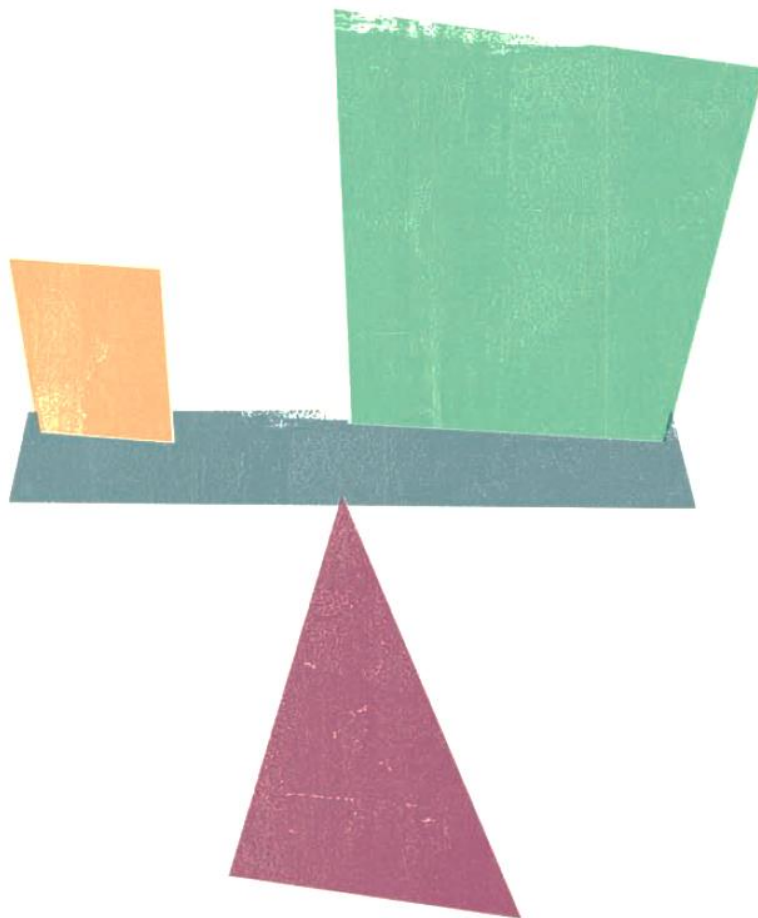


AVALIAÇÃO DE TRATAMENTOS DE SAÚDE

Melhores pesquisas para uma saúde melhor

Segunda Edição



Imogen Evans, Hazel Thornton, Ian Chalmers, Paul Glasziou

TESTING TREATMENTS

To buy the paperback edition of Testing Treatments,
please visit the Pinter & Martin website at
www.pinterandmartin.com

Enter the code TT25 at checkout
to get 25% off and free UK p&p
on all Pinter & Martin titles

TESTING TREATMENTS

BETTER RESEARCH FOR BETTER HEALTHCARE

SECOND EDITION

**Imogen Evans, Hazel Thornton,
Iain Chalmers and Paul Glasziou**

Foreword Ben Goldacre



**We dedicate this book to William Silverman (1917–2004),
who encouraged us repeatedly to challenge authority.**

Testing Treatments
Better Research for Better Healthcare

First published in 2006 by The British Library
This second edition first published 2011 by Pinter & Martin Ltd

Copyright © 2011 Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers and Paul Glasziou
Foreword © 2011 Ben Goldacre
Foreword to the first edition © 2006 Nick Ross

The authors have asserted their moral right to be identified as the authors of
this work in accordance with the Copyright, Designs and Patents Act of 1988

All rights reserved

British Library Cataloguing in Publication Data
A catalogue record for this book is available from the British Library

ISBN 978-1-905177-48-6

This book is sold subject to the condition that it shall not, by way of trade
and otherwise, be lent, resold, hired out, or otherwise circulated without the
publisher's prior consent in any form or binding or cover other than that in
which it is published and without a similar condition being imposed on the
subsequent purchaser

Printed and bound in Great Britain by TJ International Ltd., Padstow,
Cornwall

This book has been printed on paper that is sourced and harvested from
sustainable forests and is FSC accredited

Pinter & Martin Ltd
6 Effra Parade
London SW2 1PS

www.pinterandmartin.com

Testing Treatments Interactive: www.testingtreatments.org

Descrição dos capítulos

Sobre os autores

Agradecimentos

Prólogo por Ben Goldacre

Prólogo por Nick Ross

Prefácio

Introdução

Capítulo 1. Novo nem sempre é sinônimo de melhor 25

Por que motivo são necessários testes imparciais de tratamentos

Efeitos adversos imprevistos

Talidomida

Vioxx

Avandia

Válvulas cardíacas mecânicas

Bom demais para ser verdade

Herceptin

Capítulo 2. Efeitos esperados que não se concretizam 37

Recomendações sobre a posição em que os bebês dormem

Medicamentos para corrigir as anormalidades do batimento

cardíaco em pacientes experienciando ataques cardíacos

Dietilestilbestrol

Terapia de reposição hormonal (HRT)

Óleo de prímula para tratar eczemas

Capítulo 3. Mais não é significa melhor 45

Tratamentos intensivos para o câncer de mama

Cirurgia mutilante

Transplantes de medula óssea

Ousar pensar em fazer menos

Capítulo 4. Precoce não é necessariamente melhor 55

Lições do rastreamento do neuroblastoma

Pesando benefícios e prejuízos

Benefícios do rastreamento da Fenilcetonúria
Aneurisma da aorta abdominal: proceder com cuidado
Rastreamento do câncer de mama: bem estabelecido, mas continua sendo controverso
Rastreamento do câncer de próstata: prejuízos claros com benefícios nulos
Rastreamento do câncer de pulmão: precoce, mas não o suficiente?

Testes genéticos: por vezes úteis, frequentemente duvidosos

O que o rastreamento pretende alcançar e por que motivo a evidência importa

Alguém é normal?
Tomografia computadorizada do corpo inteiro

Encontrar um equilíbrio

Capítulo 5. Como lidar com a incerteza relativa aos efeitos dos tratamentos 74

Efeitos significantes dos tratamentos: raros e reconhecíveis desde cedo

Tratamento por laser de manchas do rosto
Imatinib para tratar a leucemia mieloide crônica
"Beijo de mãe"
Um novo tratamento para tratar marcas de nascença de morango

Efeitos moderados dos tratamentos: comuns e não tão óbvios

Quando os médicos não estão de acordo

Caféina para tratar problemas respiratórios em bebês prematuros
Antibióticos em partos prematuros
Câncer de mama

Como abordar incertezas referentes aos efeitos dos tratamentos

Como fornecer tratamento em um experimento imparcial

Capítulo 6. Testes imparciais de tratamentos..... 88

Por que são necessários os testes imparciais de tratamentos?

Natureza, a cura
Os efeitos benéficos do otimismo e do pensamento ilusório
A necessidade de ir além das impressões
Então, o que são testes imparciais?

Comparando semelhante a semelhante

As comparações são vitais

Tratamentos com efeitos significantes

Tratamentos com efeitos moderados, embora importantes

– Comparando pacientes que receberam tratamentos atuais com pacientes aparentemente semelhantes que receberam outros tratamentos no passado para a mesma doença

– Comparando grupos de pacientes supostamente semelhantes que por acaso receberam tratamentos diferentes no mesmo período de tempo

– Livre de viés, prospectivo com tratamentos diferentes

– Formas de usar o sigilo da alocação (randomização) em comparações de tratamentos

– Acompanhamento em comparações de tratamentos

– Lidando com perdas de pessoas nos tratamentos alocados

– Ajudando pessoas a cumprirem os tratamentos

Interpretação imparcial dos resultados dos tratamentos

Gerando e investigando indícios dos efeitos adversos imprevistos dos tratamentos

– Gerando indícios sobre efeitos imprevistos dos tratamentos

– Investigando indícios sobre efeitos imprevistos dos tratamentos

Capítulo 7. Considerações sobre o efeito do acaso 109

O efeito do acaso e "a lei dos números grandes"

Avaliação do possível papel do acaso em testes imparciais

O que significa uma "diferença significativa" entre tratamentos?

Como obter números de pessoas suficientemente grandes em testes imparciais de tratamentos

Capítulo 8. Avaliação de todas as evidências relevantes e confiáveis 116

Será que um só estudo é suficiente?

Revisões sistemáticas de todas as evidências relevantes e confiáveis

Redução de vieses em revisões sistemáticas

Identificação de todas as evidências relevantes para revisões sistemáticas

Redução do efeito do acaso em revisões sistemáticas

Reconhecimento de conflito de interesse e da manipulação em revisões sistemáticas

O que pode acontecer se todas as evidências relevantes e confiáveis não forem avaliadas?

Prejuízos evitáveis para os pacientes

Prejuízos evitáveis para pessoas participando de pesquisas

Recursos desperdiçados nos cuidados de saúde e nas pesquisas

Relatórios de novas pesquisas devem começar e terminar com

revisões sistemáticas

Capítulo 9. Regulação dos testes imparciais de tratamentos: ajuda ou obstáculo? 129

Os sistemas regulatórios para testar tratamentos fazem a coisa certa?
Informação e consentimento
O que os sistemas regulatórios não fazem

Capítulo 10. Pesquisa: boa, má e desnecessária 138

Boa pesquisa

AVC
Pré-eclâmpsia em mulheres grávidas
Infecção HIV em crianças

Pesquisa má

Transtornos psiquiátricos
Analgesia epidural para mulheres em trabalho de parto

Pesquisa desnecessária

Desconforto respiratório em bebês prematuros
AVC
Aprotinina: efeito em hemorragias durante e após cirurgias

Prioridades da pesquisa distorcida

Perguntas que são importantes para os pacientes
Quem decide o que é estudado?

Capítulo 11. Fazer com que a pesquisa certa se realize é responsabilidade de todos 155

Como podem os pacientes e o público ajudarem a melhorar as pesquisas?
Envolvimento dos pacientes nas pesquisas
Como os pacientes podem colocar em risco os testes imparciais de tratamentos
Organizações de pacientes: vozes independentes ou não?
Conexão entre pacientes e pesquisadores

O trabalho em colaboração prevê boas coisas para o futuro

Capítulo 12. Então o que torna a saúde melhor? 168

O que pode parecer ideias neste livro para você?
Tomada de decisão compartilhada: uma consulta para uma condição comum
Perguntas sobre como traduzir a evidência da pesquisa na prática

Onde vamos chegar a partir daqui?

Declaração de Salzburgo sobre a tomada de decisão compartilhada

Capítulo 13. Pesquisar pelas razões certas: plano para um futuro melhor	185
--	------------

Referências

Recursos adicionais

Lista de vinhetas

Pontos principais

Sobre os autores

Imogen Evans palestrante e professor de medicina no Canadá e no Reino Unido antes de se tornar jornalista médico na *The Lancet*. De 1996-2005 trabalhou para o Conselho de Pesquisa Médica, ultimamente na ética em pesquisa, e representa o governo do Reino Unido no Conselho do Comitê de Ética Biomédica Europa.

Hazel Thornton, depois de submetida a mamografia de rotina, foi convidado a participar de um ensaio clínico, mas informação inadequada levou à sua recusa. No entanto, também a incentivou a advogar para o envolvimento público na investigação para alcançar resultados relevantes para os pacientes. Ela tem escrito e falado muito sobre este tópico.

Iain Chalmers praticou medicina no Reino Unido e na Palestina antes de se tornar pesquisador de serviços de saúde e diretor da *Perinatal Epidemiology Unit* e, em seguida, diretor do Centro Cochrane do Reino Unido. Desde 2003, ele coordena a James Lind Iniciativa, promovendo estudos controlados para melhores cuidados de saúde, particularmente através de uma maior participação do público.

Paul Glasziou é ao mesmo tempo pesquisador e médico clínico geral em tempo parcial. Como consequência de observar a diferença entre estes, ele tem focado seu trabalho em identificar e remover as barreiras para o uso de pesquisa de alta qualidade no dia-a-dia da prática clínica. Ele foi editor do periódico do BMJ Evidence-Based Medicine, e Diretor do Centre for Evidence-Based Medicine em Oxford 2003-2010. Ele é o autor de vários outros livros relacionados com a prática baseada em evidências. Atualmente, ele é membro do Conselho Nacional de Pesquisa Médica da Austrália e professor na Bond University desde Julho de 2010.

Agradecimentos

Agradecemos às seguintes pessoas por seus valiosos comentários e por outros contributos que nos ajudaram a desenvolver a segunda edição de *Avaliação de tratamentos de saúde*:

Claire Allen, Doug Altman, Patricia Atkinson, Alexandra Barratt, Paul Barrow, Ben Bauer, Michael Baum, Sarah Boseley, Joan Box, Anne Brice, Rebecca Brice, Amanda Burls, Hamish Chalmers, Jan Chalmers, Yao-long Chen, Olivia Clarke, Catrin Comeau, Rhiannon Comeau, Katherine Cowan, John Critchlow, Sally Crowe, Philipp Dahm, Chris Del Mar, Jenny Doust, Mary Dixon-Woods, Ben Djulbegovic, Iain Donaldson, George Ebers, Diana Elbourne, Murray Enkin, Chrissy Erueti, Curt Furberg, Mark Fenton, Lester Firkins, Peter Gøtzsche, Muir Gray, Sally Green, Susan Green, Ben Goldacre, Metin Gülmezoğlu, Andrew Herxheimer, Jini Hetherington, Julian Higgins, Jenny Hirst, Jeremy Howick, Les Irwig, Ray Jobling, Bethan Jones, Karsten Juhl Jørgensen, Bridget Kenner, Gill Lever, Alessandro Liberati, Howard Mann, Tom Marshall, Robert Matthews, Margaret McCartney, Dominic McDonald Scott Metcalfe, Iain Milne, Martin McKee, Sarah Moore, Daniel Nicolae, Andy Oxman, Kay Pattison, Angela Raffle, June Raine, Jake Ranson, James Read, Kiley Richmond, Ian Roberts, Nick Ross, Peter Rothwell, Karen Sandler, Emily Savage-Smith, Marion Savage-Smith, John Scadding, Lisa Schwartz, Haleema Shakur, Ruth Silverman, Ann Southwell, Pete Spain, Mark Starr, Melissa Sweet, Tilli Tansey, Tom Treasure, Ulrich Tröhler, Liz Trotman, Liz Wager, Renee Watson, James Watt, Hywel Williams, Norman Williams, Steven Woloshin, Eleanor Woods e Ke-hu Yang.

Iain Chalmers e Paul Glasziou agradecem o apoio do National Institute for Health Research (Reino Unido). Paul Glasziou também agradece ao National Health and Medical Research Council (Austrália).

Prólogo por Ben Goldacre

A medicina não deveria ser sobre autoridade, a pergunta mais importante que alguém pode fazer sobre qualquer afirmação é simples: “como você sabe”? Este site é sobre a resposta a essa pergunta.

Tem ocorrido uma grande mudança na forma como as pessoas que trabalham na medicina se relacionam com os pacientes. Em um passado não tão distante, “treinamento de habilidades de comunicação”, tal como era, consistia em como não dizer a seu paciente que estava morrendo de câncer. Hoje nós ensinamos os estudantes - e isto é uma citação direta de encartes – “como trabalhar em colaboração com o paciente em direção a um resultado ótimo de saúde”. Hoje, se o desejarem, na melhor das hipóteses, os pacientes estão envolvidos na discussão e escolhem os seus próprios tratamentos.

Para que isso aconteça, é fundamental que todos entendam como podemos saber se um tratamento funciona, como podemos saber se ele causa danos, e como podemos pesar os benefícios e os danos para determinar o risco. Infelizmente os médicos podem ficar aquém disso, tanto quanto qualquer outra pessoa. Mais ainda, há um vasto exército lá fora, na fila para nos enganar. Em primeiro lugar nesta galeria de vilões, podemos enganar a nós mesmos. A maioria das doenças têm uma história natural, ficando melhor e pior em ciclos, ou ao acaso: por isso, qualquer coisa que você faça, se você agir quando os sintomas estão na fase pior, pode fazer um tratamento parecer eficaz, porque você iria melhorar de qualquer maneira.

O efeito placebo, da mesma forma, pode nos enganar: as pessoas realmente podem ficar melhores, em alguns casos, simplesmente por tomar uma pílula sem ingredientes ativos, e crendo que o tratamento é efetivo. Como Robert M Pirsig disse, em *Zen e a Arte da Manutenção de Motocicletas*: “o verdadeiro propósito do método científico é certificar a natureza de não ser enganado, de pensar que você sabe algo que você realmente não sabe”.

Mas depois há as pessoas que etiquetam estudos científicos. Se há uma mensagem fundamental neste livro - e é uma frase que eu emprestei e utilizei infinitamente em mim - é o conceito de um “teste imparcial”. Nem todas as pesquisas nascem iguais, porque há tantas maneiras de uma pesquisa científica ser tendenciosa, e erroneamente dar a alguém, de algum lugar a resposta “certa”.

Às vezes, as evidências podem ser distorcidas por distração, ou o mais puro dos motivos (para todos os motivos elas importam). Médicos, pacientes, professores, enfermeiros, terapeutas

ocupacionais e os gestores podem tornar-se cegos com a ideia de que um verdadeiro tratamento, em que investiram tanta energia pessoal, é ouro.

Às vezes, as evidências podem ser distorcidas por outras razões. Seria errado cair nas teorias da conspiração sobre a indústria farmacêutica: elas trouxeram enormes avanços que salvam vidas. Mas há muito dinheiro em jogo em algumas pesquisas, e por razões que você verá neste livro, 90% das pesquisas são conduzidas por essa indústria. Isso pode ser um problema, quando os estudos financiados pela indústria farmacêutica são quatro vezes mais propensos a ter um resultado positivo para a droga do patrocinador do que pesquisas financiadas de forma independente. Para que um medicamento chegue até o mercado ele custa até US\$ 800 milhões: a maioria é gasto antes que a droga chegue ao mercado, e se o medicamento acaba não sendo bom, o dinheiro já foi gasto. Quando as apostas são altas, por vezes, os ideais de um teste imparcial podem falhar.

Da mesma forma, a maneira que a evidência é comunicada pode ser distorcida e enganosa. Às vezes isso pode ser na apresentação de fatos e números, contando apenas parte da história, encobrindo falhas, e “ficando o filé” a evidência científica que mostra um tratamento em um aspecto particular. Mas na cultura popular, pode haver processos mais interessantes no jogo. Temos um desejo compreensível de curas milagrosas, embora pesquisas sejam frequentemente modestas sobre melhorias, risco e tomadas de decisões. Nos meios de comunicação, muitas vezes isso pode ser deixado de lado em uma enxurrada de palavras como “cura”, “milagre”, “esperança”, “descoberta” e “vítima”.

Nessa altura, em que tantos são tão interessados em assumir o controle de suas próprias vidas, e envolver-se em decisões sobre a sua própria saúde, é triste ver tanta informação distorcida, uma vez que isso pode ser desestimulante. Às vezes, essas distorções ficam ao redor de uma droga específica: a apresentação na mídia do Reino Unido do Herceptin como uma cura milagrosa para o câncer de mama seja, talvez, o exemplo recente mais convincente.

Às vezes, porém, na promoção de seus próprios tratamentos, e desafiando as evidências contra eles, os fanáticos e os seus amigos na mídia podem causar danos ainda maiores, minando ativamente muito a compreensão do público de como podemos saber se algo é bom ou ruim para nós.

Pílulas Homeopáticas de açúcar não são melhores do que pílulas fictícias de açúcar quando comparadas por testes imparciais. Mas quando confrontados com esta evidência, homeopatas argumentam que há algo de errado com toda a noção de fazer uma pesquisa, que existe alguma razão complexa por suas pílulas, exclusivamente entre pílulas, não serem testadas. Os políticos, quando confrontados com a evidência de que seu programa de ensino

para prevenir a gravidez na adolescência falhou, pode cair no mesmo tipo de defesa especial. Na realidade, este livro irá mostrar que qualquer alegação feita sobre uma intervenção tendo um efeito pode ser submetido a um teste imparcial e transparente.

Às vezes, essas distorções podem ir ainda mais a fundo e minar a compreensão do público. Uma “revisão sistemática” recente de todas as evidências imparciais e livre de vieses mostraram que não há evidências de que tomar pílulas de vitaminas antioxidantes podem prolongar a vida (na verdade, elas podem reduzi-la). Com este tipo de resumo – é muito bem explicado neste site - regras claras devem seguidas, indicando onde procurar evidências, que evidências podem ser incluídas, e como a sua qualidade deve ser avaliada. Mas, quando as revisões sistemáticas produzem resultados que desafiam as afirmações sobre pílulas antioxidantes de empresas, jornais e revistas ficam repletos de falsas críticas, argumentando que os estudos individuais para a revisão sistemática foram seletivamente excluídos “ficando só o filé”, por razões de lealdade política ou corrupção franca, a evidência favorável foi deliberadamente ignorada, e assim por diante. Isso é lamentável. A noção de revisão sistemática - olhar para a totalidade da evidência - é tranquilamente uma das inovações mais importantes na medicina nos últimos 30 anos. Ao defender seu pequeno canto do negócio de varejo, minando o acesso do público a essas ideias, os jornalistas e as indústrias farmacêuticas podem nos fazer um grande desserviço.

E esse é o desgaste. Há muitas razões para usar este site. No nível mais simples, ele irá ajudá-lo a tomar suas próprias decisões sobre sua saúde de forma muito mais informada. Se você trabalha na Saúde, os capítulos que se seguem, provavelmente ficarão de cabeça e ombros acima de qualquer ensinamento que você teve em saúde baseada em evidências. Ao nível da população, se mais pessoas entenderem como fazer comparações imparciais, e ver se uma intervenção é melhor que outra, então, como argumentam os autores, em vez de, por vezes, temer pesquisa, o público pode fazer campanha ativamente para se envolver mais na redução das incertezas sobre tratamentos que são importantes para eles.

Mas há uma última razão para ler este livro, para aprender os truques do nosso comércio, e que a razão não tem nada a ver com praticidade: o fato é, este material é interessante, bonito e inteligente. E neste livro, é explicado melhor do que em qualquer outro lugar que eu já vi, por causa da experiência, conhecimento e empatia das pessoas que o escreveram.

