. Prevalência. *Cadernos de Saúde Pública (Reports in Public Health)* 1995; 11: 389-94.

16. Mancilha-Carvalho JJ, Souza e Silva NA, Oliveira JM, Arguelles E, Silva JAF. Pressão Arterial e Grupos Sociais. Estudo Epidemiológico. *Arq Bras Cardiol* 1983; 40: 115-20.
17. Deana DG, Dean PJ. Reversible ischemic colitis in young women. Association with oral contraceptive use. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 454-62.
18. Lessa I. Estudos brasileiros sobre a epidemiologia da hipertensão arterial: análise crítica dos estudos de prevalência. *Inf. Epidemiol SUS/ CENEPI/MS* 1993; 3: 59-75.
19. Lessa I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev Bras Hipertens* 2001; 8: 383-92.
20. Klein CH, Souza e Silva NA, Nogueira AR, Bloch KV, Campos LHS. Hipertensão Arterial na Ilha do Governador, Rio de Janeiro – Brasil. II-Prevalência”. *Cad. Saúde Pública (Reports in Public Health)* 1995; 11: 389-94.
21. Aquino E, Magalhães LB, Araújo MJ, Almeida MC, Leto JP. Hipertensão em enfermeiras. Padrão de ocorrência, diagnóstico e tratamento. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76: 197-208.
22. Lolio CA. Prevalência de Hipertensão Arterial em Araraquara. *Arq Bras Cardiol* 1990; 55: 167-73.
23. Brandão AP, Ferreira JO, Brandão AA, Pozzan R, Cerqueira RCO. Avaliação da pressão arterial em crianças e adolescentes. Estudo do Rio de Janeiro. *HiperAtivo* 1996; 3: 86-92.
24. Brandão AA, Magalhães MEC, Pozzan R, Cerqueira RCO, Brandão AP. O comportamento normal da pressão arterial em crianças e adolescentes e seus fatores determinantes. *Hipertensão* 2000; 3: 46-52.
25. Brandão AA. Estudo longitudinal de fatores de risco cardiovascular em uma população de jovens. Tese de doutorado – Faculdade de Medicina/UFRJ – 2001.
26. O Estudo de Framingham:
<http://rover.nhlbi.nih.gov/about/framingham/timeline.htm>.
27. Souza e Silva NA, Oliveira GHM, Salis LHA, Reis AFF, Nogueira, AR: O uso de métodos complementares de diagnóstico. *Rev Bras Terap Intens* 1996; 8: 136-50.
28. Collins R.: Blood pressure, anti-hypertensive drug treatment and the risks of stroke and coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272-98.
29. Asch DA. Why some health policies don't make sense at the bedside. *Ann Intern Med* 1995; 122: 846-50.
30. Jadad AR, Moher M, Browman GP, Booker L, Sigouin, C, Fuentes M, Stevens R. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. *BMJ* 2000; 320: 537-40.
31. Morin E. *La methode, tomes I, II, III et IV*. Éditions du Seuil, 1980, 1986 e 1991, 1977.
32. Morin E. *O pensar complexo*. Garamont, 1999.