Avaliação de tratamentos de saúde traz um foco humano às questões do mundo real. Medicina é sobre o sofrimento humano e a morte, mas também a fragilidade humana em tomadas de decisão e pesquisas: e isso é capturado aqui, as histórias pessoais e as dúvidas dos investigadores, as suas motivações, preocupações e suas mudanças de opinião. É raro este lado

da ciência ser acessível ao público, e os autores mover-se livremente, de ótimos trabalhos acadêmicos para os cantos mais efêmeros da literatura médica, encontrar pérolas de descuido dos tópicos de discussão sob trabalhos acadêmicos, comentários, autobiografias e casualidades.

Este livro deve estar em todas as escolas, em cada sala de espera médica. Até então, ele está em suas mãos. Leia.

Prólogo por Nick Ross

Este livro é bom para a nossa saúde. Ele brilha a luz sobre os mistérios de como as decisões de vida e morte são feitas. Ele mostra como esses julgamentos são muitas vezes falhos e define um desafio para os médicos de todo o mundo para consertar seus caminhos.

No entanto, ele faz isso sem sustos desnecessários, e que calorosamente admira muito do que a medicina moderna tem conseguido. Suas ambições são sempre para melhorar a prática médica, e não menosprezá-la.

Minha própria primeira visão sobre o desleixo em Medicina veio na década de 1980, quando fui convidado para ser membro leigo de um painel de consenso criado para julgar as melhores práticas no tratamento de câncer de mama. Fiquei chocado (e você vai ficar também quando ler mais sobre este assunto no Capítulo 2 [agora Capítulo 3]). Buscamos evidências dos principais pesquisadores e clínicos e descobrimos que alguns dos mais eminentes consultores trabalhavam com “achismo” ou preconceções de que a chance de sobrevivência da mulher, e de ser desfigurada cirurgicamente, muito dependia de quem a tratava e quais preconceções eram utilizadas. Um cirurgião indicava mutilação heróica, outro preferia remoção de nódulo simples, um terceiro optou por radioterapia agressiva, e assim por diante. Era como se a avaliação científica nunca tivesse passado por eles.

Na verdade, muitas vezes passaram, e para muitos médicos ainda passam. Embora as coisas tenham melhorado, muitos médicos talentosos, sinceros e habilidosos são surpreendentemente ignorantes sobre o que constitui uma boa evidência científica. Eles fazem o que fazem porque é isso que eles foram ensinados no curso de medicina, ou porque é o que outros médicos fazem, ou porque, em sua experiência funciona. Mas a experiência pessoal, embora sedutora, muitas vezes é terrivelmente equivocada - como este livro mostra, com clareza brutal.

Alguns médicos dizem ser ingênuos para aplicar o rigor científico no tratamento de pacientes individuais. Medicina, eles afirmam, é uma ciência e uma arte. Mas, pelo mais nobre que pareça, é uma contradição de termos. Claro que o conhecimento médico é finito e como qualquer indivíduo, as complexidades são quase infinitas, por isso há sempre um elemento de incerteza. Na prática, um bom remédio rotineiramente requer um bom trabalho de adivinhação. Mas, muitas vezes, no passado, médicos confundiram a distinção entre adivinhação e uma boa evidência. Às vezes eles até proclamam certeza quando há realmente dúvida considerável. Eles evitam dados confiáveis, porque não tem certeza de como avaliá-los.

Este livro explica a diferença entre a experiência pessoal e mais complexa, mas as melhores formas de distinguir o que funciona do que não funciona e o que é seguro do que não é. Na medida em que pode, ele evita termos técnicos, e promove expressões em inglês simples, como “testes parciais”. Ele adverte que a ciência, como tudo sobre humanos, é propenso a erros e vieses (por meio de erros, vaidade ou - especialmente financeiras na medicina - as demandas de comércio), mas ele nos lembra que, mesmo assim, é a abordagem metódica da ciência que criou quase todos os avanços mais notáveis no conhecimento humano. Os médicos (e as mídias, como eu) devem parar de desacreditar na investigação clínica como "experimentação em cobaias humanas", ao contrário, há um imperativo moral para todos os profissionais promoverem testes imparciais para os seus pacientes e para os pacientes participantes.

Este é um livro importante para quem se preocupa com a própria saúde ou a de sua família, ou a política de saúde. Os doentes são muitas vezes vistos como destinatários dos cuidados de saúde, ao invés de participantes. A tarefa à frente é tanto para nós, o público leigo, em cujo nome a Medicina é praticada e de cuja bolsa os médicos são pagos, bem como pesquisadores. Se somos consumidores passivos de Medicina, nunca vamos elevar os padrões. Se preferir respostas simplistas teremos pseudociência. Se não promovermos rigorosas avaliações de tratamentos de saúde teremos tratamentos inúteis e perigosos, juntamente com o material que realmente funciona.

Este livro contém um manifesto para melhorar as coisas, e os pacientes estão em seu coração. Mas é um livro importante para médicos, estudantes de medicina, e pesquisadores também - todos se beneficiariam com as suas lições. Em um mundo ideal, seria leitura obrigatória para todo jornalista e disponível para todos os pacientes, porque se os médicos são insuficientes para ponderar evidências científicas, em geral, nós, cuja mortalidade o depende disso, somos os afetados.

Uma coisa eu prometo: se este assunto de avaliação de tratamentos de saúde é novo para você, uma vez que você ler este livro, você nunca mais vai se sentir bem sobre o conselho do seu médico novamente.

Prefácio

A primeira edição de *Avaliação de tratamentos de saúde*, publicada em 2006, foi inspirada por uma pergunta: "Como fazer para garantir que a pesquisa de tratamentos médicos atenda da melhor maneira as necessidades dos pacientes?" De acordo com a nossa experiência coletiva – coletiva nesse ponto significando Imogen Evans, médica e antiga pesquisadora e jornalista; Hazel Thornton, paciente leiga e defensora da qualidade na pesquisa e nos cuidados de saúde; e Iain Chalmers, pesquisador de serviços de saúde – a pesquisa muitas vezes não abordava esta questão vital. Além do mais, sabíamos perfeitamente que vários tratamentos médicos, novos e antigos, não se baseavam em evidência sólida. Então, decidimos redigir um livro para promover uma avaliação pública mais crítica dos efeitos dos tratamentos incentivando o diálogo paciente-profissional.

Fomos encorajados pelo nível de interesse mostrado no *Avaliação de tratamentos de saúde* – na impressão original da *British Library* e quando disponibilizamos o livro gratuitamente on-line em www.jameslindlibrary.org – e por ele ter atraído a atenção de leitores leigos e profissionais. A primeira edição de *Avaliação de tratamentos de saúde* tem sido usada como um instrumento de ensino em muitos países. Existem várias traduções completas disponíveis para baixar gratuitamente a partir de www.testingtreatments.org.

Desde o começo, sempre pensamos no *Avaliação de tratamentos de saúde* como um trabalho em andamento; haverá quase sempre incertezas sobre os efeitos dos tratamentos, quer sejam novos ou antigos, e por isso também haverá sempre a necessidade de testar adequadamente todos os tratamentos. Para fazer isso é essencial visitar e revisitar as evidências; revisar as evidências existentes de modo crítico e sistematicamente antes de embarcar em novas pesquisas, e do mesmo modo, interpretar os novos resultados à luz de revisões sistemáticas atualizadas.

Embarcando na segunda edição de *Avaliação de tratamentos de saúde*, nós os três passamos a ser quatro, com a adição de Paul Glasziou, médico, clínica geral e pesquisador que tem o compromisso de levar em consideração a evidência de pesquisa de alta qualidade na prática clínica cotidiana. Temos um novo editor: Pinter & Martin, que reimprimiu a primeira edição em 2010. O novo texto está disponível gratuitamente on-line, como antes.

Embora a nossa premissa básica seja a mesma, o texto original tem sido extensivamente revisado e atualizado. Por exemplo, expandimos a cobertura dos benefícios e prejuízos do rastreamento em um capítulo separado (Capítulo 4) designado *Precoce não é necessariamente*

melhor. E em *Regulação dos testes de tratamentos: ajuda ou obstáculo?* (Capítulo 9) descrevemos como a pesquisa pode tornar-se alvo de demasiadas políticas em detrimento dos pacientes. No penúltimo capítulo (Capítulo 12) perguntamos, *Então o que torna a atenção à saúde melhor?* e mostramos como as linhas da evidência podem ser traçadas juntas e de modo que possam fazer a diferença real para todos nós. Fechamos com o nosso plano para um futuro melhor e com um plano de ação (Capítulo 13).

Esperamos que o nosso livro aponte o caminho para a compreensão mais ampla de como os tratamentos podem e devem ser testados imparcialmente e de como todas as pessoas podem contribuir para que isso aconteça. Não se trata de um "guia dos melhores tratamentos" sobre os efeitos das terapias individuais. Em vez disso, realçamos questões que são fundamentais para garantir que a pesquisa é baseada solidamente, realizada adequadamente, capaz de distinguir os tratamentos maléficos dos úteis e projetada para responder a perguntas que são importantes para os pacientes, para o público e para os profissionais de saúde.

Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers, Paul Glasziou

Introdução

"Não há como saber quando as nossas observações sobre eventos complexos na natureza estão completas. Como Karl Popper enfatizou, o nosso conhecimento é finito mas a nossa ignorância é infinita. Na Medicina, nunca podemos ter certeza das consequências das nossas intervenções. Podemos somente limitar a área da incerteza. Esta confissão não é tão pessimista como parece: as afirmações que resistem a repetidos desafios energéticos muitas vezes acabam por ser bem confiáveis. Essas "verdades do ofício" são os blocos de construção para as estruturas consideravelmente sólidas que suportam as nossas ações cotidianas na cabeceira".

William A. Silverman. *Where's the evidence?* Oxford: Oxford University Press, 1998, p.165

A Medicina moderna tem sido muito bem sucedida. É difícil imaginar como teria sido viver sem antibióticos. O desenvolvimento de medicamentos eficazes revolucionou o tratamento de ataques cardíacos e da pressão alta e, transformou as vidas de muitas pessoas com esquizofrenia. A imunização infantil fez com que a poliomielite e a difteria se tornassem memórias longínquas na maior parte dos países e, as articulações artificiais ajudaram inúmeras pessoas a sofrer menos por causa da dor e da incapacidade. As técnicas de diagnóstico por imagem modernas como o ultrassom, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (MRI) ajudaram a garantir que os pacientes sejam diagnosticados adequadamente e que recebam o tratamento certo. O diagnóstico de vários tipos de câncer costumava ditar sentença de morte. Hoje em dia os pacientes vivem normalmente com os seus cânceres em vez de morrerem por causa deles. O HIV/AIDS mudou drasticamente de uma morte rápida para uma doença crônica (prolongada).

Claro que muitas das melhorias na saúde surgiram devido aos progressos sociais e na saúde pública: água potável canalizada, saneamento e melhores condições habitacionais. Mas até os céticos teriam dificuldades em ignorar o impacto impressionante da saúde moderna. Durante a última metade do século aproximadamente, a atenção a saúde melhorou, sendo uma contribuição importante o aumento da esperança média de vida, e a melhora na qualidade de vida, especialmente para as pessoas com condições crônicas.

Mas os triunfos da Medicina moderna podem facilmente levar-nos a ignorar vários problemas contínuos. Ainda atualmente, a tomada de decisão Médica baseia-se em evidências de baixa qualidade. Existem ainda muitos tratamentos médicos que prejudicam os pacientes, alguns com poucos ou nenhum benefício comprovado, e outros que são úteis, mas que não são usados o bastante. Como isso ainda acontece, sendo que todos os anos são conduzidos estudos de efeitos dos tratamentos gerando uma montanha de resultados? Com tristeza, a evidência é muitas vezes

não confiável e, além disso, muitas pesquisas realizadas não abordam as perguntas que os pacientes precisam ver respondidas.

Parte do problema é que os efeitos dos tratamentos são muito raramente óbvios ou dramáticos de forma preponderante. Em vez disso, haverá normalmente incertezas sobre a eficácia de novos tratamentos, ou se eles realmente são mais benéficos do que maléficos. Então, experimentos imparciais cuidadosamente projetados – experimentos que planejam reduzir os vieses e levar em consideração o efeito do acaso (consultar o Capítulo 6) – são necessários para identificar com confiança os efeitos dos tratamentos.

A impossibilidade de prever exatamente o que sucederá quando uma pessoa tem uma doença ou recebe um tratamento é por vezes chamado de lei de Franklin, após o século XVIII o estadista americano Benjamin Franklin, que observou de forma memorável que "neste mundo não há nada determinado, salvo a morte e os impostos". No entanto, a lei de Franklin é dificilmente uma segunda natureza na sociedade. A inevitabilidade da incerteza não é enfatizada o suficiente nas escolas, nem outros conceitos básicos como, por exemplo, como obter e interpretar as evidências ou como compreender a informação sobre as probabilidades e riscos. Como um comentarista disse: "Na escola você aprendeu sobre químicos nos tubos de ensaio, equações para descrever o movimento e talvez algo sobre a fotossíntese. Mas com certeza não lhe foi ensinado nada sobre a morte, o risco, as estatísticas e a ciência que pode matar ou curar você". E, embora a prática da medicina baseada em evidência científica sólida tenha salvo inúmeras vidas, seria difícil encontrar um único documento explicando os princípios chave da investigação científica em qualquer museu da ciência.

NÃO TENHA CERTEZA DE NADA

"Através da procura podemos aprender e conhecer melhor as coisas. Mas a verdade absoluta homem algum a conheceu, porque ela não passa de uma teia de suposições".

[Xenófanes, séc. VI a.C.](#)

"Estou sempre certo sobre as coisas que são uma questão de opinião".

[Charlie \("Minduim"\) Brown, séc. XX d.C.](#)

"Os nossos muitos erros mostram que a prática da interferência causal... permanece uma arte. Embora para nos auxiliar, tenhamos adquirido técnicas analíticas, métodos estatísticos e convenções, critérios lógicos e em última análise as conclusões a que chegamos são uma questão de raciocínio".

[Susser M. *Causal thinking in the health sciences*. Oxford: Oxford University Press, 1983.](#)

Além disso, os conceitos de incerteza e de risco realmente importam. Considere, por exemplo, a impossibilidade lógica de "provar um negativo", ou seja, demonstrar que algo não existe ou que um tratamento não faz efeito. Não é apenas um argumento filosófico; tem consequências práticas importantes também, como ilustrado pela experiência com a combinação de uma pílula chamada Bendectin (princípio ativo: doxilamina e piridoxina ou vitamina B6). O Bendectin (também comercializado como Debendox e Diclectin) costumava ser amplamente prescrito para mulheres para alívio das náuseas no início da gravidez. Depois, surgiram afirmações de que o Bendectin causava defeitos de nascença, que geraram uma avalanche de processos judiciais. Sob pressão de todos os casos no tribunal, os fabricantes do Bendectin retiraram o medicamento do mercado em 1983. Várias revisões subsequentes de todas as evidências não forneceram qualquer suporte de uma ligação com defeitos de nascença. Não foi possível mostrar conclusivamente que o medicamento não acarretava danos, mas também não houve evidências de que realmente causava dano. Ironicamente, como consequência do Bendectin ter sido retirado do mercado, os únicos medicamentos disponíveis para tratar os enjoos matinais em mulheres grávidas são aqueles cujo potencial para causar defeitos de nascença é consideravelmente menos conhecido.

O máximo que a pesquisa pode normalmente fazer é reduzir as incertezas. Os tratamentos tanto podem ser prejudiciais quanto podem ser úteis. A pesquisa boa e bem conduzida pode indicar a probabilidade (ou possibilidade) que um tratamento para um problema de saúde tem de provocar benefícios ou prejuízos comparado a outro tratamento ou à ausência total de tratamento. Como existem sempre incertezas, é útil tentar evitar a tentação de ver as coisas de forma preta e branca. E pensar em termos de probabilidades é fortalecedor. As pessoas precisam saber a possibilidade de um determinado resultado de uma condição (por exemplo, AVC em alguém com pressão alta), os fatores que afetam a chance de ocorrência de AVC e a probabilidade de um tratamento alterar as chances de ocorrência de AVC. Com informação confiável suficiente, os pacientes e os profissionais de saúde podem então trabalhar juntos para avaliar o equilíbrio entre os benefícios e os prejuízos dos tratamentos. Assim, podem também escolher a opção que tende a ser a mais adequada de acordo com as circunstâncias individuais e com as preferências dos pacientes.

A nossa meta em *Avaliação de tratamentos de saúde* é melhorar a comunicação e aumentar a confiança, e não sabotar a confiança que os pacientes têm nos profissionais de saúde. Porém, isso pode somente acontecer quando os pacientes conseguem ajudar-se a si mesmos e os seus profissionais de saúde a avaliar criticamente as opções de tratamento.

No Capítulo 1 descrevemos resumidamente por que os testes imparciais de tratamentos são necessários e como alguns novos tratamentos tiveram efeitos maléficos imprevistos. No Capítulo 2 descrevemos como os efeitos previstos de outros tratamentos não conseguiram materializar-se e, realçamos o fato de vários tratamentos comuns não terem sido avaliados adequadamente. O Capítulo 3 ilustra por que tratamentos mais intensivos não são necessariamente melhores. O Capítulo 4 explica por que o rastreamento de pessoas saudáveis para detectar doenças prematuramente pode ser prejudicial e útil ao mesmo tempo. No Capítulo 5 realçamos algumas das muitas incertezas que impregnam quase todos os aspectos da saúde e explica como solucionamo-as.

Os Capítulos 6, 7, e 8 fornecem alguns "detalhes técnicos" de um modo não técnico. No Capítulo 6 descrevemos a base dos testes imparciais de tratamentos, enfatizando a importância de garantir que semelhante é comparado a semelhante. O Capítulo 7 realça por que é essencial levar em consideração a obra do acaso. O Capítulo 8 explica por que é tão importante avaliar sistematicamente todas as evidências confiáveis relevantes.

O Capítulo 9 descreve por que os sistemas que regulam a pesquisa sobre os efeitos dos tratamentos, através dos comitês de ética em pesquisa e de outras entidades, podem colocar obstáculos à realização de boas pesquisas e, explica por que a regulação pode por isso não conseguir promover os interesses dos pacientes. O Capítulo 10 contrasta as diferenças principais entre a pesquisa boa, má e desnecessária sobre os efeitos dos tratamentos; salienta como a pesquisa é muitas vezes distorcida pelas prioridades comerciais e acadêmicas e como não consegue abordar questões que tendem a fazer uma diferença real no bem-estar dos pacientes.

O Capítulo 11 traça um plano do que os pacientes e o público podem fazer para garantir melhores testes de tratamentos. No Capítulo 12 vemos como a evidência robusta proveniente de pesquisas de tratamentos pode realmente melhorar os cuidados de saúde para pacientes individuais. E no Capítulo 13 apresentamos o nosso plano para um futuro melhor, terminando com um plano de ação.

Cada capítulo está referenciado com uma seleção de materiais chave. No final do livro, foi incluída uma seção separada de Recursos adicionais (consultar a [pág. 211](#)). Para aqueles que desejam explorar questões mais detalhadamente, um bom ponto de partida é a Biblioteca James Lind em www.jameslindlibrary.org. Também, encontrará a versão eletrônica gratuita da segunda edição de *Avaliação de tratamentos de saúde* em um novo site – Avaliação de tratamentos de saúde (www.testingtreatments.org) – no qual serão adicionadas traduções e outros materiais nos próximos anos.

Nós, os autores, temos um compromisso com o princípio do acesso equitativo a saúde que sejam responsivos às diferentes necessidades das pessoas. Esta responsabilidade social, por sua vez, depende da informação confiável e acessível sobre os efeitos dos testes e dos tratamentos derivados de pesquisa sólida. Como os recursos da saúde são limitados em todos os lugares, os tratamentos devem basear-se na evidência robusta e serem usados de modo eficaz para que toda a população tenha a chance de se beneficiar dos avanços médicos. É uma irresponsabilidade desperdiçar recursos preciosos em tratamentos que são pouco benéficos ou jogar fora, sem uma boa razão, as oportunidades para avaliar os tratamentos sobre os quais se conhece tão pouco. Os testes imparciais dos tratamentos são, portanto, fundamentalmente importantes para que as escolhas de tratamentos sejam justas para todos nós.

Esperamos que você, leitor, depois de ler o livro *Avaliação de tratamentos de saúde*, compartilhe da nossa paixão pelo assunto e passe a fazer perguntas complexas sobre os tratamentos, identifique lacunas no conhecimento médico e se envolva em pesquisas para encontrar respostas para o benefício próprio e de todos.

Referências

Nolte E, McKee CM. *Does health care save lives? Avoidable mortality revisited*. London: Nuffield Trust, 2004.

Nolte E, McKee CM. Measuring the health of nations: updating an earlier analysis. *Health Affairs* 2008; 27 (1): 58-77.

Gigerenzer G. *Reckoning with risk*. London: Penguin Books, 2003. Citing Franklin B. Letter to Jean Baptiste Le Roy, 13 November 1789. Writings, vol x.

Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate, 2008, px.

Matthews A, Dowswell T, Haas DM, *et al*. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9. Art. No.: CD007575.

Irwig L, Irwig J, Trevena L, *et al*. Smart health choices: making sense of health advice. London: Hammersmith Press, 2008. pdf gratuitamente disponível em: www.health.usyd.edu.au/shdg/resources/smart_health_choices.php e a partir de www.jameslindlibrary.org.

Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. *Know your chances: understanding health statistics*. Berkeley: University of California Press, 2008. pdf gratuitamente disponível em www.jameslindlibrary.org.

Capítulo 1

Novo nem sempre é sinônimo de melhor

Por que motivo são necessários testes imparciais de tratamentos

Sem avaliações imparciais (livre de vieses), a prescrição de tratamentos inúteis ou até mesmo prejudiciais pode suceder por serem considerados úteis ou, inversamente, os tratamentos úteis podem ser descartados como sendo inúteis. Além disso, os testes imparciais devem aplicar-se a todos os tratamentos, seja qual for a sua origem ou sejam eles considerados ou não como convencionais ou complementares/alternativos. As teorias não testadas sobre os efeitos dos tratamentos, por mais convincentes que sejam, simplesmente não são suficientes. Algumas teorias previram que alguns tratamentos funcionariam, mas os testes imparciais revelaram o contrário; outras teorias previram com confiança que alguns tratamentos não funcionariam quando, na verdade, os testes mostraram que funcionam.

Embora exista uma tendência natural para pensar que "novo" significa "melhorado" - como aqueles anúncios de detergentes para máquinas de lavar roupa - quando os novos tratamentos são avaliados em testes imparciais, eles tanto podem ser considerados piores como podem ser considerados melhores comparados aos tratamentos existentes. Existe uma igual tendência natural para pensar que só porque algo já está sendo usado há muito tempo é porque deve ser seguro e eficaz. Mas o sistema de saúde está cheio de tratamentos que são utilizados com base mais em hábitos ou crenças muito fortes do que em evidência: tratamentos que muitas vezes não fazem bem algum e que, por vezes, acarretam um dano substancial.

RELATOS SÃO RELATOS

"Os nossos cérebros parecem ter um condutor físico para relatos, e aprendemos mais facilmente através de histórias emocionantes; porém, estou perplexo pelo fato de tantas pessoas, incluindo uma grande quantidade de amigos meus, não conseguirem ver as ciladas nessa abordagem. A ciência sabe que os relatos e as experiências pessoais podem ser fatalmente enganadoras. São necessários resultados susceptíveis de serem testados e repetidos. A medicina, por outro lado, somente pode levar a ciência até aqui. Existe muita variabilidade humana para se ter certeza sobre o que quer que seja quando se trata de pacientes individuais, portanto, é verdade que existe muitas vezes bastante margem para opiniões pessoais. Mas vamos ser claros quanto às barreiras, porque se nos enganarmos com elas a essência da ciência será rapidamente traída: escolhemos o caminho mais fácil e os fatos e as opiniões se misturam até o ponto em que é difícil distinguir uns dos outros".

Ross N. Foreword. In: Ernst E, ed. *Healing, hype, or harm? A critical analysis of complementary or alternative medicine*. Exeter: Societas, 2008:vi-vii.

Não há nada de novo sobre a necessidade de testes imparciais: no séc. XVIII, James Lind utilizou um teste imparcial para comparar seis remédios que estavam sendo administrados naquela época para tratar o escorbuto, uma doença que estava matando um grande número de marinheiros em viagens longas. Ele mostrou que as laranjas e os limões, que atualmente sabemos que contêm vitamina C, constituíam uma cura bastante eficaz.

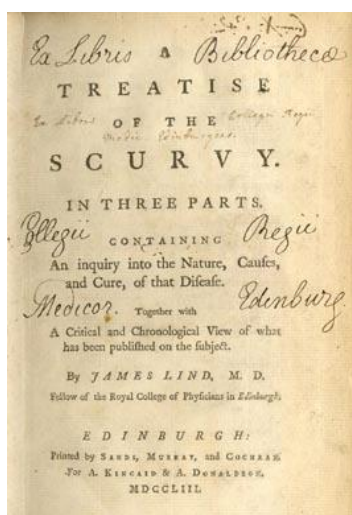
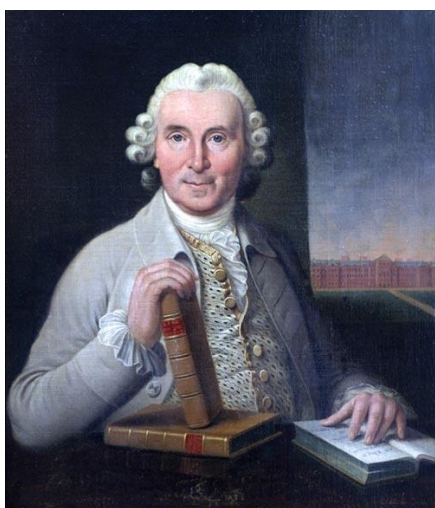


Figura: James Lind (1716-1794), um cirurgião naval escocês, ilustrado nos livros que escreveu, e a página do título do mais famoso desses livros, no qual ele registrou um experimento controlado realizado em 1747 demonstrando que as laranjas e os limões são tratamentos eficazes para o escorbuto do que os outros cinco tratamentos utilizados naquela época (consulte www.jameslindlibrary.org).

Em 1747, enquanto trabalhava como cirurgião de navio a bordo do HMS *Salisbury*, James Lind juntou 12 dos seus pacientes em fases semelhantes da doença, os acomodou na mesma parte do navio e assegurou que eles tinham a mesma dieta básica. Isso foi crucial porque criou um "nível equitativo" (consultar o Capítulo 6 e a caixa [Harrison] no Capítulo 3). Então, Lind designou dois marinheiros para receberem um dos seis tratamentos que eram usados na época para tratar o escorbuto: cidra, ácido sulfúrico, vinagre, água do mar, noz-moscada, duas laranjas e um limão. As frutas ganharam sem sombra de dúvidas. Mais tarde, o Almirantado ordenou que todos os navios fossem abastecidos com suco de limão, o que levou ao desaparecimento da doença mortal da Marinha Real britânica no final do séc. XVIII.

Dos tratamentos comparados por Lind, o *Royal College of Physicians* preferia o ácido sulfúrico enquanto o Almirantado preferia o vinagre. O teste imparcial de Lind revelou que ambas

as autoridades estavam erradas. Por incrível que pareça, as autoridades influentes enganam-se com frequência. Confiar de mais na opinião, hábito ou precedente em vez de confiar nos resultados de testes imparciais continua causando problemas sérios na saúde (ver abaixo, e consultar o Capítulo 2).

Atualmente, as incertezas sobre os efeitos dos tratamentos são muitas vezes realçadas quando as opiniões dos médicos e de outros clínicos divergem quanto à melhor abordagem a usar para uma determinada condição (consultar Capítulo 5). Na abordagem destas incertezas, os pacientes e o público, bem como os médicos, têm papel importante. É do máximo interesse dos pacientes, bem como dos profissionais, que a pesquisa sobre os tratamentos seja rigorosa. Tal como os profissionais de saúde devem ter a garantia de que as recomendações dos seus tratamentos baseiam-se em evidência sólida, também os pacientes precisam exigir que isso aconteça. Somente através da criação desta parceria importante poderá o público confiar em tudo o que a medicina moderna tem para oferecer (consultar os Capítulos 11, 12, e 13).

Efeitos maléficos imprevistos

Talidomida

Talidomida é um exemplo especialmente arrepiante de um novo tratamento médico que foi mais prejudicial do que benéfico.¹ Este sonífero foi introduzido no final da década de 1950 como uma alternativa aparentemente segura aos barbitúricos, que eram normalmente prescritos naquela época; ao contrário dos barbitúricos, as doses excessivas de talidomida não levavam ao coma. A talidomida era recomendada especialmente para mulheres grávidas, nas quais era também utilizada para aliviar as náuseas matinais.

Mais tarde, no início da década de 1960, os obstetras começaram a ver um aumento acentuado nos casos de braços e pernas gravemente deformados nos bebês recém-nascidos. Esta condição considerada rara anteriormente resulta em membros extremamente curtos que as mãos e os pés parecem sair diretamente do corpo. Médicos na Alemanha e na Austrália ligaram estas deformações nos bebês com o fato de as mães tomarem talidomida no início da gravidez.²

No final de 1961, o fabricante retirou a talidomida do mercado. Vários anos mais tarde, após campanhas públicas e ações judiciais, as vítimas começaram a receber as compensações. O preço destas deformações devastadoras era elevadíssimo - nos cerca de 46 países em que a talidomida foi prescrita (em alguns países foi até vendida sem receita médica), milhares de bebês foram afetados. A tragédia da talidomida abalou os médicos, a indústria farmacêutica e

os pacientes e levou a uma reestruturação mundial do processo de desenvolvimento e licenciamento dos medicamentos.³

UMA EPIDEMIA TRÁGICA DE CEGUEIRA NOS BEBÊS

"No período imediatamente após a Segunda Guerra Mundial, foram introduzidos vários tratamentos novos para melhorar a esperança média de vida dos bebês prematuros. Nos anos que se seguiram, tornou-se dolorosamente claro que certas mudanças nas práticas de vigilância produziram efeitos prejudiciais completamente imprevistos. O mais notável destes trágicos experimentos clínicos foi uma "epidemia" de cegueira, a fibroplasia retrolenticular, entre os anos 1942 e 1954. Considerou-se que esta enfermidade estava associada ao modo como o oxigênio suplementar era utilizado na gestão de bebês recém-nascidos com um desenvolvimento incompleto. A luta de doze anos com o objetivo de parar o surto proporcionou uma demonstração sóbria da necessidade da avaliação programada de todas as inovações médicas antes de elas serem aprovadas para o uso geral".

Silverman WA. *Human experimentation: a guided step into the unknown*. Oxford: Oxford University Press, 1985:vii-viii.

Vioxx

Embora as regulações de testes de medicamentos tenham sido apertadas consideravelmente, mesmo com as melhores práticas para testar os medicamentos, não é possível ter uma garantia absoluta de segurança. Os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) oferecem uma boa ilustração de como a vigilância com relação a medicamentos é necessária. Os AINEs são normalmente utilizados para aliviar a dor e reduzir a inflamação em várias condições (por exemplo, artrite), e também para baixar a temperatura em pacientes com febre. Os AINEs "tradicionais" incluem vários medicamentos que estão disponíveis sem receita médica, como a aspirina e o ibuprofeno. Dentre os seus efeitos colaterais, eles são bem conhecidos por causar irritação do estômago e intestinos, levando a dispepsia ("indigestão") e, por vezes, provocando hemorragias e até mesmo úlceras gástricas (estômago). Como consequência, houve uma boa razão para as empresas de medicamentos tentarem desenvolver AINEs que não causassem estas complicações.

O Rofecoxib (mais conhecido pelo seu nome de comercialização Vioxx, embora também comercializado como Ceoxx, e ainda Ceeoxx) foi introduzido em 1999 como uma alternativa supostamente mais segura em comparação com os compostos antigos. Foi rapidamente prescrito

de forma ampla. Menos de cinco anos depois, o Vioxx foi retirado do mercado pelo fabricante por causa de risco ampliado de complicações cardiovasculares, como ataques cardíacos e AVCs. Então, o que aconteceu?

O Vioxx foi aprovado pela Administração de alimentos e medicamentos dos EUA (FDA) em 1999 para "aliviar os sinais e sintomas da osteoartrite, para a gestão da dor aguda em adultos e para o tratamento dos sintomas menstruais [ou seja, dores do período]". Foi mais tarde aprovado para o alívio dos sinais e sintomas da artrite reumatoide em adultos e crianças. Durante o desenvolvimento do Vioxx, os cientistas da indústria farmacêutica tomaram conhecimento dos efeitos potencialmente prejudiciais nos mecanismos de coagulação do sangue do corpo, o que poderia levar a um risco ampliado de coágulos de sangue. No entanto, os estudos geralmente pequenos enviados para o FDA para propósitos de aprovação concentravam-se na evidência do efeito anti-inflamatório do Vioxx e não foram projetados para investigar as possíveis complicações.⁴

Antes da aprovação do FDA, a empresa já tinha começado um amplo estudo projetado principalmente para comparar os efeitos colaterais para os intestinos com os efeitos de outro AINE, o Naproxen, em pacientes com artrite reumatoide. Uma vez mais, o estudo não foi projetado especificamente para detectar complicações cardiovasculares. Além disso, foram levantadas questões mais tarde sobre os conflitos de interesse entre os membros quanto aos dados e conselho de monitoramento de segurança do estudo (estes conselhos são responsáveis pelo monitoramento dos resultados acumulativos dos estudos para verificar se existe alguma razão para parar a pesquisa).

No entanto, os resultados - mostraram que o Vioxx causou menos episódios de úlceras de estômago e de hemorragia gastrointestinal do que o Naproxen - revelaram um número maior de ataques cardíacos no grupo Vioxx. Mesmo assim, o relatório do estudo, publicado em uma revista médica importante, foi altamente criticado. Entre as suas falhas, os resultados foram analisados e apresentados de modo a minimizar a importância da gravidade dos riscos cardiovasculares. O editor da revista reclamou mais tarde que os pesquisadores tinham ocultado dados críticos sobre estes efeitos colaterais. Contudo, os resultados, enviados para o FDA em 2000 e discutidos pelo seu Comitê de aconselhamento da artrite em 2001, levaram finalmente o FDA a emendar as informações de segurança no rótulo do Vioxx em 2002, de modo a indicar um risco ampliado de ataques cardíacos e AVCs.

A empresa de medicamentos continuou a investigar outras utilizações do Vioxx e, em 2000, embarcou em um estudo para ver se o medicamento prevenia os pólipos (pequenos tumores benignos que podem progredir para câncer colorretal) colorretais (intestino grosso). Este estudo,

que foi interrompido prematuramente quando os resultados internos mostraram que o medicamento estava associado ao risco ampliado de complicações cardiovasculares, levou o fabricante a retirar o Vioxx do mercado em 2004. No artigo publicado, os autores do estudo - eram empregados do fabricante ou recebiam pagamentos por consultoria da companhia - alegaram que as complicações cardiovasculares somente apareciam 18 meses após o início do uso do Vioxx. A alegação se baseava em uma análise com falhas, tendo sido mais tarde formalmente corrigida pela revista que publicou a pesquisa.⁴ Ao enfrentar numerosos desafios jurídicos posteriores por parte dos pacientes, o fabricante continua a reivindicar que atuou sempre responsabilmente, desde os estudos de pré-aprovação até o monitoramento de segurança após o Vioxx ser comercializado. Também voltou a afirmar acreditar que a evidência mostrará que fatores de risco cardiovasculares pré-existent, e não o Vioxx, foram os responsáveis.⁵

O escândalo Vioxx mostra que, meio século após a Talidomida, ainda há muito a fazer para garantir que os tratamentos sejam testados imparcialmente e, que o processo seja transparente e que a evidência seja sólida. Como disse um grupo de pessoas: "O nosso sistema depende de colocarmos os interesses dos pacientes em primeiro lugar. Colaborações entre acadêmicos, médicos, indústria e revistas são essenciais para avançar no conhecimento e melhorar o tratamento dos pacientes. A confiança é um elemento necessário para esta parceria, mas os eventos recentes levaram à necessidade de instituir sistemas adequados que protegem os interesses dos pacientes. Um compromisso renovado por todas as partes envolvidas e a instituição desses sistemas são a única forma de extrair algo positivo deste assunto lamentável".⁴

Avandia

Em 2010, outro medicamento – Rosiglitazone, mais conhecido pelo seu nome de comercialização, Avandia – virou notícia devido aos efeitos colaterais envolvendo o sistema cardiovascular. Dez anos antes o Avandia tinha sido licenciado pelos reguladores de medicamentos na Europa e nos EUA como uma nova abordagem ao tratamento da diabetes tipo 2. Esta forma de diabetes ocorre quando o corpo não produz insulina suficiente, ou quando as células do corpo não reagem à insulina. É bem mais comum do que a diabetes tipo 1, na qual o corpo não produz nada de insulina. A diabetes tipo 2, muitas vezes associada à obesidade, pode normalmente ser tratada de forma satisfatória modificando a dieta, exercitando e tomando medicamentos por via oral em vez da utilização de injeções de insulina. As complicações de longo prazo da diabetes tipo 2 incluem risco ampliado de ataques cardíacos e AVCs; o principal objetivo dos tratamentos é reduzir o risco destas complicações. O Avandia foi promovido por

atuar de modo novo para ajudar a própria insulina do corpo a funcionar mais eficaz e foi considerado melhor do que os medicamentos antigos no controle dos níveis do açúcar no sangue. O foco era o açúcar no sangue e não as complicações graves que causam sofrimento e que, em última análise, matam pacientes.

Quando o Avandia foi licenciado, havia evidência limitada da sua eficácia e não havia qualquer evidência sobre o seu efeito no risco de ataques cardíacos e AVCs. Os reguladores do medicamento pediram ao fabricante para realizar estudos adicionais, entretanto o Avandia passou a ser prescrito de forma ampla e entusiasticamente a nível mundial. As pesquisas sobre os efeitos cardiovasculares adversos começaram a aparecer de forma constante; em 2004 a Organização Mundial de Saúde estava preocupada o suficiente para pedir ao fabricante para investigar novamente a evidência dessas complicações. O fabricante realizou esses estudos e confirmou a existência de risco ampliado.⁶

Foram precisos mais seis anos até os reguladores do medicamento realizarem uma investigação aprofundada da evidência e passarem à ação. Em setembro de 2010, a Administração de alimentos e medicamentos dos EUA (FDA) anunciou que iria restringir com severidade o uso do Avandia a pacientes que não conseguissem controlar a diabetes tipo 2 com outros medicamentos; no mesmo mês, a Agência europeia de medicamentos recomendou que o Avandia fosse retirado de circulação nos dois meses subsequentes. Ambos os reguladores de medicamentos justificaram a sua decisão com o risco ampliado de ataques cardíacos e de AVCs. Entretanto, investigadores interessados e imparciais descobriram uma série de oportunidades perdidas para passar à ação - e, como um grupo de profissionais da saúde disse, uma necessidade fundamental dos reguladores de medicamentos e médicos para "exigirem melhores evidências antes de recorrer à medicação em massa de um grupo numeroso de pacientes que nos procuraram para obter aconselhamento e tratamento".⁷

Válvulas cardíacas mecânicas

Os medicamentos não são os únicos tratamentos que podem ter efeitos prejudiciais imprevistos: os tratamentos sem medicamentos podem apresentar riscos graves também. As válvulas cardíacas mecânicas são hoje em dia um tratamento padrão para pacientes com doença da válvula cardíaca grave e tem havido várias melhorias em termos de design ao longo dos anos. Contudo, um experimento com um tipo particular de válvula cardíaca mecânica mostrado como uma tentativa para melhorar o design teve consequências desastrosas. No início da década de 1970, um dispositivo conhecido como válvula cardíaca Björk-Shiley foi introduzida, mas os primeiros modelos tinham tendência a provocar trombozes (formação de coágulos) que

danificavam a sua função. Para superar este defeito, o design foi modificado no final da década de 1970 com vista a reduzir a possibilidade de coágulos.

O novo dispositivo envolvia um disco fixo por duas escoras de metal (suportes). Milhares de válvulas foram implantadas em todo o mundo. Infelizmente, a estrutura das válvulas apresentava imperfeições graves: uma das escoras tinha tendência a quebrar - um defeito conhecido como fratura da escora - e isso conduziu a uma avaria catastrófica, e muitas vezes fatal, da válvula.

Como isso aconteceu, a estrutura da escora foi identificada como um problema durante os testes de pré-comercialização do dispositivo, mas isso foi atribuído à solda defeituosa e a causa não foi completamente apurada. A Administração de alimentos e medicamentos dos EUA (FDA), contudo, aceitou esta explicação, juntamente com a garantia do fabricante de que o risco minimizado de trombose da válvula mais que compensava qualquer risco de fratura da escora. Quando a evidência da falha desastrosa da válvula se tornou muito evidente, o FDA finalmente atuou e forçou a válvula a ser retirada do mercado em 1986, mas já depois de centenas de pacientes terem morrido desnecessariamente. Embora os sistemas de regulação de produtos tenham melhorado atualmente e incluam melhor monitoramento do paciente pós-comercialização e registros abrangentes de pacientes, ainda existe uma necessidade urgente de maior transparência quando novos dispositivos são introduzidos.⁸

Muito bom para ser verdade

Herceptin

As empresas comerciais não são as únicas proclamando as vantagens de novos tratamentos e subestimando as desvantagens. A publicidade profissional e a cobertura entusiasta dos meios de comunicação podem, da mesma forma, promover os benefícios, ignorando ao mesmo tempo os potenciais pontos negativos. Além disso, estes pontos negativos podem incluir não só efeitos adversos prejudiciais como também dificuldades de diagnóstico, como demonstrado por eventos ao redor do medicamento para o câncer de mama, o Trastuzumab, mais conhecido pelo nome comercial Herceptin (consultar também o Capítulo 3).

No início de 2006, exigências vociferantes de coligações de pacientes e profissionais, alimentadas pela indústria farmacêutica e pelos meios de comunicação, levaram o Serviço nacional de saúde britânico a fornecer Herceptin a pacientes na fase inicial do câncer de mama. O "poder incomodativo dos pacientes" triunfou e o Herceptin foi apresentado como sendo um medicamento maravilhoso (consultar o Capítulo 11).

Mas naquela época o Herceptin tinha somente sido licenciado para o tratamento do câncer de mama metastático (espalhado) e não tinha sido suficientemente testado para ser usado na fase inicial do câncer de mama. Na verdade, os fabricantes tinham somente solicitado uma licença para que esse medicamento fosse usado para tratar as fases iniciais da doença em um subconjunto muito pequeno de mulheres - as que tiveram resultados positivos nos testes efetuados para verificar a presença de uma proteína conhecida como HER2. E apenas uma em cinco mulheres possui este perfil genético. As dificuldades e os custos da avaliação precisa para verificar se um paciente é HER2 positivo, e a possibilidade de ser incorretamente diagnosticado - e portanto tratado - como um "falso positivo", eram raramente relatados por uma imprensa entusiasta, mas não crítica. Sequer era enfatizado que pelo menos quatro em cada cinco pacientes com câncer de mama não são HER2 positivos^{9, 10, 11, 12}

Só mais tarde nesse mesmo ano é que o Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE, em inglês) do Reino Unido - a organização responsável pela investigação da evidência e pela emissão de diretrizes - foi capaz de recomendar o Herceptin como opção de tratamento para mulheres na fase inicial do câncer de mama HER2 positivo. Mesmo assim, houve um aviso importante. Devido à evidência crescente de que o Herceptin poderia ter efeitos adversos na função do coração, o NICE recomendou que os médicos deviam avaliar o funcionamento do coração antes de prescrever o medicamento, e não oferecê-lo a mulheres com vários problemas cardíacos, desde angina até ritmos cardíacos anormais. O NICE decidiu que essa precaução era necessária devido aos dados de curto prazo sobre os efeitos colaterais, alguns deles bem graves. Resultados de longo prazo, benéficos e prejudiciais, levam tempo para manifestar-se.¹³

Sendo sugado por um furacão

Em 2006, uma paciente no Reino Unido, que por acaso era formada em medicina, foi levada pela maré do Herceptin. Foi diagnosticada com câncer de mama HER2 positivo no ano anterior.

"Antes do meu diagnóstico, eu conhecia muito pouco da gestão moderna do câncer de mama e, como muitos pacientes, usei os recursos on-line. O site Breast Cancer Care estava fazendo uma campanha para tornar o Herceptin disponível para todas as mulheres HER2 positivas e cadastrei-me porque simplesmente eu não conseguia entender, dos dados apresentados no site e nos meios de comunicação, por que motivo algo tão eficaz poderia ser negado às mulheres que, se sofressem uma reincidência, o receberiam de qualquer forma... Comecei a pensar que se este medicamento não me fosse administrado eu teria muito poucas

chances de sobreviver ao meu câncer! Fui também contatada pelo jornal "The Sun" que estava promovendo a campanha do Herceptin e estava interessado em minha história, como médica e como "vítima de câncer".

Ao concluir a quimioterapia, discuti o tratamento com Herceptin com o meu oncologista. Ele expressou preocupações relativas aos efeitos cardíacos [coração] de longo prazo que surgiram em estudos, mas que tinham sido alvo de muito pouca atenção no site e por parte dos meios de comunicação, especialmente quando se considerava que o medicamento estava sendo administrado em mulheres saudáveis. Além disso, uma análise mais rigorosa de "benefício de 50%" que tinha sido amplamente citada e que me ficou na memória, traduziu-se na verdade para um benefício de 4-5%, o que realmente equilibrou o risco cardíaco! Por isso, optei por não tomar o medicamento e considero que tomei a decisão certa, mesmo que o meu tumor volte a aparecer.

Esta história ilustra como (até mesmo) uma mulher formada em medicina e normalmente racional fica vulnerável quando diagnosticada com uma doença potencialmente fatal. "...muita da informação ao redor do uso de Herceptin na fase inicial do câncer de mama foi artificialmente gerada por publicidade dos meios de comunicação e da indústria, alimentada por casos individuais como o meu".

[Cooper J. Herceptin \(resposta rápida\). *BMJ*. Postado no dia 29 de novembro de 2006 em \[www.bmj.com\]\(http://www.bmj.com\).](http://www.bmj.com)

Pressões semelhantes para usar o Herceptin foram também aplicadas em outros países. Na Nova Zelândia, por exemplo, grupos de defesa do paciente, a imprensa e os meios de comunicação, indústrias farmacêuticas e políticos exigiram que todos os pacientes com câncer de mama tomassem o Herceptin. A Agência de gestão farmacêutica (PHARMAC) da Nova Zelândia, que funciona como o NICE no Reino Unido, revisou da mesma forma a evidência para o uso de Herceptin na fase inicial do câncer de mama. Em junho de 2007, com base na sua revisão, a PHARMAC decidiu que era apropriado administrar o Herceptin durante nove semanas em pacientes na fase inicial do câncer de mama, sendo administrado simultaneamente com outros medicamentos de combate ao câncer em vez de um após o outro. Este curso de nove semanas era um dos três regimes a serem experimentados naquela época em todo o mundo. A PHARMAC decidiu também contribuir com fundos para um estudo internacional projetado para determinar a duração ideal do tratamento de Herceptin. Contudo, em novembro de 2008,

o novo Governo eleito ignorou a decisão baseada em evidências da PHARMAC e anunciou o financiamento para um curso de 12 meses do medicamento.¹⁴

Ainda existem várias incertezas sobre o Herceptin, por exemplo, sobre quando prescrever o medicamento, durante quanto tempo prescrevê-lo, se os prejuízos em longo prazo podem exceder os benefícios para algumas mulheres, e se o medicamento atrasa ou previne a reincidência do câncer. Uma preocupação adicional que surgiu é que o Herceptin, quando administrado em combinação com outros medicamentos para o câncer de mama, como antraciclinas e ciclofosfamida, pode ampliar o risco dos pacientes experimentarem efeitos cardíacos adversos de quase quatro pacientes em cem até quase 27 pacientes em cem.¹⁵

PONTOS PRINCIPAIS

- É necessário testar novos tratamentos porque os novos tratamentos podem ser piores ou melhores do que os tratamentos existentes.
- Os testes tendenciosos (viés) de tratamentos podem levar ao sofrimento e morte dos pacientes.
- O fato de um tratamento ser licenciado não garante que ele seja seguro
- Os efeitos colaterais dos tratamentos muitas vezes levam algum tempo para manifestar-se.
- Os efeitos benéficos dos tratamentos são muitas vezes realçados em detrimento dos efeitos colaterais.

Referências

Capítulo 1. Novo nem sempre é sinônimo de melhor

¹ Vandenbroucke JP. Thalidomide: an unanticipated adverse event. 2003. Disponível a partir de: www.jameslindlibrary.org.

² Stephens T, Brynner R. *Dark medicine: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. Cambridge, Mass: Perseus Publishing, 2001.

³ Thomson D, Capstick T. How a risk management programme can ensure safety in thalidomide use. *Pharmaceutical Journal* 2004 Feb 14:194-5.

⁴ Krumholz HM, Ross JR, Presler AH, *et al*. What have we learnt from Vioxx? *BMJ* 2007; 334:120-3.

⁵ Declarações de Merck com a data do dia 7 de dezembro de 2009, sobre a ação judicial do Vioxx no Ontário, Canadá, e 4 de março de 2010 sobre o julgamento do Vioxx na Austrália, disponível em www.merck.com.

⁶ Cohen D. Rosiglitazone what went wrong? *BMJ* 2010; 341:c4848.

⁷ Lehman R, Yudkin JS, Krumholz HM. Licensing drugs for diabetes: surrogate end points are not enough, robust evidence of benefits and harms is needed. *BMJ* 2010; 341:c4805.

⁸ Blackstone EH. Could it happen again? The Björk-Shiley convexo-concave heart valve story. *Circulation* 2005; 111:2717-19.

⁹ Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, *et al.* Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008; 101(3):125-32.

¹⁰ Timmins N. Drugs watchdog gets harsh treatment. *Financial Times*, 8 October 2005, p.6.

¹¹ Hawkes N. Wonder drug is “cure” for cancer, say doctors. *The Times*, 20 October 2005. www.timesonline.co.uk/article/0,,8122-1833942,00.html.

¹² Press MF, Sauter G, Bernstein L, *et al.* Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clinical Cancer Research* 2005; 11(18):6598-607.

¹³ NICE draft guidance on trastuzumab (Herceptin) for early breast cancer (press release), 9 June 2006. www.nice.org.uk/page.aspx?o=328789.

¹⁴ Cumming J, Mays N, Daubé J. How New Zealand has contained expenditure on drugs. *BMJ* 2010; 340:1224-6.

¹⁵ NHS NICE Technology Appraisal TA34. *Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer*. Data de emissão março de 2002; data de revisão abril de 2005. www.nice.org.uk/TA34.

Capítulo 2

Efeitos esperados que não se concretizam

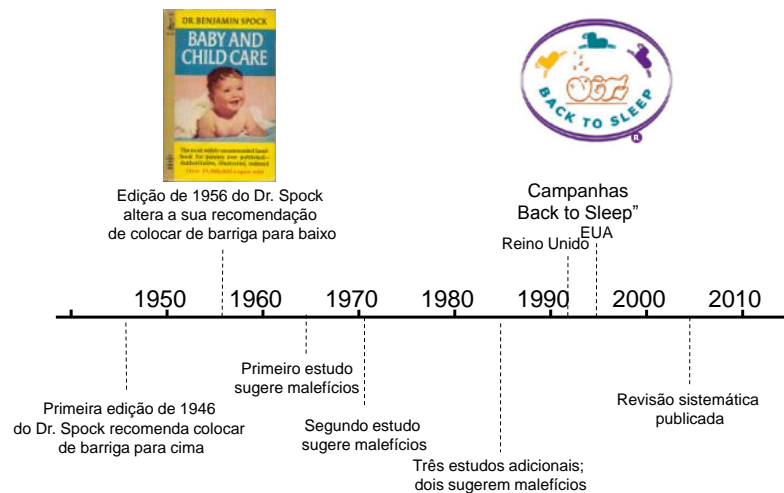
Alguns tratamentos são usados durante um longo período de tempo antes que se perceba que podem ser mais danosos do que benéficos. Os efeitos esperados podem não se concretizar; neste capítulo explicaremos como isso pode suceder.

Recomendações sobre a posição em que os bebês dormem

Não se convença de que apenas os medicamentos podem causar danos, pois recomendações também podem ser fatais. Muitas pessoas ouviram falar do especialista americano em cuidados pediátricos, o Dr. Benjamin Spock, cujo livro sucesso de vendas *Baby and Child Care* se tornou uma bíblia para profissionais e pais, particularmente nos EUA e no Reino Unido, durante várias décadas. Porém, relativamente uma de suas recomendações bem intencionadas, o Dr. Spock entendeu as coisas de forma bem errada. Com uma lógica aparentemente irrefutável, e com um certo grau de autoridade, desde a edição de 1956 em diante do seu livro ele argumentava: "Existem duas desvantagens quando um bebê dorme de barriga para cima. Se ele vomitar, provavelmente asfixia com o vômito. Além disso, tende a manter a cabeça virada para o mesmo lado... isso pode achatá-lo... Considero ser preferível acostumar um bebê a dormir de barriga para baixo desde o começo".

Colocar os bebês de bruços para dormir (de barriga para baixo) tornou-se uma prática padrão nos hospitais e foi zelosamente seguida em casa por milhões de pais. Mas hoje em dia sabemos que essa prática – que nunca foi avaliada com rigor – provocou dezenas de milhares de mortes súbitas infantis que poderiam ter sido evitadas.¹⁶ Embora nem todas as mortes súbitas infantis possam dar como culpado esta recomendação infeliz, houve um declínio drástico nessas mortes quando esta prática foi abandonada e se promoveu a recomendação de colocar bebês para dormir de barriga para cima. Quando evidências claras dos efeitos prejudiciais da posição de dormir de barriga para baixo surgiram na década de 1980, os médicos e os meios de comunicação começaram a avisar sobre os perigos, e os números de morte súbita infantil começaram a baixar drasticamente. A mensagem foi mais tarde reforçada por campanhas coordenadas de “Back to Sleep” (“de costas para dormir”) com o objetivo de remover de uma vez por todas a influência negativa do conselho lamentável do Dr. Spock.

Figura: Como a recomendação sobre a posição em que os bebês dormem mudou com o tempo.



Medicamentos para corrigir anomalias do ritmo cardíaco em pacientes tendo um ataque cardíaco

O conselho do Dr. Spock pode ter parecido lógico, mas baseava-se em uma teoria não testada. Não é difícil encontrar outros exemplos de perigos de atitudes como essa. Após sofrer um ataque cardíaco, algumas pessoas desenvolvem anomalias no ritmo cardíaco: arritmias. Essas pessoas estão sujeitas a um risco mais elevado de morte do que aquelas que não desenvolveram arritmias. Considerando que existem medicamentos para suprimir essas arritmias, parecia lógico supor que esses medicamentos reduziram também o risco de morte após um ataque cardíaco. Na verdade, esses medicamentos tiveram exatamente o efeito contrário. Os medicamentos tinham sido testados em ensaios clínicos, mas apenas para verificar se eles reduziam as anomalias do ritmo cardíaco. Quando a evidência acumulada dos ensaios clínicos foi revisada sistematicamente pela primeira vez em 1983, não havia qualquer evidência de que esses medicamentos reduziam as taxas de mortalidade.¹⁷

Porém, os medicamentos continuaram a ser utilizados, e continuaram a matar pessoas, durante quase uma década. No auge da sua utilização no final da década de 1980, estima-se que eles tenham causado dezenas de milhares de mortes prematuras cada ano só nos EUA. Eles estavam matando mais americanos cada ano do que os que foram mortos em combate durante

toda a guerra do Vietnã.¹⁸ Soube-se mais tarde que, por motivos comerciais, os resultados de alguns ensaios clínicos sugerindo que os medicamentos eram fatais nunca haviam sido publicados (Consultar o Capítulo 8).¹⁹

Dietilestilbestrol

No passado, os médicos não tinham certeza se as mulheres grávidas que tinham sofrido abortos e dado à luz a criança morta poderiam ser ajudadas por um estrogênio sintético (não natural) chamado dietilestilbestrol (DES). Alguns médicos receitavam esse hormônio e outros não. O DES tornou-se popular no início da década de 1950 e pensava-se que melhorava o funcionamento defeituoso da placenta, o qual acreditava ser a causa desses problemas. As que utilizaram-o foram encorajadas por relatos informais de mulheres que tinham sofrido abortos e dado à luz a criança morta e que, após o tratamento com DES, tinham tido um filho que sobreviveu.

Por exemplo, um obstetra britânico, consultado por uma mulher que tinha dado à luz a criança morta por duas vezes, receitou o medicamento desde o início da gravidez. A gravidez terminou com o nascimento de um bebê nascido vivo. Julgando que a capacidade "natural" da mulher para a gestação bem sucedida podia ter melhorado durante este tempo, o obstetra suprimiu o DES durante a quarta gravidez da mulher; o bebê morreu no útero devido a "insuficiência placentária". Por isso, durante a quinta e a sexta gravidez da mulher, o obstetra e a paciente não hesitaram quanto à administração do DES novamente, e as gravidezes terminaram com bebês nascidos vivos. Tanto o obstetra como a paciente concluíram que o DES era um medicamento útil. Infelizmente, esta conclusão baseada num relato informal nunca foi comprovada em testes imparciais como sendo correta. No mesmo período de tempo em que a mulher estava recebendo tratamento, estudos imparciais estavam de fato sendo conduzidos e foram publicados. Esses estudos revelaram que não havia qualquer evidência de que o DES era benéfico.²⁰

Embora não houvesse qualquer evidência proveniente dos testes imparciais de que o DES era útil na prevenção de criança nascida morta, a história do DES não terminou aí. Vinte anos mais tarde a evidência de efeitos colaterais prejudiciais começaram a surgir quando a mãe de uma jovem com um raro câncer de vagina fez uma observação bem importante. Tinha sido prescrito DES à mãe durante a gravidez e ela sugeriu que o câncer de sua filha poderia ter sido causado pelo medicamento.²¹ Dessa vez a observação estava correta, mas mais importante do que isso, foi demonstrado que estava correta. Desde então, vários estudos revelaram uma gama de efeitos colaterais graves de DES em mulheres e homens que tinham sido expostos ao DES

antes de nascer. Estes efeitos colaterais incluíam não só uma frequência maior de cânceres raros, como também outras anomalias do sistema reprodutivo.

Até ser declarado oficialmente que o DES não deveria ser utilizado na gravidez, vários milhões de pessoas já tinham sido expostas ao medicamento. Conhecendo o que sabemos hoje, se os médicos tivessem usado a evidência científica mais confiável disponível sobre o DES na década de 1950, muito menos deles teriam receitado o medicamento porque nunca se chegou a provar que o DES era de fato eficaz para a condição para a qual foi receitada originalmente. Tragicamente, esta falta de evidência de benefícios foi amplamente ignorada.²²

Terapia de reposição hormonal (HRT)

Para as mulheres que estão passando pela menopausa, a terapia de reposição hormonal (HRT) é muito eficaz na redução das ondas de calor perturbadoras que se sentem habitualmente, e há alguma evidência de que pode ajudar a prevenir a osteoporose (porosidade dos ossos). Gradualmente, mais efeitos benéficos foram atribuídos à HRT, incluindo a prevenção de ataques cardíacos e de AVCs. E milhões de mulheres, aconselhadas por seus médicos, começaram a utilizar a HRT durante mais tempo devido a estes e outros benefícios adicionais. Contudo, a base destas afirmações era muito duvidosa.

Vejam os ataques cardíacos apenas. Durante mais de 20 anos, foi dito às mulheres que a HRT reduziria o risco desta doença grave – na verdade, a recomendação baseava-se nos resultados de estudos parciais (consultar o Capítulo 1 e o Capítulo 6). Depois, em 1997, surgiu um alerta de que o conselho poderia estar errado: pesquisadores da Finlândia e do Reino Unido revisaram, sistematicamente, os resultados de estudos bem conduzidos.²³ Eles descobriram que, longe de reduzir a doença cardíaca, a HRT pode até mesmo aumentá-la. Alguns especialistas importantes descartaram esta conclusão, mas o resultado experimental foi agora confirmado por dois grandes ensaios clínicos bem conduzidos. Se os efeitos da HRT tivessem sido avaliados adequadamente logo no início quando foi introduzida, as mulheres não teriam sido mal informadas e várias dessas mulheres não teriam morrido prematuramente. Para piorar a situação, sabemos agora que a HRT aumenta o risco de AVC e de desenvolvimento do câncer de mama.²⁴

NÃO É DE ADMIRAR QUE ELA ESTIVESSE CONFUSA

Em janeiro de 2004, uma paciente de histerectomia escreveu esta carta para o *The Lancet*:

"Em 1986 fiz uma histerectomia por causa de fibróides. O cirurgião também removeu os meus ovários e descobriu que eu também tinha endometriose. Como eu tinha apenas 45 anos na época e porque teria uma menopausa imediata, foi-me administrada a terapia de reposição

hormonal (HRT). No primeiro ano, tomei estrogênios conjugados (Premarin), mas de 1988 até 2001 tive de fazer administração de estrogênio de 6 em 6 meses, que me foram dados em particular pelo cirurgião que realizou a cirurgia. Sempre hesitei em sujeitar-me ao tratamento, porque sentia que não conseguia controlar as coisas depois de fazer o uso, e também durante vários anos tive muitas dores de cabeça. Tirando isso, sentia-me bastante bem.

Porém, o meu cirurgião garantiu-me que a HRT tinha muitas vantagens e que era adequada para mim, com o qual eu concordei. Com o passar do tempo, foi relatado que a HRT tinha cada vez mais benefícios e não era somente uma substância cosmética para a qual foi utilizada nos seus primeiros anos. Ela agora era benéfica para o coração, osteoporose e em parte uma defesa contra os AVCs. Sempre que visitava o meu cirurgião, ele parecia ter mais evidências sobre as vantagens de tomar HRT.

O meu cirurgião aposentou-se em 2001 e fui a uma consulta com o meu médico do Serviço Nacional de Saúde. Foi um choque! Ele me disse exatamente o oposto do meu cirurgião particular - que seria uma boa ideia deixar de tomar HRT: ela poderia aumentar o risco de doença cardíaca, AVCs e câncer de mama, bem como ser a causa das minhas dores de cabeça. Fiz mais uma administração e depois passei a tomar Premarin durante uns tempos, mas desde então não voltei a tomar a HRT e já passaram quase 8 meses. O meu médico disse que era uma decisão minha continuar a tomar ou não. Estava tão confusa...

Não consigo entender como a HRT e todas as suas vantagens maravilhosas podem ser invertidas em um espaço de tempo tão curto. Como pode uma pessoa leiga como eu tomar a decisão certa? Passei várias horas discutindo e pensando sobre se eu deveria ter continuado a tomar HRT, embora até agora eu ainda não tenha tido muitos efeitos prejudiciais. Sinto-me confusa quanto a toda esta questão e tenho a certeza de que outras mulheres sentem o mesmo".

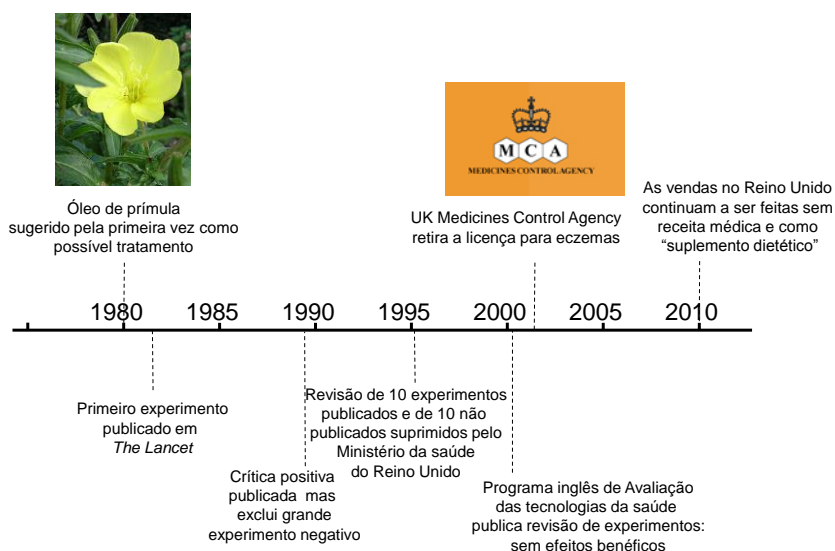
[Huntingford CA. Confusion over benefits of hormone replacement therapy. *Lancet* 2004; 363:332.](#)

No geral, a HRT continua sendo um tratamento valioso para mulheres com sintomas relativos à menopausa.²⁵ Porém, é trágico que tenha sido tão promovida particularmente como um modo para reduzir os ataques cardíacos e os AVCs. Embora a chance de uma maior ocorrência destas doenças graves seja modesta, o número total de mulheres afetadas é de fato enorme porque a HRT foi tão amplamente prescrita.

Óleo de prímula para tratar eczemas

Mesmo que os tratamentos avaliados de forma inadequada não matem ou causem danos, eles podem levar a um desperdício de dinheiro. Eczema é uma dermatose dolorosa que afeta crianças e adultos. As lesões na pele são inestéticas e provocam prurido. Embora o uso de cremes esteróides ajude nesta doença, havia preocupações quanto aos efeitos colaterais desses tratamentos, como o afinamento da pele. No início da década de 1980 um extrato de óleo essencial de plantas – óleo de prímula – surgiu como uma possível alternativa com poucos efeitos colaterais.²⁶ O óleo de prímula contém um ácido gordo essencial chamado ácido gama linolênico (GLA) e havia razões plausíveis para usá-lo. Uma sugestão, por exemplo, era que o modo como o GLA era transformado dentro do corpo (metabolizado) não funcionava em pacientes com eczema. Por isso, em teoria, administrar suplementos de GLA deveria ajudar. O óleo de borrage, também conhecido por óleo de borage, contém quantidades ainda maiores de GLA e foi também recomendado para tratar eczema.

Figura: Cronologia da evidência sobre o óleo de prímula e o seu uso em eczemas.



Acreditava-se que o GLA era seguro. Mas será que era eficaz? Vários estudos foram feitos para descobrir isso, mas eles revelaram resultados contraditórios. E a evidência publicada foi muito influenciada pelos estudos patrocinados por empresas que fabricavam os suplementos. Em 1995, o Ministério da Saúde do Reino Unido solicitou pesquisadores sem ligações com os fabricantes de óleo de prímula para que fizessem uma revisão de 20 estudos publicados e não publicados. Não foi encontrada qualquer evidência de benefício. O Ministério jamais tornou o

relatório público porque os fabricantes do medicamento se opuseram. Mas cinco anos mais tarde, outra revisão sistemática do óleo de prímula e do óleo de borragem realizada pelos mesmos pesquisadores - desta vez foi publicada - revelou que nos estudos maiores e mais completos não havia qualquer evidência convincente de que estes tratamentos funcionavam.²⁷

Mas havia algo por esclarecer: talvez o GLA somente funcionasse em doses muito elevadas. Em 2003, até mesmo esta afirmação foi refutada por um teste imparcial conduzido cuidadosamente.²⁸ Ironicamente, na altura em que estes resultados foram publicados, a Agência de controle de medicamentos do Reino Unido (a MCA, que posteriormente se tornou a Agência reguladora de medicamentos e produtos de saúde, a MHRA) retirou finalmente, em outubro de 2002, as licenças de produto de dois principais preparados de óleo de prímula porque não havia qualquer evidência de que eles funcionavam.

No entanto, como não foram expressas quaisquer preocupações sobre a segurança do óleo de prímula, este óleo ainda está amplamente disponível para venda sem receita médica como "suplemento dietético" para tratar várias doenças. Relativamente ao seu uso para tratar eczemas, as alegações sobre a sua eficácia são expressas usando termos vagos como "pessoas com eczemas podem encontrar alívio", "pode ser útil" e "possui determinadas propriedades medicinais que podem atuar como anti-inflamatório para certas condições como eczemas".

PONTOS PRINCIPAIS

- Nenhuma teoria ou opinião profissional é um guia confiável de tratamentos seguros e eficazes.
- Só porque um tratamento está "estabelecido" não significa que ele seja mais benéfico do que prejudicial.
- Mesmo que os pacientes não sofram por causa de tratamentos testados de forma inadequada, usá-los pode esgotar recursos individuais e da comunidade.

Referências

Capítulo 2. Efeitos esperados que não se concretizam

¹⁶ Gilbert R, Salanti G, Harden M, *et al.* Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of clinicians' recommendations from 1940-2000. *International Journal of Epidemiology* 2005; 34:74-87.

¹⁷ Furberg CD. Effect of antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1983; 52:32C-36C.

-
- ¹⁸ Chalmers I. In the dark. Drug companies should be forced to publish all the results of clinical trials. How else can we know the truth about their products? *New Scientist* 2004, 6 March, p.19. Citing Moore T, *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.
- ¹⁹ Cowley AJ, Skene A, Stainer K, *et al*. The effect of lorcinide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993; 40:161-6.
- ²⁰ Chalmers I. Evaluating the effects of care during pregnancy and childbirth. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, eds. *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford: Oxford University Press, 1989:3-38.
- ²¹ Ulfelder H. The stilbestrol disorders in historical perspective. *Cancer* 1980; 45:3008-11.
- ²² Office of Technology Assessment. *Identifying health technologies that work: searching for evidence*. Washington, DC: US Government Printing Office, 1994.
- ²³ Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997; 315:149-53.
- ²⁴ Anonymous. HRT: update on the risk of breast cancer and long-term safety. *Current Problems in Pharmacovigilance* 2003; 29:1-3. Citing results of Women's Health Initiative randomized controlled trial (*JAMA* 2003; 289:3243-53) and Million Women Study (*Lancet* 2003; 362:419-27).
- ²⁵ Roberts H. Hormone replacement therapy comes full circle. *BMJ* 2007; 335:219-20.
- ²⁶ Williams HC. Evening primrose oil for atopic dermatitis: time to say goodnight (editorial). *BMJ* 2003; 327:1358-9.
- ²⁷ Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatment for atopic eczema. *Health Technology Assessment* 2000; 4(37):1-191.
- ²⁸ Takwale A, Tan E, Agarwal S, *et al*. Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *BMJ* 2003; 327:1385-7.

Capítulo 3

Mais não significa melhor

Há uma ideia popular errada de que se um tratamento é bom, mais dele será melhor. Isso não é verdade. Aliás, mais pode ser pior. Encontrar a dose "certa" - na qual os benefícios são máximos e os efeitos adversos (efeitos colaterais) são mínimos – isso é um desafio comum para todos os tratamentos. Conforme a dose é aumentada, os efeitos benéficos chegam a um platô, mas os efeitos adversos normalmente aumentam. Portanto, "mais" pode reduzir o benefício efetivo, ou até mesmo causar prejuízos.

Os diuréticos são um bom exemplo: em doses reduzidas elas baixam a pressão sanguínea e têm poucos efeitos adversos. Uma dose elevada não baixa mais a pressão sanguínea, mas provoca efeitos indesejados, como o excesso de micção, impotência e maior quantidade de açúcar no sangue. Da mesma forma, aspirina em doses reduzidas - entre um quarto e metade de um comprimido normal por dia - ajuda a prevenir AVCs, com poucos efeitos adversos. Contudo, embora vários comprimidos de aspirina por dia possam aliviar uma dor de cabeça, elas não prevenirão mais AVCs e aumentarão o risco de úlceras gástricas.

Este princípio da dose "certa" estende-se além da terapia de medicamentos para muitos outros tratamentos, incluindo a cirurgia.

Tratamentos intensivos para o câncer de mama

As terapias defendidas para tratar o câncer de mama - tantas vezes noticiadas - oferecem algumas lições valiosas sobre os perigos de assumir que mais tratamentos intensivos são mais benéficos.

FAZEMOS CERTAS COISAS PORQUE...

"Nós [médicos] fazemos certas coisas, porque outros médicos também fazem e não queremos ser diferentes, por isso as fazemos; ou porque fomos ensinados a fazer assim [por professores, colegas e residentes (médicos estagiários)]; ou porque fomos obrigados [por professores, administradores, reguladores, legisladores] a fazer assim, e pensamos que devemos atuar desta forma; ou porque o paciente quer assim, e pensamos que devemos fazer assim; ou por causa de mais incentivos [testes desnecessários (particularmente por médicos orientados por procedimentos) e visitas], pensamos que devemos fazê-lo; ou por causa do medo [do sistema jurídico, das auditorias] achamos que devemos

atuar desta forma [o tão chamado "proteger-se a si mesmo"]; ou porque precisamos de algum tempo [para deixar a natureza tomar seu rumo], por isso fazemos o que fazemos; finalmente e de forma mais comum, porque temos de fazer alguma coisa [justificar] e não conseguimos aplicar o senso comum, então fazemos assim".

Parmar MS. *We do things because (rapid response)*. *BMJ*. Postado no dia 1 de março de 2004 em www.bmj.com.

Ao longo do séc. XX e já no séc. XXI, as mulheres com câncer de mama demandaram e sofreram alguns tratamentos excessivamente brutais e dolorosos. Alguns desses tratamentos - cirúrgicos e médicos - foram além do que era realmente necessário para combater a doença. Mas esses tratamentos eram também inquestionavelmente populares entre alguns pacientes e alguns dos seus médicos. As pacientes estavam convencidas de que quanto mais radical ou tóxica fosse a terapia, maior seria a probabilidade de "vencer" a doença. Foram precisos muitos anos para que os médicos e as pacientes, que se prepararam para desafiar as opiniões ortodoxas da condição, começassem a mudar o rumo da crença. Eles não só tinham de produzir evidência confiável para banir o mito de que "mais é melhor", como também tinham de sofrer o desprezo por parte dos seus colegas e a resistência de profissionais eminentes.

OS TRATAMENTOS AGRESSIVOS NEM SEMPRE SÃO OS MELHORES

"É muito fácil para aqueles de nós que está tratando câncer imaginar que melhores resultados se devem a um tratamento mais agressivo. Estudos randomizados comparando tratamentos agressivos com tratamentos menos agressivos são vitais para proteger as pacientes de riscos desnecessários e de efeitos colaterais precoces ou tardios de tratamentos agressivos desnecessários. A comparação é ética porque ao negar possíveis benefícios para as pessoas, elas ficam também protegidas contra possíveis prejuízos desnecessários - e ninguém sabe o que acontecerá no final".

Brewin T in Rees G, ed. *The friendly professional: selected writings of Thurstan Brewin*. Bognor Regis: Eurocommunica, 1996.

Hoje em dia, o medo, juntamente com a crença de que mais significa melhor, ainda dita as escolhas de tratamento, até mesmo quando não existe evidência de benefícios nas abordagens

mais simples, e quando prejuízos conhecidos são consideráveis, incluindo a possibilidade de morte por causa do próprio tratamento. Por exemplo, esta mentalidade ainda impulsiona alguns pacientes e seus médicos a optar pela "tradicional" cirurgia mutilante. Outros escolhem a quimioterapia de dose elevada, com os seus bens conhecidos efeitos colaterais tão dolorosos e desagradáveis, ou o Herceptin, que pode causar problemas cardíacos graves (ver Capítulo 1), até mesmo quando tratamentos mais simples seriam suficientes. Como isso pode acontecer?

Cirurgia mutilante

Até meados do séc. XX, a cirurgia era o principal tratamento para o câncer de mama. Isso se baseava na crença de que o câncer progredia de forma lenta e ordenada, espalhando-se primeiro do tumor da mama até os gânglios linfáticos locais, na axila, por exemplo. Como consequência, julgava-se que quanto mais radical e rápida fosse a cirurgia para retirar o tumor, melhor seria a chance de parar a propagação do câncer. O tratamento era feito através da cirurgia "local" - ou seja, cirurgia na mama ou perto dela. Pode ter-se chamado local, mas uma mastectomia radical era tudo menos isso. Ela envolvia a remoção de grandes áreas do músculo do peito e bastante tecido dos gânglios linfáticos das axilas e da própria mama.

MASTECTOMIA RADICAL CLÁSSICA (DE HALSTED)

A mastectomia radical, desenvolvida no final do séc. XIX por William Halsted, era a cirurgia mais frequentemente conduzida para o câncer de mama até o terceiro trimestre do séc. XX. Além de remover a mama por completo, o cirurgião cortava o músculo peitoral maior que cobria a parede torácica. O músculo peitoral menor também era removido, de modo a permitir que o cirurgião tivesse um acesso facilitado à axila para retirar os gânglios linfáticos e a gordura circundante.

MASTECTOMIAS RADICAIS ESTENDIDAS

A crença de que "mais é melhor" levou os cirurgiões extremista a conduzirem cirurgias ainda mais estendidas, em que cadeias de gânglios linfáticos sob a clavícula e os gânglios mamários internos sob o esterno também eram removidos. Para conseguir chegar aos gânglios mamários internos eram removidas várias costelas e o esterno era cortado com um cinzel. Ainda não satisfeitos com isso, alguns cirurgiões foram tão longe como remover o braço do lado afetado como cortar várias glândulas ao longo do corpo (suprarrenal, hipófise, ovários) para suprimir a produção de hormônios considerados os "alimentadores" da propagação do tumor.

Se uma mulher sobrevivesse a essas operações, ficava com a caixa torácica gravemente mutilada, o que era difícil de esconder debaixo de qualquer roupa. Se a cirurgia fosse conduzida no lado esquerdo, apenas uma camada fina de pele permaneceria para cobrir o coração.

Adaptado de Lerner BH, *The breast cancer wars: hope, fear and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. New York; Oxford University Press, 2003.

No entanto, atentos especialistas em câncer de mama notaram que estas cirurgias mutilantes progressivamente não pareciam ter qualquer impacto nas taxas de mortalidade por câncer de mama. Por isso, eles avançaram com uma teoria diferente - o câncer de mama, em vez de espalhar-se a partir da mama através dos gânglios linfáticos próximos, era, na verdade, uma doença sistêmica (ou seja, espalhada) a partir de outra parte do corpo. Ou seja, julgavam que as células cancerígenas já deviam existir antes em outro lugar do corpo quando o caroço na mama era detectado (ver abaixo). Sendo esse o caso, sugeriram que a remoção do tumor fosse com uma margem adequada de tecido normal, somada a sessão de radioterapia local, assim seriam mais agradáveis para a mulher e poderiam ser tão eficazes quanto a cirurgia radical. A introdução de "terapias sistêmicas" naquela época - ou seja, tratamentos que lidariam com a produção ou desenvolvimento de células cancerígenas em qualquer outra parte do corpo - também se baseava nesta nova teoria de propagação do câncer de mama.

Como resultado direto desta nova forma de pensar, os médicos defenderam uma cirurgia mais limitada conhecida como tumorectomia, ou seja, remoção do tumor e de uma margem de tecido normal circundante. A tumorectomia era seguida por radioterapia, e em algumas mulheres por quimioterapia. Mas os adeptos da tumorectomia se depararam com uma resistência enorme ao comparar a nova abordagem com a cirurgia radical. Alguns médicos acreditavam muito firmemente em uma ou outra abordagem e os pacientes clamavam por um ou outro tratamento. O resultado foi um atraso prolongado da produção de evidência, crucial sobre os méritos e deméritos do novo tratamento proposto quando comparado com o antigo.

Contudo, apesar destas dificuldades, os excessos cirúrgicos foram finalmente desafiados por cirurgiões que não estavam dispostos a continuar diante de benefícios questionáveis para seus pacientes e por mulheres francas que não estavam dispostas a passar por cirurgias mutilantes.

Em meados da década de 1950, George Crile, um cirurgião americano, abriu caminho ao expor as suas preocupações sobre a abordagem de "mais é melhor". Acreditando que não havia outra tática para fazer com que os médicos pensassem de forma crítica, Crile fez um apelo a eles redigindo

um artigo para a popular *Life Magazine*.²⁹ Ele disse a coisa certa: o debate dentro da profissão médica era agora conhecido publicamente, em vez de estar somente confinado aos círculos acadêmicos. Então, outro cirurgião dos EUA, Bernard Fisher, trabalhando em conjunto com colegas de outras especialidades, desenvolveu uma série de experimentos rigorosos para estudar a biologia do câncer. Os resultados sugeriam que as células cancerígenas podiam mesmo viajar amplamente através da corrente sanguínea, mesmo antes da descoberta do câncer primário. Por isso, a cirurgia agressiva fazia pouco sentido se o câncer já estava presente em outra parte do corpo.

Enquanto Crile tinha usado o seu parecer clínico para defender e empregar terapias locais menos radicais, Fisher e um grupo crescente de pesquisadores colaboravam em uma abordagem mais formal e rigorosa. Eles procuravam provar ou refutar o valor da cirurgia agressiva através do mais bem conhecido método sem viés (imparcial): os estudos randomizados (ver Capítulo 6). Eles consideravam que através da realização desses estudos poderiam convencer a comunidade médica e o grande público de um modo ou de outro. Em 1971, o franco Fisher declarou também que os cirurgiões tinham a responsabilidade ética e moral de testar as suas teorias conduzindo experimentos desse tipo. E certamente, o acompanhamento de 20 anos dos experimentos de Fisher mostraram que, conforme medido pelo risco de morte prematura, não poderia ser demonstrada qualquer vantagem da mastectomia agressiva comparada à tumorectomia seguida de terapia de radiação.³⁰

ALOCAÇÃO RANDOMIZADA - UMA EXPLICAÇÃO SIMPLES

"O objetivo da randomização é minimizar o viés e garantir que os pacientes em cada grupo de tratamento sejam as mais semelhantes possível em todos os fatores conhecidos e desconhecidos. Isto assegura que quaisquer diferenças encontradas entre os grupos no(s) desfecho(s) de interesse se devem às diferenças no efeito do tratamento e não às diferenças entre os pacientes aos quais se administra cada um dos tratamentos.

Isso evita a possibilidade de um clínico alocar conscientemente ou inconscientemente um tratamento a um tipo particular de paciente e o outro tratamento a outro tipo, ou que um certo tipo de paciente escolha um tratamento enquanto outro tipo escolhe o outro".

[Harrison J. Presentation to Consumers' Advisory Group for Clinical Trials, 1995](#)

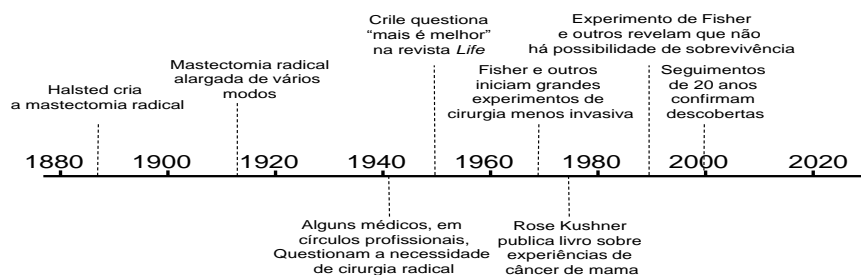
Também foram realizados estudos randomizados (ver Capítulo 6) por pesquisadores em outros países comparando a terapia de conservação da mama com a mastectomia radical, como exemplo temos Hedley Atkins e colegas no Reino Unido no início da década de 1960, e mais

tarde por Veronesi e colegas na Itália. A imagem global confirmou os resultados de Fisher: que não havia qualquer evidência de que a mastectomia radical aumentava a sobrevivência, mesmo após 20 anos de acompanhamento.³¹ Foram realizados outros estudos randomizados na Suécia, Itália, Reino Unido e EUA com objetivo de comparar várias outras formas de tratamento, por exemplo, terapia de radiação após a cirurgia comparada com a cirurgia sozinha, e quimioterapias de curto prazo comparadas com as de longo prazo.

No geral, os resultados destes estudos iniciais e de estudos laboratoriais detalhados apoiavam a teoria de que o câncer de mama era mesmo uma doença sistêmica, com as células cancerígenas se espalhando através da corrente sanguínea antes do tumor de mama ser detectado.³² Por todo o mundo, cada vez mais médicos ficaram convencidos pela crescente evidência de que a cirurgia radical trazia mais prejuízos do que benefícios. E nas últimas décadas do séc. XX as atitudes dos pacientes e do público começaram a mudar também. Liderados pelo trabalho a favor dos pacientes e de ativistas como Rose Kushner (ver Capítulo 11) nos EUA e em outros lugares, grupos de pacientes melhor informados se reuniram vindos dos quatro cantos do mundo para desafiar a abordagem "mais é melhor" relativamente à cirurgia e ao paternalismo médico que muitas vezes a defendia.

A atividade difundida dos pacientes e dos profissionais de saúde desafiou efetivamente os excessos cirúrgicos praticados no passado em quase toda a parte. Inacreditavelmente, contudo, ainda há relatos de cirurgias desnecessárias e mutilantes da mama sendo realizadas. Por exemplo, em 2003, mais de 150 cirurgias radicais da mama foram realizadas no Japão.³³

Figura: Como desafiar a abordagem "mais é melhor" na cirurgia de câncer de mama.



Em 1985, os grandes volumes de experimentos sobre câncer de mama em todos os aspectos do tratamento dificultaram a possibilidade das pessoas manterem-se suficientemente atualizadas dos resultados. Para solucionar este problema, Richard Peto e seus colegas em Oxford reuniram todos os resultados de experimentos na primeira de uma série de revisões sistemáticas (ver Capítulo 8) de toda a informação sobre todas as mulheres que tinham participado dos vários estudos.³⁴ As revisões sistemáticas dos tratamentos para o câncer de mama são hoje em dia atualizadas e publicadas regularmente.^{35, 36}

Transplantes de medula óssea

Contudo, o legado da cirurgia mutilante não fez desaparecer a mentalidade de "mais é melhor" - longe disso. Nas duas últimas décadas do séc. XX, foi introduzida a abordagem de um novo tratamento envolvendo quimioterapia de dose elevada seguida de um transplante de medula óssea ou "resgate de células tronco". Uma reportagem no *New York Times* em 1999 resumiu o pensamento por trás desta abordagem:

"Os médicos retiram um pouco de medula óssea ou glóbulos vermelhos da paciente e, em seguida, administram-lhe enormes quantidades de medicamentos tóxicos, suficientes para destruir a medula óssea. A esperança é que as doses elevadas eliminem o câncer e que a medula óssea guardada, quando colocada de novo no corpo, cresça de novo rapidamente para que a paciente não morra devido à infecção. A versão do procedimento, usando doações de medula óssea, há muito tempo tinha sido aceita como eficaz para o câncer no sangue, mas unicamente porque o câncer existia na medula que estava sendo substituída. O uso do tratamento para o câncer de mama envolvia um pensamento completamente diferente e não testado".³⁷

Particularmente nos EUA, milhares de mulheres desesperadas pressionaram os médicos e os hospitais a usar este tratamento tão desagradável, mesmo tendo morrido cinco pacientes em 100 devido a este tratamento. Foram gastos milhares de dólares, incluindo alguns dos próprios bolsos das pacientes. Finalmente, algumas pacientes foram reembolsadas pelas suas companhias de convênios de saúde, que acabaram por ceder à pressão para fazê-lo, apesar da falta de evidência da utilidade do tratamento. Vários hospitais e clínicas enriqueceram com os lucros. Em 1998, a corporação de um hospital lucrou \$128 milhões, principalmente pelos seus centros de câncer que realizavam transplantes de medula óssea. Para os médicos dos EUA era uma fonte de rendimento lucrativa e de prestígio e isso fornecia um campo rico para a produção de publicações. A demanda insistente dos

pacientes alimentava o mercado. A concorrência de hospitais privados dos EUA para fornecer os tratamentos era intensa, com publicidade e ofertas com preços reduzidos. Na década de 1990, até os centros médicos acadêmicos dos EUA tentando recrutar pacientes para experimentos clínicos estavam oferecendo este tratamento. Estes programas questionáveis tornaram-se uma "galinha dos ovos de ouro" para os serviços de combate ao câncer.

O acesso irrestrito a tratamentos não aprovados teve outro lado negativo grave: não havia pacientes suficientes disponíveis para participar de experimentos comparando estes tratamentos com terapias padrão. Como consequência, tardou muito mais a obtenção de respostas confiáveis em vez de antecipá-las.

A LUTA PELA EVIDÊNCIA LIVRE DE VIÉS

Pesquisadores esperavam que levasse cerca de três anos para inscrever quase 1.000 mulheres em dois estudos. Em vez disso, levou sete anos... Isso não é assim tão surpreendente... As pacientes nos estudos clínicos precisam assinar um formulário de consentimento descrevendo o prognóstico cruel e declarando que não há qualquer evidência de que os transplantes de medula óssea são melhores do que as terapias padrão. Para entrar no experimento, é necessário enfrentar estas realidades, o que nunca é fácil. Porém, se a paciente fizer um transplante fora do experimento com um grupo de pacientes controlado, conhecido como estudo randomizado, os médicos entusiastas podem dizer-lhe que um transplante poderia salvar a vida dela. Embora as pacientes tenham o direito à verdade, elas compreensivelmente não vão a consultas com médicos que lhes tiram a esperança.

[Adaptado de Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times* Special Report, 2 October 1999.](#)

Mas apesar das dificuldades para obter evidência livre de viés perante tais pressões, alguns ensaios clínicos foram realizados e outras evidências revisadas de forma crítica. E em 2004, uma revisão sistemática dos resultados acumulativos da quimioterapia convencional comparada com a quimioterapia de dose elevada seguida de um transplante de medula óssea, como tratamento geral para o câncer de mama, não conseguiu revelar qualquer evidência convincente de que ela era útil.^{38, 39}

Ousar pensar em fazer menos

Então, mais nem sempre é sinônimo de melhor - e esta mensagem continua importante. Hoje em dia, em mulheres com câncer de mama metastático (espalhado), existe um entusiasmo

considerável com relação a tratamentos como o Herceptin (ver acima e ver Capítulo 1). Porém, na melhor das hipóteses, o Herceptin oferece a estas pacientes uma pequena chance de uma vida mais longa – medida por vezes somente em dias ou semanas – à custa de efeitos colaterais graves, ou por vezes até da morte por causa do próprio tratamento".^{40 41} Esta tendência para tratar exageradamente também é evidente na outra extremidade do espectro do câncer de mama. Por exemplo, os tratamentos excessivos e por vezes desnecessários têm sido praticados em mulheres com condições pré-cancerígenas, como o carcinoma ductal in situ (CDIS) detectado pela mamografia (ver Capítulo 4), quando o CDIS pode não causar nenhum problema na vida toda da mulher caso não seja tratado. Por enquanto, a necessidade da cirurgia de rotina para remover os gânglios linfáticos na axila, que contém riscos de complicações desagradáveis que afetam o braço, como o linfedema (ver Capítulo 5), está sendo cada vez mais desafiado porque a sua adição aos tratamentos não parece melhorar a sobrevida.⁴²

PONTO PRINCIPAL

- Um tratamento mais intensivo não significa ser mais benéfico, e pode por vezes ser mais prejudicial do que benéfico.

Referências

Capítulo 3. Mais não significa melhor

²⁹ Crile G. A plea against blind fear of cancer. *Life*, 31 October 1955, pp. 128-32.

³⁰ Baum M, Houghton J. Contribution of randomised controlled trials to understanding and management of early breast cancer. *BMJ* 1999; 319:568-71.

³¹ Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, *et al.* Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2002; 347:1227-32.

³² Baum M. *Breast beating: a personal odyssey in the quest for an understanding of breast cancer, the meaning of life and other easy questions*. London: Anshan, 2010.

³³ Japanese Breast Cancer Society. Results of questionnaires concerning breast cancer surgery in Japan 1980-2003. *Breast Cancer* 2005; 12(1).

³⁴ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *New England Journal of Medicine* 1988; 319:1681-92.

³⁵ Site da Clinical Trial Service Unit: www.ctsu.ox.ac.uk.

-
- ³⁶ Site da The Cochrane Collaboration: www.cochrane.org.
- ³⁷ Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times Special Report*, 2 October 1999.
- ³⁸ Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, *et al.* High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003139.
- ³⁹ Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, *et al.* High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003142.
- ⁴⁰ Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005; 353:1659-72.
- ⁴¹ Romond EH, Perez EA, Bryant J, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005; 353:1673-84.
- ⁴² Carlson GW, Woods WC. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *JAMA* 2011; 305:606-7.

Capítulo 4

Precoce não é necessariamente melhor

Nos primeiros três capítulos mostramos como os tratamentos testados de forma não adequada podem causar danos graves. Aqui vamos virar nossa atenção para o rastreamento aparentemente bem sucedido das pessoas cujo objetivo é verificar se há sinais precoces de doenças. O rastreamento parece tão sensato - qual será a melhor maneira de evitar consequências graves de uma doença e permanecer saudável? Embora o rastreamento seja útil para várias condições, o rastreamento tanto pode ajudar como prejudicar.

Neste capítulo, descrevemos vários exemplos de doenças para mostrar por que motivo o diagnóstico precoce pode ser bom, mas nem sempre é melhor; por que motivo vários tipos de rastreamento não trazem qualquer benefício, ou trazem benefícios incertos; e como os benefícios do rastreamento foram frequentemente exagerados e os prejuízos minimizados ou ignorados.

DE PESSOA A PACIENTE

O rastreamento irá inevitavelmente tornar algumas pessoas cujo teste é "positivo" em pacientes - uma transformação que não é aceita facilmente. "Se um paciente pedir ajuda a um médico, o médico faz o melhor possível. O médico não é responsável pelos problemas do conhecimento médico. Se, contudo, o profissional de saúde iniciar procedimentos de rastreamento, o médico fica em uma situação bem diferente. O médico deve, na nossa opinião, possuir evidência conclusiva de que o rastreamento pode alterar a história natural da doença em uma proporção significativa dos pacientes examinados".

[Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. *British Medical Bulletin* 1971; 27:3-8.](#)

O rastreamento de pessoas saudáveis nunca deve ser feito facilmente; existem sempre lados negativos importantes que nos devem tornar cautelosos. O rastreamento é uma intervenção médica. Mais do que isso, a oferta de rastreamento é em si mesma uma intervenção. Mesmo quem escolhe rejeitar o rastreamento fica com uma dúvida incessante sobre se tomou a decisão "certa" - é a natureza humana. Não ter qualquer opção de rastreamento é muito diferente.

Na melhor das hipóteses, o rastreamento deveria ser somente sugerido a pessoas saudáveis que procuram tranquilizar-se ou tratar-se caso exista evidência sólida de que: (a) ele será mais benéfico do que danoso a um custo acessível; e (b) ele será realizado como um programa de boa qualidade e bem administrado (ver abaixo).⁴³

O rastreamento é muito mais do que um teste "isolado". As pessoas convidadas para fazer o rastreamento precisam de informações suficientes, relevantes e livre de viés para poderem decidir se aceitam a sugestão ou não, ou seja, elas precisam saber aquilo que vão fazer (ver abaixo).⁴⁴

Um modo de pensar sobre o rastreamento é assim:

Rastreamento = um teste mais uma estratégia de gestão eficaz.

Lições do rastreamento do neuroblastoma

A experiência com o rastreamento do neuroblastoma, um câncer raro que ocorre principalmente em crianças, é educacional de várias formas. Este tumor afeta as células nervosas em várias partes do corpo. As taxas de sobrevivência das crianças afetadas dependem de fatores, como por exemplo, qual a parte do corpo afetada, o quanto o tumor se espalhou até ao momento em que é diagnosticado e a idade da criança. A taxa de sobrevivência geral de cinco anos das crianças entre um e quatro anos no diagnóstico é de cerca de 55%.⁴⁵ Uma característica curiosa do neuroblastoma é que se trata de um dos poucos tipos de câncer que por vezes desaparecem completamente sem tratamento - um fenômeno chamado de regressão espontânea.⁴⁶

O neuroblastoma era um alvo tentador do rastreamento por quatro razões: (1) sabe-se que as crianças diagnosticadas antes do primeiro ano de vida têm mais esperança média de vida do que as que são diagnosticadas mais tarde; (2) as crianças com doença avançada têm piores desfechos do que as crianças na fase inicial da doença; (3) existe um teste de rastreamento simples e barato que pode ser realizado obtendo fraldas molhadas e medindo substâncias na urina; e (4) o teste detecta nove em dez crianças com neuroblastoma.⁴⁷

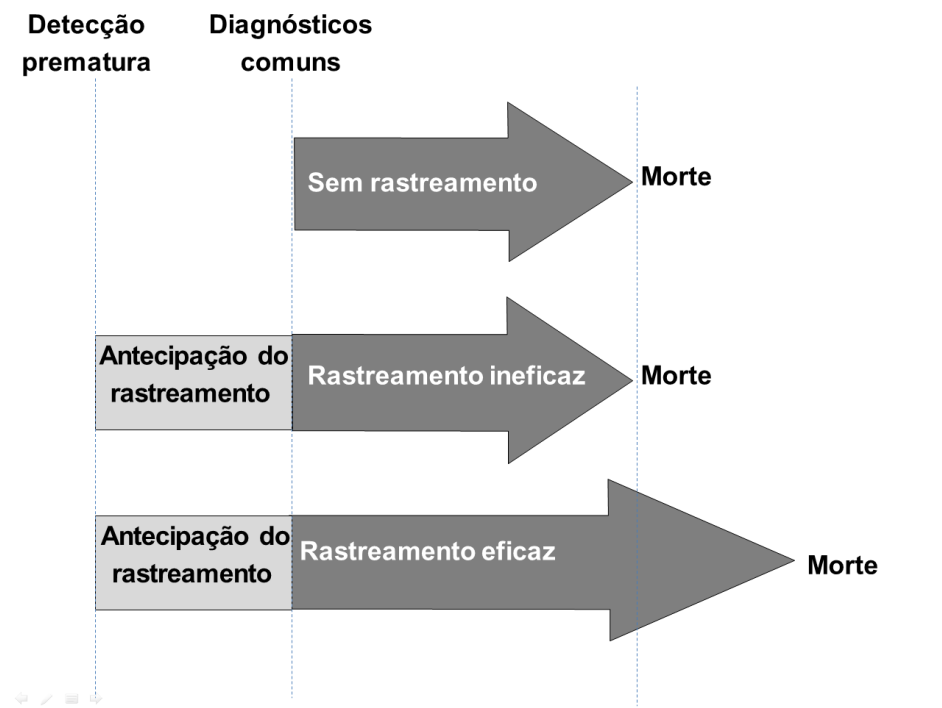
O rastreamento em massa de bebês para verificar a presença de neuroblastoma aos seis meses de idade foi introduzido pela primeira vez no Japão em 1985 sem o benefício da evidência livre de viés (imparcial) dos estudos clínicos. Durante os primeiros três anos de rastreamento por toda a nação, mais de 337 bebês foram diagnosticados, 97% dos quais estavam vivos em 1990 no seguimento do tratamento. Mas, 20 anos mais tarde, não havia evidência de que o rastreamento de neuroblastoma reduzia o número de crianças que morriam por causa deste câncer. Como isso é possível?

Quando a evidência foi examinada sobre qual o rastreamento que tinha sido introduzido e promovido no Japão, chegou-se à conclusão de que havia falhas graves - mas também uma explicação pronta. O impressionante dígito de sobrevivência de 97% ilustra o efeito de algo conhecido tecnicamente como "viés de duração" - indicando que o rastreamento funciona melhor na detecção de condições que se desenvolvem lentamente (tumores de evolução lenta neste caso). Em contrapartida, os tumores de evolução rápida têm menos probabilidade de serem detectados no rastreamento, mas conduzirão a sinais clínicos no bebê. Por exemplo, um inchaço no abdome, que fará com que a criança seja levada ao médico rapidamente. Estes tumores de evolução rápida são potencialmente muito mais graves do que os que evoluem lentamente. Os neuroblastomas de evolução lenta têm normalmente um bom resultado, incluindo a regressão espontânea (ver acima).⁴⁸

Então, os 337 casos diagnosticados através do rastreamento teriam tido na sua maioria um bom resultado de qualquer forma e não teriam incluído bebês com os piores resultados potenciais. E, claro, o rastreamento teria detectado alguns neuroblastomas que teriam desaparecido naturalmente. Sem o rastreamento ninguém saberia que estes tumores existiam. Com o rastreamento, este sobrediagnóstico transformou os bebês afetados em pacientes, que depois foram expostos a danos desnecessários associados ao tratamento.

Além disso, os resultados encorajadores de estudos pequenos que tinham levado ao rastreamento por toda a nação no Japão tinham, inicialmente, sido analisados verificando o tempo de vida desde a data do diagnóstico do neuroblastoma, e não o tempo de vida desde a data de nascimento. Isto é importante porque diagnosticar uma doença precocemente não faz com que os pacientes vivam mais tempo automaticamente. Eles meramente vivem por um período de tempo mais longo com o "rótulo" da doença. Dito de outra forma, a sobrevida parece mais longa porque o "relógio da doença" começa a contar mais cedo. Este é um exemplo de outro tipo de viés conhecido como "viés de tempo de execução" e pode ser superado através da análise dos resultados por data de nascimento em vez de pela idade no momento do diagnóstico.

Figura: Viver mais tempo com o rótulo de uma doença.



Em contrapartida, quando foi obtida evidência livre de viés a partir de ensaios clínicos conduzidos no Canadá e na Alemanha, envolvendo cerca de três milhões de crianças no total, os pesquisadores não conseguiram detectar qualquer benefício no rastreamento, mas havia danos óbvios.⁴⁹ Estes incluíam cirurgia injustificada e quimioterapia, que podem ter efeitos indesejáveis graves. À luz desta evidência, o rastreamento dos bebês para verificar a presença de neuroblastoma no Japão foi interrompido em 2004.

NÃO ASSUMA QUE A DETECÇÃO PRECOCE VALE A PENA

"O rastreamento do neuroblastoma ilustra como se pode cair facilmente na armadilha de assumir que só porque uma doença pode ser detectada precocemente, o rastreamento vale a pena... Dois estudos demonstram que o rastreamento do neuroblastoma não só era inútil, como também levaria ao "sobrediagnóstico" e deve ter identificado tumores que teriam desaparecido espontaneamente. Ambos os estudos mencionavam crianças no grupo rastreado que sofriam de complicações graves por causa do tratamento... Felizmente, estas lições foram aprendidas quando foi considerada a implementação de outros programas de rastreamento, por exemplo, o rastreamento do câncer de próstata".

(Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002; 9:56.)

Enquanto isso, os bebês do estado de Nova Gales do Sul na Austrália foram poupados ao rastreamento do neuroblastoma, que tinha sido planejado na década de 1980 após os encorajantes estudos iniciais japoneses. Mas os resultados japoneses, como mencionado acima, mostraram uma taxa de sobrevivência mais longa desde a data do diagnóstico relativamente aos bebês rastreados. A taxa de sobrevivência desde a data de nascimento não havia sido analisada. Então, um especialista australiano entrou em cena e voltou a analisar os resultados japoneses desde as datas de nascimento dos bebês em vez de desde as datas do diagnóstico. Esta análise não mostrou qualquer diferença nas taxas de sobrevivência dos bebês rastreados e não rastreados. Isto convenceu as autoridades de Nova Gales do Sul a abandonarem o seu programa de rastreamento, assim poupando os bebês a danos desnecessários e o serviço de saúde a despesas desnecessárias.

Pesando benefícios e prejuízos

Existem vários exemplos de rastreamento benéfico. Talvez o mais amplamente usado em adultos seja a verificação de fatores de risco relativamente à doença cardíaca e AVC, que é realizado de modo rotineiro nos postos de saúde. Existe evidência credível de que a pressão alta, os níveis de colesterol altos no sangue e o consumo de tabaco aumentam o risco destas doenças e que a identificação, aconselhamento e tratamento de pessoas com tais fatores de risco pode prevenir ataques cardíacos e AVCs.

Benefícios do rastreamento da fenilcetonúria

Os bebês recém-nascidos são rotineiramente rastreados para verificar se há presença de uma doença hereditária chamada de fenilcetonúria (PKU). Os bebês com PKU não conseguem processar a fenilalanina, uma substância que está presente em alimentos diários como o leite, carne, peixe e ovos. Se a condição não for tratada, a fenilalanina acumula no sangue provocando danos graves e irreversíveis no cérebro. Os testes de PKU envolvem a coleta de algumas gotas de sangue do calcanhar do bebê, que são depois analisadas em um laboratório. Se este "teste do pezinho" der positivo e o diagnóstico for confirmado por testes adicionais, os bebês são tratados com uma dieta especial para ajudá-los a desenvolver normalmente.

Rastreamento do aneurisma da aorta abdominal: proceder com cuidado

Na outra extremidade do espectro da idade, o rastreamento do aneurisma da aorta abdominal pode ser também benéfico. A aorta é a principal artéria do corpo, que sai do coração

passando pelo peito e pelo abdome. Em algumas pessoas a parede da aorta no abdome enfraquece conforme envelhecem e, assim, começa a expandir-se - isto é um aneurisma, uma condição que raramente evidencia sintomas e que é mais comum em homens de 65 anos ou mais. Os aneurismas grandes podem praticamente romper e vaziar sem avisar, causando frequentemente a morte.⁵⁰

A evidência relativa à frequência de aneurismas em homens mais velhos pode ser usada como base para a introdução de um programa de rastreamento. No Reino Unido, por exemplo, é sugerido aos homens (às mulheres não) que fazem 65 anos, um rastreamento com ultrassonografia. As tomografias podem mostrar os aneurismas grandes, o que permite que estes homens possam receber aconselhamento especializado e tratamento, normalmente cirurgia. Os homens com aneurismas menores são monitorados por tomografias adicionais, e aqueles cuja aorta não está alargada não precisam ser rastreados de novo. A qualidade do rastreamento e da cirurgia é crucialmente importante. A cirurgia de um aneurisma é um procedimento importante e, se as taxas de complicações forem elevadas, então mais homens serão prejudicados em vez de ajudados.

Rastreamento do câncer de mama: bem estabelecido, mas continua sendo controverso

Considerando que o rastreamento de rotina do câncer com a mamografia está bem estabelecido em vários países, pode-se assumir que o rastreamento mamográfico deve ser baseado em uma evidência sólida de benefícios superando os prejuízos. Como um especialista em saúde pública dos EUA observou em 2010: "Nenhum outro teste de rastreamento foi tão cuidadosamente estudado. Nos últimos 50 anos, mais de 600.000 mulheres participaram em 10 estudos randomizados, cada um envolvendo aproximadamente 10 anos de seguimento". Mas ele continuou dizendo que: "Dado este esforço de pesquisa extraordinário, é irônico que a mamografia de rastreamento continue sendo uma das questões mais controversas dentro da comunidade médica".⁵¹

Por que o rastreamento mamográfico é tão controverso? Uma razão fundamental é que ele foi "vendido" pelos provedores de rastreamento e pelos grupos de pacientes às mulheres como sendo uma coisa sensata a ser feita. A informação fornecida às mulheres que são convidadas para fazer o rastreamento da mama enfatiza os benefícios, disfarçando ao mesmo tempo os prejuízos, limitações e consequências.⁵² Porém, a mamografia não só conduz ao diagnóstico precoce como também, como no câncer de próstata (ver abaixo), serve para diagnosticar cânceres que nunca se teriam tornado visíveis na vida inteira de um paciente. E, inevitavelmente, haverá também resultados de falsos positivos.

A evidência mais confiável surge da revisão sistemática dos resultados de ensaios clínicos nos quais as mulheres foram alocadas aleatoriamente ao rastreamento ou ao não rastreamento. E os resultados tendem a tornar-se leitura interessante. Os resultados mostram que se 2.000 mulheres forem rastreadas regularmente durante dez anos, uma se beneficiará do rastreamento porque evitará a morte devido ao câncer de mama. Mas, ao mesmo tempo, como consequência do rastreamento, dez mulheres saudáveis se tornarão "pacientes de câncer" e serão tratadas desnecessariamente. A mamografia nestas mulheres tem, na verdade, detectado lesões com uma evolução tão lenta (ou mesmo sem evolução alguma) que elas nunca teriam se desenvolvido para um câncer real. Estas mulheres saudáveis continuarão tendo parte da mama removida, ou até mesmo a mama inteira, e frequentemente receberão mais sessões de radioterapia e, algumas vezes, de quimioterapia.⁵³

Além disso, 200 mulheres rastreadas em 2.000 experimentarão um alarme falso e a pressão psicológica até a mulher ficar sabendo se tem câncer, e até mesmo depois, pode ser grave. A mamografia é muitas vezes promovida para mulheres com aconselhamento sobre autoexame da mama ou conscientização da mama, quando foi demonstrado que estes dois métodos acabam por ser mais prejudiciais do que benéficos.⁵⁴

Um especialista britânico em saúde pública notou que o potencial para o benefício individual da mamografia é muito pequeno. Ele observou que: "isto não é amplamente compreendido. Em parte, isso se deve à ofuscação dos organizadores dos serviços de mamografia que assumem que é necessária uma ênfase positiva para garantir a adesão razoável [ao rastreamento]". Avaliando a evidência disponível em 2010, ele comentou: "A mamografia de fato salva vidas, mais eficazmente em mulheres mais velhas, mas acarreta alguns prejuízos". Os prejuízos a que ele se refere são o sobrediagnóstico e os falsos positivos. De modo crítico, ele observou que os exames completos de todos os resultados individuais de estudos recentes de rastreamento ainda tinham de ser examinados imparcialmente.⁵⁵ Enquanto uma avaliação imparcial desse tipo é aguardada, as mulheres continuam a ser convidadas para o rastreamento mamográfico. No máximo, elas precisam acessar informação suficientemente equilibrada para permitir que elas decidam (juntamente com as suas famílias e médico, se assim o desejarem), comparecer ou não ao rastreamento.

Rastreamento do câncer de próstata: prejuízos claros com benefícios vagos

O câncer de próstata é o segundo câncer mais comum nos homens por todo o mundo,⁵⁶ e amplamente se resume em dois tipos. Alguns homens têm uma forma agressiva da doença. Estes cânceres perigosos espalham-se rapidamente e a taxa de mortalidade é elevada. Mas

muitos homens têm cânceres que evoluem lentamente e que nunca progrediriam até ao ponto de ameaçar a saúde durante a vida inteira de um homem. Idealmente, um teste de rastreamento detectaria os cânceres perigosos - com a esperança de que eles pudessem ser tratados - mas não os que evoluem lentamente. Isso sucede porque o tratamento de qualquer tipo do câncer de próstata acarreta o risco de efeitos colaterais agonizantes, como a incontinência e a impotência: um preço elevado a pagar se o câncer não tivesse causado problema algum em primeiro lugar.⁵⁷

SOBREDIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

"O câncer de próstata foi descrito como exemplo por excelência do sobrediagnóstico. Isso não significa que não existam homens cujas vidas são salvas da morte precoce devido ao câncer de próstata em consequência do diagnóstico precoce. Mas... temos poucas possibilidades de saber de antemão quais os homens que se beneficiarão do rastreamento e quais serão tratados desnecessariamente, muitas vezes com consequências adversas graves para a vida. O problema fundamental é que através do rastreamento e dos testes do câncer de próstata estamos encontrando muito mais cânceres de próstata do que alguma vez antes, e por mais estranho que possa parecer, muitos desses cânceres nunca viriam a colocar a vida em risco. No passado, esses homens nunca teriam tido conhecimento de que tinham câncer de próstata e acabariam por morrer devido a outra coisa qualquer. Morreriam com o câncer de próstata, em vez de devido a ele. Ao encontrar todos estes cânceres de próstata que são indiferentes, estamos dando a muito mais homens um diagnóstico de câncer de próstata do que antes. Daí o termo "sobrediagnóstico". Este é o dilema principal enfrentado por todos os homens que contemplam serem testados".

Chapman S, Barratt A, Stockler M. Let sleeping dogs lie? What men should know before getting tested for prostate cancer. Sydney: Sydney University Press, 2010: p.25

Os níveis sanguíneos de uma substância chamada de antígeno específico da próstata (PSA) são elevados na maioria dos homens com câncer de próstata. No entanto, não existe um nível claro definido que diferencie os homens com câncer dos sem câncer,⁵⁸ e um homem em cada cinco com câncer clinicamente significativo terá níveis de PSA normais. Além disso, apesar do seu nome, PSA não é "específico". Por exemplo, os tumores de próstata não cancerígenos, as infecções e até mesmo os analgésicos vendidos sem receita médica podem causar níveis de PSA elevados. Nestes termos por si mesmo, o PSA possui claramente limitações como teste de rastreamento.

Porém, os testes de rotina do PSA em homens saudáveis foram promovidos com entusiasmo para o rastreamento do câncer de próstata por grupos de profissionais e de pacientes, e ainda por empresas que vendiam testes, tendo sido amplamente adotados em muitos países. O lobby a favor do rastreamento do PSA foi especificamente reivindicativo nos EUA, onde se estima que, cada ano, 30 milhões de homens são testados, acreditando que esta é a coisa mais sensata a fazer. Então, qual é a evidência de que a detecção precoce do câncer de próstata com rastreamento do PSA melhora o prognóstico para um homem, e o que é conhecido sobre os prejuízos associados aos testes?

O DESCOBRIDOR DO PSA EXPRESSA-SE

"A popularidade do teste conduziu a um enorme desastre dispendioso da saúde pública. É uma questão com a qual estou familiarizado pois eu descobri o PSA em 1970...

Os americanos gastam uma quantidade enorme em testes para câncer de próstata. A despesa anual do rastreamento do PSA é no mínimo de \$ 3 bilhões, sendo grande parte desse montante pago pela *Medicare* e pela *Veterans Administration*.

O câncer de próstata pode chamar muito a atenção da imprensa, mas considerem os números. Os homens americanos têm 16% de chance de vida ao receberem o diagnóstico de um câncer de próstata, mas somente 3% de chance de morrer devido a isso. Isso acontece porque a maioria dos cânceres de próstata evoluem lentamente. Por outras palavras, os homens que têm sorte suficiente para alcançar a terceira idade têm muito mais probabilidades de morrer com câncer de próstata do que morrer devido a isso.

Mesmo assim, o teste é dificilmente mais eficaz do que uma aposta em cara ou coroa ao lançar uma moeda para o alto. Como tenho tentado clarificar há tantos anos, o teste de PSA não consegue detectar o câncer de próstata e, mais importante ainda, não consegue distinguir entre dois tipos de câncer de próstata - o que pode matar e o que não mata".

[Ablin RJ. The great prostate mistake. *New York Times*, March 10, 2010.](#)

A evidência de alta qualidade relativa aos benefícios e prejuízos do rastreamento do PSA está sendo disponibilizada atualmente. Em 2010, os resultados de todos os estudos relevantes foram sistematicamente revisados. Esta avaliação mostrou que, embora o rastreamento do PSA tenha aumentado a probabilidade de ser diagnosticado com câncer de próstata (como seria previsto), não houve impacto significativo na taxa de mortalidade devido ao câncer ou na taxa de mortalidade no geral.⁵⁹

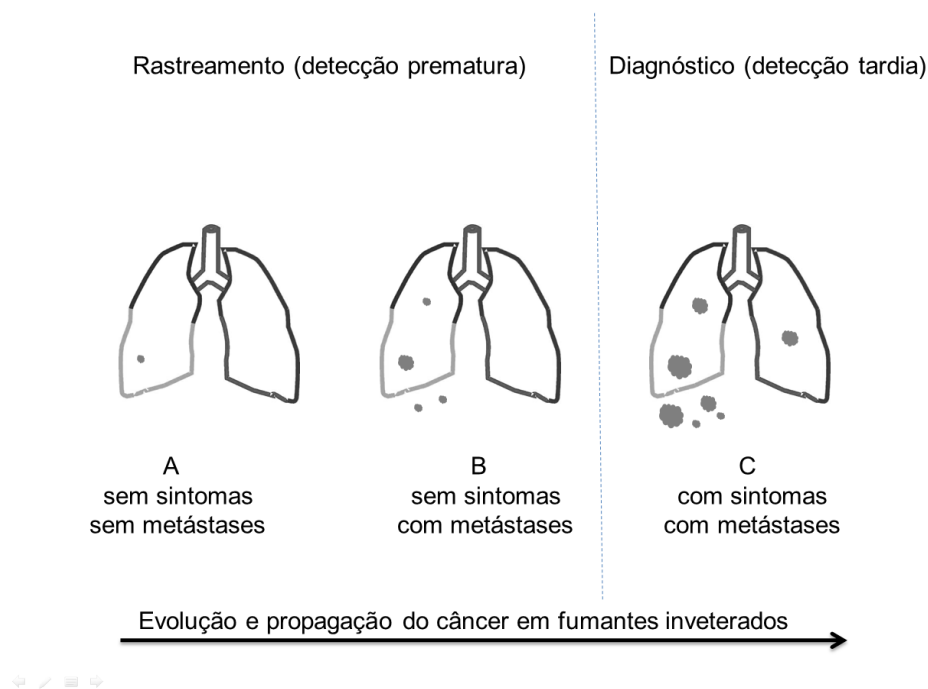
Então, a maré está se virando contra o rastreamento do PSA? Richard Ablin, o descobridor do PSA, pensa certamente que devia acontecer isso e há anos que ele diz isso. Em 2010, ele comentou: "Nunca sonhei que a descoberta que fiz há quatro décadas levaria a este desastre da saúde pública orientado para os lucros. A comunidade médica deve confrontar a realidade e parar a utilização indevida do rastreamento do PSA. Fazendo isso, pouparia bilhões de dólares e resgataria milhões de homens de tratamentos desnecessários e debilitantes". Quando muito, todos os homens, antes de serem submetidos ao teste do PSA, deviam ser informados sobre as limitações do teste e sobre as possíveis consequências adversas. Como um grupo de especialistas observou: "[os homens] deviam ser informados de que o teste não consegue dizer [a eles] se têm um câncer potencialmente fatal e que pode levá-los a passar por um emaranhado de testes e tratamentos que eles deveriam ter evitado".⁶⁰

Rastreamento do câncer de pulmão: precoce, mas não o suficiente?

O rastreamento pode detectar doenças mais cedo, mas nem sempre cedo o suficiente para fazer a diferença (ver Figura).

Alguns cânceres, por exemplo, o câncer de pulmão, espalha-se pelo corpo antes de o paciente sentir qualquer sintoma e antes de qualquer teste poder detectar a presença do câncer. As tentativas de detecção do câncer de pulmão através de radiografias do peito ilustram este problema (Ver fase B na Figura). Na década de 1970, vários estudos grandes conduzidos em fumantes acíduos revelaram que, embora os cânceres tenham sido detectados precocemente, não existia evidência de que isso teria levado a uma redução na taxa de mortalidade devido à doença. Os cânceres de pulmão detectados nas radiografias já estavam espalhados além dos pulmões. Então, estes pacientes viveram mais tempo com o diagnóstico do câncer e foram tratados mais cedo, mas isso não fez qualquer diferença na sua esperança média de vida.

Figura: Evolução e propagação do câncer de pulmão em fumantes acíduos.



Mais recentemente, um grande estudo randomizado envolvendo 53.000 fumantes acíduos e ex-fumantes acíduos comparou o exame por radiografias do peito com o exame por um tipo especial de tomografia computadorizada (TC) chamado de TC helicoidal. Ambos os grupos foram atribuídos a três procedimentos de rastreamento anual. A TC helicoidal diagnosticou cânceres de pulmão em uma fase ainda mais precoce do que as radiografias do peito, e em uma pequena proporção de pacientes isso foi suficientemente precoce (fase A na Figura) para que o tratamento fosse benéfico (354 mortes devido a câncer de pulmão no grupo da TC helicoidal vs. 442 no grupo de radiografias do peito). Mas este resultado benéfico surgiu à custa de uma grande proporção de pessoas erradamente diagnosticadas com câncer de pulmão. No geral, para cada 1.000 fumantes acíduos que fizeram três radiografias ou tomografias anuais, em mais de oito anos de seguimento, três pessoas a menos morreram devido ao câncer de pulmão. Mas 15 ainda morreram devido ao câncer de pulmão apesar da detecção precoce do mesmo, e 250 receberam um resultado falso positivo que exigia mais investigação.⁶¹

VENDENDO O RASTREAMENTO

"Vender o rastreamento pode ser uma tarefa fácil. Suscite o medo exagerando o risco. Ofereça esperança exagerando o benefício do rastreamento. E não mencione os prejuízos. No caso do câncer é particularmente fácil: a falta de diagnóstico é mais terrível. E todos conhecemos o

mantra: a detecção precoce é a melhor proteção. Duvide disso, e alguém poderá sugerir que você precisa examinar sua cabeça.

“Se você é uma mulher com mais de 35 anos, não hesite em marcar uma mamografia. A menos que ainda não esteja convencida da sua importância. Se for esse o caso, será provavelmente necessário examinar mais do que suas mamas”.

Old American Cancer Society Poster.

Há mensagens para atrair pessoas para o rastreamento em todo o lugar. As notícias contam regularmente a história de celebridades afirmando que suas vidas foram salvas por causa do diagnóstico precoce de um câncer. Não é nada comum escutar histórias de pessoas lesionadas devido ao sobrediagnóstico e ao tratamento exagerado.

As revistas populares relatam histórias repletas de carga emocional, mas inteiramente não representativas, sobre jovens mulheres com câncer de mama e os seus medos de morrer e deixar seus filhos pequenos.

Os centros médicos usam o rastreamento como estratégia de negócio, oferecendo testes gratuitos para atrair os pacientes. Os anúncios dos serviços públicos, como o slogan acima da American Cancer Society, falam por eles mesmos”.

[Woloshin S, Schwartz LM. Numbers needed to decide. *Journal of the National Cancer Institute* 2009; 101:1163-65.](#)

Testes genéticos: por vezes úteis, frequentemente duvidosos

Não há muito tempo os "testes genéticos" estavam mais ou menos confinados a transtornos de um gene só e geralmente raros, por exemplo, a doença infantil que atacava os músculos, a distrofia muscular de Duchenne, ou a doença de Huntington, um transtorno progressivo do sistema nervoso que normalmente começa afetando as pessoas na meia-idade. Os testes genéticos são realizados para diagnosticar essas condições, mas também podem ser usados para rastrear pessoas saudáveis cujo historial familiar indica que as chances de desenvolvimento do transtorno em questão estão acima da média, e para orientar seus planejamentos familiares.

No entanto, a maioria das doenças não podem ser atribuídas a um só gene defeituoso. Normalmente, as doenças dependem da forma como as variantes de risco em vários genes interagem e da interação dessas variantes de riscos genéticos com os fatores ambientais. Uma doença manifesta-se somente quando existe uma combinação "importante" de variantes de risco genéticas com fatores ambientais.⁴³

Apesar da complexidade da atribuição da maioria das condições a genes aberrantes, os meios de comunicação e os promotores de testes genéticos direcionados para o consumidor enaltecem a suposta virtude e simplicidade da definição de perfis com risco genético. Basta enviar uma amostra de saliva para uma empresa e pedir uma análise do DNA. A empresa recebe seu dinheiro e envia seu perfil. Mas a informação que você recebe não vai ajudar você nem o seu médico a fazer prognósticos sensatos sobre o seu risco de doença, e menos ainda sobre o que pode ser feito, se alguma coisa pode ser feita. Esta abordagem "faça você mesmo" não cumpre claramente os critérios para um teste de rastreamento útil (ver abaixo). No entanto, o resultado pode mesmo provocar ansiedade e dificultar a tomada da decisão e também pode ter implicações mais amplas, nos membros de sua família, por exemplo. Como um jornalista de saúde australiano disse: "Para uma pessoa preocupada com a assustadora medicalização da vida, o mercado dos testes genéticos é certamente uma das últimas fronteiras, em que a tecnologia aparentemente inofensiva pode ajudar a mudar pessoas saudáveis para pacientes temerosos, uma pessoa redefinida por várias predisposições genéticas para a doença e morte prematura".⁶²

NÃO JOGUE PÔQUER COM SEUS GENES

..."Atuar sobre o conhecimento de variantes de um único gene (ou mesmo alguns) é semelhante a apostar todo seu dinheiro em uma mão de pôquer quando apenas viu uma carta. Você não sabe qual a mão que os fatores genéticos passaram a você nem quais os efeitos que o seu ambiente terá, e aqui, em vez de 5 cartas, existem mais de 20.000 genes e muitos milhares de fatores ambientais. E o efeito de um gene pode ser cancelado pelo efeito do estilo de vida, histórico familiar ou pela presença de outros genes protetores. Muitos de nós transportam genes defeituosos sem que eles causem doença".

Sense About Science. Making sense of testing: a guide to why scans and other health tests for well people aren't always a good idea. London: Sense About Science 2008, p.7. Disponível a partir de www.senseaboutscience.org

O que o rastreamento pretende alcançar e por que motivo a evidência importa

Os exemplos que já demos mostram que, antes de correr precipitadamente para o rastreamento difundido, vale a pena parar por um momento para considerar os recursos principais dos programas de rastreamento e para nos lembrarmos do que é que eles pretendem alcançar. As pessoas às quais se oferece o rastreamento não têm, ou não notaram, os sintomas ou sinais da condição sendo testada. Elas não procuraram a atenção médica para o transtorno

em questão. O objetivo do rastreamento de indivíduos ou de populações é reduzir o risco de morte ou saúde debilitada no futuro, devido a uma condição específica através da oferta de um teste que visa ajudar a identificar pessoas que poderiam se beneficiar do tratamento"⁶². A meta do rastreamento não é simplesmente diagnosticar doenças precocemente – isso pode não ajudar ninguém e pode até ser prejudicial.

Os critérios básicos para avaliar o valor dos testes de rastreamento foram descritos em um relatório da Organização Mundial de Saúde em 1968.⁶³ Estes critérios foram ainda mais refinados para refletir o modo como os serviços de saúde são prestados hoje em dia. As pessoas convidadas para o rastreamento precisam de informação suficiente e equilibrada sobre o teste que está sendo sugerido, incluindo possíveis danos, consequências e limitações, bem como potenciais benefícios, para que possam fazer uma escolha informada.

Essencialmente, os pontos principais somados convencem a não fazer o rastreamento, a menos que:

- A condição sendo rastreada seja importante em termos de saúde pública. Por exemplo, é grave e/ou afeta um grande número de pessoas.
- Exista uma fase inicial da condição que é reconhecível.
- Exista um tratamento eficaz e aceitável para a condição, por isso o rastreamento pode fazer a diferença no seu resultado.
- Existe um teste válido e confiável para a condição que é aceitável para pessoas às quais se oferece o rastreamento.
- O programa de rastreamento é de boa qualidade e econômico no cenário em que é sugerido.
- A informação fornecida às pessoas é livre de viés, baseada em boa evidência e clara quanto aos possíveis prejuízos (por exemplo, sobrediagnóstico levando ao tratamento exagerado) e aos potenciais benefícios.
- O convite para o rastreamento não é coercivo, significando que é razoável rejeitá-lo.
- A chance de danos físicos ou psicológicos para as pessoas às quais o rastreamento é oferecido é provavelmente menor do que a chance de benefício.
- Existem instalações adequadas para o diagnóstico e tratamento de anomalias detectadas pelo rastreamento.

Estes critérios que reforçam a nossa mensagem no começo deste capítulo: que qualquer decisão de introduzir um programa de rastreamento devia basear-se em evidência de boa qualidade, não só relativa à sua eficácia como também relativa ao seu potencial para ser prejudicial.

Alguém é normal?

Tomografia computadorizada do corpo inteiro

Dentre os testes ofertados em clínicas privadas estão as tomografias computadorizadas (TC) do corpo inteiro para ver a cabeça, o peito, o abdome e a pélvis. Elas são oferecidas diretamente ao público e, normalmente, realizadas sem pedido do médico de clínica geral da pessoa/postos de saúde. As tomografias de corpo inteiro são muitas vezes promovidas como forma de manter um passo à frente da possível doença, com a premissa de que um resultado "normal" será reconfortante. Estas tomografias não só são dispendiosas, como também não existe evidência de que qualquer benefício geral de saúde seja alcançado, realizando esses testes em pessoas sem sintomas ou sem sinais de doença.

Além disso, a exposição à radiação é considerável - cerca de 400 vezes mais do que em uma radiografia do peito. Tanto que em 2007, o Comitê sobre aspectos médicos de radiação no ambiente (COMARE) do Reino Unido recomendou fortemente que os "serviços" oferecendo o rastreamento com tomografias de corpo inteiro de indivíduos assintomáticos devam descontinuar esse método.

Em 2010, após a consulta, o Governo anunciou a sua intenção de introduzir regras mais rígidas para usar tomografias de corpo inteiro. Da mesma forma, a Administração de alimentos e medicamentos dos EUA (FDA) avisou o público de que não há benefícios comprovados destas tomografias para pessoas saudáveis, comentando: "Muitas pessoas não entendem que fazer uma tomografia de corpo inteiro não dá necessariamente a elas a "paz de espírito" que tanto anseiam, ou a informação que permitiria a elas prevenir um problema de saúde. A descoberta de uma anomalia, por exemplo, pode não ser grave e uma descoberta normal pode ser imprecisa".^{64, 65,}

66

O CIRCO DO RASTREAMENTO

Em 2009, um professor de neurologia recentemente aposentado com interesse prolongado na prevenção de AVCs soube que os vizinhos tinham recebido um convite por folheto para fazer o rastreamento de AVC e de outras complicações por doença cardiovascular. O folheto, de uma empresa de rastreamento vascular, convidou-os a ir a uma igreja local (e

pagar £ 152, \$ 230, € 170) por uma série de testes. Intrigado, ele decidiu ir também, ainda mais porque alguma da informação no folheto continha fatos enganadores.

"O primeiro foi o rastreamento do aneurisma da aorta [alargamento da principal artéria que transporta o sangue do coração] com ultrassonografia realizada por uma mulher que não queria explicar quais seriam as implicações da descoberta de um aneurisma. Depois, foram as medições das pressões do calcanhar e do braço "para verificar se havia problemas com a minha circulação"... seguido por um pequeno bônus não vascular: rastreamento da osteoporose no meu calcanhar. Em seguida, havia... eletrocardiografia para detectar "problemas com as duas câmaras superiores do meu coração"... E, em seguida, a ultrassonografia da carótida [artéria no pescoço] para detectar "acúmulo de placa". Quando perguntei quais as implicações disso, eles me disseram que poderia haver formação de coágulos de sangue e causar um AVC. Pressionado pelo tipo de tratamento que me poderia ser administrado, eles ofereceram uma vaga noção de medicamentos para afinar o sangue, mas nada sobre a cirurgia até eu perguntar diretamente se isso poderia ser uma opção, e era mesmo. "Isso pode ser arriscado?" Perguntei inocentemente. A resposta foi que os riscos dependeriam de um exame completo por parte do meu médico de família, com quem eu deveria discutir as anomalias de qualquer um dos testes.

Tudo isto foi conduzido sem qualquer privacidade (exceto para o rastreamento do aneurisma da aorta)... Parecia que não havia a presença de um médico e a equipe não demonstrava a intenção ou vontade de discutir as implicações de resultados falsos positivos ou falsos negativos, as implicações de prognóstico de anomalias verdadeiras ou os riscos e benefícios de qualquer tratamento.

Isto era apenas um rastreamento, nada mais e nada menos, realizado para obter lucros - com os resultados sendo deixados em minhas mãos no prazo de 21 dias úteis e tendo a minha médica de família que resolver as consequências emocionais e físicas de qualquer anomalia, verdadeira ou falsa, mesmo não tendo sido ela quem pediu os testes. ...Inevitavelmente, este completo circo de rastreamento é responsável por provocar ansiedade em pessoas vulneráveis sem discutir ou assumir a mínima responsabilidade pelas consequências de qualquer anomalia encontrada".

[Warlow C. The new religion: screening at your parish church. *BMJ* 2009; 338:b1940](#)

Encontrar um equilíbrio

Encontrar um equilíbrio entre a procura exageradamente zelosa de doenças e a falha na identificação dessas pessoas que podem beneficiar da detecção precoce jamais será uma tarefa

fácil e, inevitavelmente, conduzirá a decisões pouco populares. Todos os sistemas de saúde precisam usar os seus recursos economicamente, caso toda a população se beneficie disso. Este princípio fundamental certamente significa que os programas de rastreamento devem não só basear-se em evidência sólida quando introduzidos, como também ser mantidos sob revisão para verificar se são úteis conforme surgem mais evidências e as circunstâncias se alteram. Uma consideração séria é se os programas de rastreamento deviam ser oferecidos a grandes setores da população ou mais direcionados para as pessoas com alto risco de uma determinada condição.

PONTOS PRINCIPAIS

- O diagnóstico precoce não conduz necessariamente a melhores resultados; por vezes, até piora as situações.
- Os programas de rastreamento deveriam ser somente introduzidos com base em evidência sólida relativa aos seus efeitos.
- A não introdução de um programa de rastreamento pode ser a melhor escolha.
- As pessoas convidadas para fazer um rastreamento precisam de informação equilibrada.
- Os benefícios do rastreamento são muitas vezes exagerados.
- Os prejuízos do rastreamento são, muitas vezes, minimizados ou ignorados.
- A boa comunicação sobre os benefícios, prejuízos e riscos do rastreamento são essenciais.

Referências

Capítulo 4. Precoce não é necessariamente melhor

⁴³ Raffle A, Gray M. *Screening: evidence and practice*. Oxford: Oxford University Press, rev. repr., 2009.

⁴⁴ Sense About Science. *Making sense of screening*. London: Sense About Science, 2009.

Disponível a partir de www.senseaboutscience.org.uk.

⁴⁵ Goodman MT, Gurney JG, Smith MA, *et al.* Sympathetic nervous system tumors. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, *et al* (eds). *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No.99-4649. Bethesda, MD, 1999. SEER Pediatric Monograph disponível em <http://seer.cancer.gov/publications/childhood>.

-
- ⁴⁶ Mullassery D, Dominici C, Jesudason EC, *et al.* Neuroblastoma: contemporary management. *Archives of Disease in Childhood – Education and Practice* 2009; 94:177-85.
- ⁴⁷ Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002; 9:56.
- ⁴⁸ Raffle A, Gray M. *op. cit.*, pp.89-92.
- ⁴⁹ Welch HG. *Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why.* Berkeley and Los Angeles: University of California Press, 2004. p.77.
- ⁵⁰ Cosford PA, Leng GC, Thomas J. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 2, Art. No.: CD002945.
- ⁵¹ Welch HG. Screening mammography – a long run for a short slide? *New England Journal of Medicine* 2010; 363:1276-8.
- ⁵² Heath I. It is not wrong to say no. Why are women told only the benefits of breast screening and none of the possible harms? *BMJ* 2009; 338:1534.
- ⁵³ Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD001877.
- ⁵⁴ Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003373. (No change, Update, Issue 3, July 2008.)
- ⁵⁵ McPherson K. Should we screen for breast cancer? *BMJ* 2010;340:c3106.
- ⁵⁶ Cancer Research UK. Prostate cancer – UK incidence statistics. Atualizado no dia 23 de dezembro de 2010. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/prostate/incidence>.
- ⁵⁷ Chapman S, Barratt A, Stockler M. *Let sleeping dogs lie? What men should know before getting tested for prostate cancer.* Sydney: Sydney University Press, 2010. pdf disponível a partir de: <http://ses.library.usyd.edu.au/bitstream/2123/6835/3/Let-sleeping-dogs-lie.pdf>.
- ⁵⁸ Holmström B, Johansson M, Bergh A, *et al.* Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ* 2009; 339:b3537.
- ⁵⁹ Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, *et al.* Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010; 341:c4543.
- ⁶⁰ Stark JR, Mucci L, Rothman KJ, *et al.* Prostate cancer screening: the controversy continues. *BMJ* 2009; 339:b3601.
- ⁶¹ National Cancer Institute. Lung cancer trial results show mortality benefit with low-dose CT. Press release, 11 April 2010. www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/NLSTresultsRelease.
- ⁶² Moynihan R. Beware the fortune tellers peddling genetic tests. *BMJ* 2010; 341:c7233.

⁶³ Adaptado de Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. Public health paper no 34. Geneva: World Health Organization, 1968.

⁶⁴ COMARE 12th Report: The impact of personally initiated X-ray computed tomography scanning for the health assessment of asymptomatic individuals. Press release, 19 December 2007.
www.comare.org.uk/12thReportPressRelease.htm.

⁶⁵ Department of Health. Better protection for patients having 'MOT' scans:
http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+www.dh.gov.uk/en/MediaCentre/Pressreleasesarchive/DH_115243.

⁶⁶ Food and Drug Administration. Radiation-emitting products: Computed tomography and full-body CT scans – what you need to know. www.fda.gov/radiation-emittingProducts.

Capítulo 5

Como lidar com a incerteza relativa aos efeitos dos tratamentos

Neste capítulo abordamos as incertezas que quase invariavelmente rodeiam os efeitos anunciados dos tratamentos, sejam eles novos ou antigos. Por exemplo, uns poucos questionariam provavelmente o uso rotineiro de oxigênio em pessoas que tiveram um ataque cardíaco, mas não existe evidência confiável de que isso ajuda, embora exista alguma evidência que pode ser prejudicial. Esta incerteza nunca foi adequadamente abordada⁶⁷ e vários outros efeitos de tratamentos são contestados.

Efeitos drásticos dos tratamentos: raros e reconhecíveis imediatamente

Só raramente a evidência será bem definida sem margem para dúvidas sobre se um tratamento funciona ou não.⁶⁸ Nesses casos, o efeito do tratamento é muitas vezes drástico e imediato. Vejamos o transtorno do ritmo cardíaco conhecido como fibrilação ventricular, no qual a contração muscular nos ventrículos (câmaras inferiores) do coração se torna desenfreadamente descoordenada. Trata-se de uma emergência médica, pois a morte pode ocorrer em minutos. A técnica de fazer "zapping" ao coração com uma corrente elétrica direta de um desfibrilador aplicada no peito é utilizada para restaurar o ritmo normal do coração; quando bem sucedida, o efeito é praticamente instantâneo.

Outros efeitos drásticos (consultar também o Capítulo 6) incluem a drenagem de pus para aliviar a dor de abscessos, a transfusão de sangue para o choque causado por hemorragia grave, e a insulina (um hormônio produzido pelo pâncreas) para a diabetes. Até a década de 1920, os pacientes com diabetes tinham vidas muito curtas e sofriam muito, não resistindo aos níveis incontrolavelmente altos de açúcar no sangue. Muito rapidamente, os resultados iniciais dos testes em animais levaram ao uso de insulina em pacientes, com um sucesso extraordinário – a sua resposta foi quase miraculosa naquela época. Outro exemplo desse tempo foi o uso de extrato de fígado, mais tarde demonstrado como sendo uma fonte de vitamina B12, para pacientes com anemia perniciosa. Neste tipo de anemia, fatal naquela época, os números de glóbulos vermelhos baixam gradualmente para níveis desastrosamente baixos, deixando os pacientes com uma palidez fantasmagórica e uma profunda fraqueza. Quando se administrava extrato de fígado a estes pacientes, eles recuperavam-se rapidamente. Atualmente, a vitamina B12 é prescrita rotineiramente para esta forma de anemia.

Alguns exemplos do começo deste século realçam resultados semelhantemente drásticos.

Tratamento por laser de manchas do porto

As marcas de nascença conhecidas como manchas do porto são causadas por vasos sanguíneos dilatados malformados e permanentes na pele. Ocorrendo normalmente no rosto, elas são permanentes e muitas vezes escurecem conforme a criança cresce, podendo ser seriamente desfigurantes. Foram experimentados vários tratamentos ao longo dos anos, incluindo crioterapia, remoção cirúrgica ou terapia de radiação, mas o impacto foi pequeno e teve vários efeitos colaterais. A introdução do tratamento por laser trouxe resultados impressionantes: a melhoria é normalmente visível após uma única sessão de laser na maioria dos tipos de lesões, e os danos causados pela dispersão do calor do laser nos tecidos da pele circundante são temporários.^{68, 69}

Imatinib para tratar a leucemia mieloide crônica

Também se verificaram resultados impressionantes em pacientes administrados com Imatinib para a leucemia mieloide crônica".^{70,71}

Antes do Imatinib ser introduzido no final da década de 1990, este tipo de leucemia respondia muito pouco aos tratamentos padrão. Quando o novo medicamento foi experimentado, inicialmente em pacientes que não tinham respondido à terapia padrão, a esperança de vida dos pacientes melhorou muito. O Imatinib estabiliza a doença, parece prolongar a vida substancialmente em comparação com a era pré-Imatinib, e tem na sua maioria efeitos colaterais pequenos. Ele é agora considerado como primeira opção de tratamento.

"Beijo de mãe"

As abordagens com baixa tecnologia também podem ter efeitos drásticos. Por vezes, as crianças pequenas colocam pequenos objetos no nariz, como por exemplo, brinquedos de plástico ou sementes. Mas elas têm, frequentemente, dificuldade em assoar o nariz sozinhas para expelir esses corpos estranhos. A técnica "beijo de mãe" para retirar o corpo estranho, que consiste em um dos pais fechar a narina desbloqueada enquanto o outro sopra a boca da criança, é muito simples e bastante eficaz".⁶⁸⁷²

Um novo tratamento para tratar marcas de nascença de morango

Os tratamentos com efeitos drásticos são ocasionalmente descobertos por acaso. Vejamos o exemplo de uma condição que ocorre em bebês chamada de hemangioma que, tal como as manchas do porto, se deve também à malformação dos vasos sanguíneos imaturos. Nos hemangiomas, os capilares sanguíneos se amontoam para formar um tumor benigno. Os hemangiomas afetam principalmente a pele, normalmente na cabeça e no pescoço, mas podem ocorrer em órgãos internos, como o fígado. As lesões da pele, que são muitas vezes chamadas de marcas de morango devido a sua cor vermelha clara e aparência elevada, não são normalmente visíveis à nascença, mas aparecem em geral mais ou menos na primeira semana de vida. Elas tendem a crescer rapidamente nos primeiros três meses e depois a velocidade de crescimento abranda. Na maioria dos casos, elas desaparecem por si mesmas até os cinco anos de idade, deixando para trás uma marca ligeiramente rosada ou alguma pele solta.

Contudo, alguns hemangiomas precisam de tratamento por causa do local em que se encontram, por exemplo, eles podem cobrir um olho ou bloquear o nariz. Ou o tratamento pode ser necessário devido a outras complicações. Os hemangiomas ulcerosos podem infeccionar, ou pode ocorrer o desenvolvimento de insuficiência cardíaca em pacientes com lesões muito grandes porque o coração tem de bombear bastante sangue pelos vasos sanguíneos no tumor.

Até recentemente, os esteroides eram a primeira opção em termos de tratamento médico para hemangiomas problemáticos. Depois, em 2008, alguns médicos tiveram resultados importantes com outro tratamento, que eles descobriram bem por acaso. Eles estavam usando esteroides para tratar um bebê com um hemangioma enorme que quase havia encoberto o rosto e o olho direito. No entanto, apesar do tratamento o bebê desenvolveu insuficiência cardíaca. Portanto, para tratar a insuficiência cardíaca eles administraram ao bebê um medicamento padrão para esta condição chamado de propranolol. Para seu espanto, a aparência do hemangioma começou a melhorar em 24 horas, e em uma semana o tumor havia diminuído o suficiente para o bebê abrir uma pálpebra. Após seis meses de tratamento o hemangioma havia desaparecido. Durante o ano seguinte, os médicos usaram o propranolol em uma dúzia de crianças com uma taxa de sucesso semelhante. Estes resultados impressionantes foram replicados por outros médicos em pequenos números de crianças e o propranolol está atualmente sendo estudado num maior número de bebês.^{73,74}

O PROGRESSO GRADUAL NÃO CHEGA AS MANCHETES

"A ciência própria funciona muito mal como notícia: é por natureza um assunto para a seção "Efemérides e curiosidades", porque geralmente não avança por progressos repentinos e de época. Avança por temas e teorias que emergem gradualmente, suportadas por uma série de

evidências de um número de disciplinas diferentes em um número de níveis explicativos diferentes. Porém, os meios de comunicação continuarão obcecados por "novos progressos".

Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate, 2008, p.219.

Efeitos moderados dos tratamentos: comuns e não tão óbvios

A maioria dos tratamentos não têm efeitos drásticos e são necessários testes imparciais para avaliá-los. E por vezes um tratamento pode ter um efeito drástico em certas circunstâncias, mas não em outras.

Embora a vitamina B12 seja indubitavelmente eficaz contra a anemia perniciosa (ver acima), a discussão continua até hoje sobre se os pacientes precisam ou não de tratamento trimestral ou mais frequente. Essa questão somente será respondida por experimentos cuidadosamente controlados comparando as opções. Além disso, enquanto o alívio da dor nas substituições de quadril é drástico, os méritos relativos de diferentes tipos de articulações de quadril artificiais são muito mais sutis, contudo podem ser importantes - algumas podem desgastar-se mais rápido do que outras, por exemplo. Relativamente ao tratamento por laser das marcas de nascença conhecidas como manchas do porto (ver acima), ainda há muito que aprender. Embora este tratamento continue sendo o "padrão ouro", pesquisas continuam para tentar descobrir porque motivo as lesões voltam a escurecer após vários anos, e para investigar os efeitos dos diferentes tipos de lasers, possivelmente combinados com o resfriamento da pele.^{75, 76}

E enquanto a aspirina reduz substancialmente o risco de morte em pacientes sofrendo um ataque cardíaco se administrada logo quando o diagnóstico é feito, o efeito benéfico ou prejudicial da administração de aspirina para prevenir ataques cardíacos e AVCs depende de os pacientes sofrerem de doença cardiovascular subjacente ou não. Os benefícios como a redução do risco de ataques cardíacos, AVCs e morte devido a causas cardiovasculares, precisam ser equilibrados com os riscos de hemorragia, especialmente o AVC causado por hemorragia no cérebro e hemorragia nos intestinos. Em pacientes que já têm uma doença cardiovascular, os benefícios do medicamento pesam muito mais do que os riscos. Mas em pessoas saudáveis, os benefícios da aspirina não pesam claramente mais do que o risco de hemorragia (consultar o Capítulo 7).⁷⁷

COMO ENFRENTAR ÀS INCERTEZAS: UMA QUESTÃO DE VIDA OU DE MORTE

"Se não enfrentar às incertezas sobre os efeitos dos tratamentos, isso poderá resultar em sofrimento e morte em grande escala perfeitamente evitáveis. Se quando o Diazepam e a

Fenitoína foram introduzidos como anticonvulsivos para tratar Eclampsia tivessem sido comparados com o Sulfato de Magnésio, que estava sendo usado há décadas, menos centenas de milhares de mulheres teriam sofrido e morrido. Da mesma forma, se os efeitos dos esteroides sistêmicos para tratar lesões cerebrais traumáticas tivessem sido avaliados antes de este tratamento ter sido amplamente adotado, dezenas de milhares de mortes desnecessárias poderiam ter sido evitadas. Estes são apenas dois exemplos de muitos que poderiam ter sido usados para ilustrar o motivo pelo qual os médicos têm uma responsabilidade profissional de ajudar a estudar as incertezas sobre os efeitos dos tratamentos".

[Chalmers I. Addressing uncertainties about the effects of treatments offered to NHS patients: whose responsibility? *Journal of the Royal Society of Medicine* 2007; 100: 440.](#)

Quando os médicos não estão de acordo

Para muitas doenças e condições, existe incerteza substancial sobre até que ponto os tratamentos funcionam, ou sobre qual o tratamento melhor para cada paciente. Isso não impede que alguns médicos tenham opiniões bem fortes sobre os tratamentos, mesmo que essas opiniões possam diferir de um médico para outro. Isso pode levar a uma variação considerável dos tratamentos prescritos para uma determinada condição.

Na década de 1990, Iain Chalmers, um dos autores, enquanto estava de férias nos EUA, quebrou o tornozelo e foi tratado por um cirurgião ortopédico. O cirurgião colocou a perna em uma tala temporária e disse que a próxima etapa, após o desaparecimento do inchaço, seria a aplicação de uma camada de gesso na parte inferior da perna, permanecendo durante seis semanas. Ao regressar à casa alguns dias mais tarde, Iain dirigiu-se à clínica de fraturas local, onde um cirurgião ortopédico britânico, sem qualquer hesitação, ignorou esse conselho. O cirurgião britânico disse que colocar gesso na perna seria inteiramente inadequado. À luz desta incerteza profissional óbvia, Iain perguntou se ele poderia participar numa comparação controlada para descobrir qual seria o melhor tratamento. O cirurgião britânico respondeu que os ensaios clínicos controlados são para pessoas que não têm certeza se estão certos ou não - e que ele tinha a certeza de que estava certo.

Como pode uma diferença tão pronunciada como esta em termos de opinião profissional surgir, e o que pode um paciente fazer a respeito disso? Cada cirurgião estava certo, individualmente, sobre o curso de ação correto. Porém, as suas visões amplamente divergentes revelaram claramente incertezas existentes na profissão no seu todo quanto à melhor maneira para tratar uma fratura comum. Havia evidência confiável sobre qual o melhor tratamento? Se

sim, será que algum ou nenhum dos cirurgiões tinha conhecimento da evidência? Ou será que ninguém sabia qual o melhor tratamento (ver a Figura).

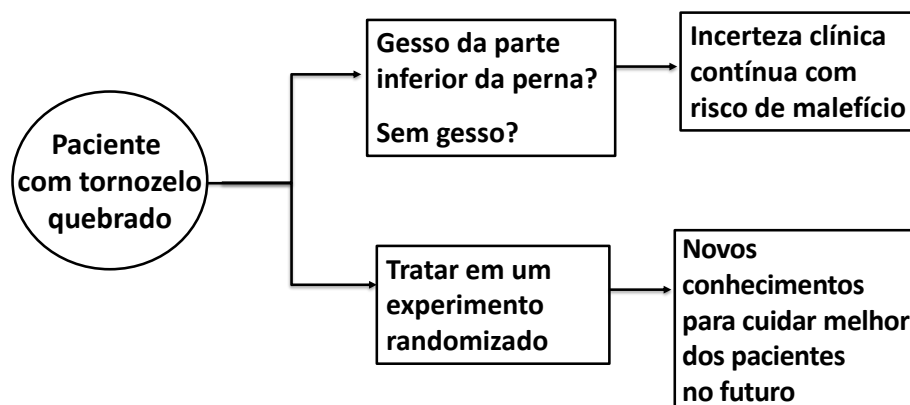


Figura: O que deve o médico fazer?

Talvez os dois cirurgiões divergissem quanto ao valor atribuído aos resultados particulares dos tratamentos: o cirurgião americano pode ter-se preocupado mais com o alívio da dor, daí a recomendação para por o gesso, enquanto o seu colega britânico pode ter se preocupado mais com a possibilidade de perda de força muscular, que ocorre quando um membro fica imobilizado desta forma. Se foi esse o caso, por que motivo nenhum dos cirurgiões perguntou a Iain qual desfecho era mais importante para ele, que era o paciente? Duas décadas depois, a incerteza continua sobre como gerir esta condição bem comum.⁷⁸

Há várias questões diferentes aqui: Primeiro, havia alguma evidência confiável comparando as duas abordagens bem diferentes que estavam sendo recomendadas? Se sim, essa evidência mostrava os seus efeitos relativos em desfechos (dor reduzida, ou perda de força muscular, por exemplo) que podem ser importantes para Iain ou para outros pacientes que podem ter preferências diferentes das dele? Mas e se não houvesse qualquer evidência fornecendo a informação necessária?

Alguns médicos são claros sobre o que fazer quando não há evidência confiável sobre os efeitos de tratamentos alternativos e estão preparados para discutir esta incerteza com os pacientes. Por exemplo, um médico especialista em tratar pessoas que sofreram um AVC, comentou que, embora a evidência de pesquisas mostre que seus pacientes se beneficiariam mais se fossem tratados em uma unidade de AVC, ainda há dúvidas quanto à administração de medicamentos para evitar coágulos para muitos tipos de pacientes (Consultar também o Capítulo 11). Quando discutindo as opções de tratamento com os seus pacientes, ele explicou

que esses medicamentos podem ser mais benéficos do que danosos, mas, para alguns pacientes eles podem ser mais danosos do que benéficos. Por exemplo, por causa da forma como atuam, estes medicamentos podem reduzir os efeitos de um tipo de AVC, mas podem causar hemorragia grave no cérebro. Então, ele continuou explicando por que motivo, nestas circunstâncias, ele achava que somente podia recomendar este tratamento no contexto de uma comparação cuidadosamente controlada, o que deveria ajudar a reduzir a incerteza.⁷⁹ Estas incertezas sobre vários aspectos dos anti-coagulantes ainda persistem.⁸⁰

ABORDAR A INCERTEZA É SER PROFISSIONAL

"Um dos atributos principais do profissionalismo... deveria ser a capacidade para identificar e abordar a incerteza na Medicina. Todos os dias, há profissionais confrontados por e lidam com incertezas sobre a origem das doenças, sobre o diagnóstico e sobre o tratamento. Todavia, as incertezas intrínsecas em todas as esferas da atividade médica são raramente reconhecidas explicitamente e alguns profissionais continuam desconfortáveis quanto ao fato de confessar incertezas, em particular, nos seus relacionamentos com os pacientes. A incerteza é também o principal estímulo para a pesquisa médica melhorar a saúde humana, o que é fulcral para a missão do médico. No futuro, será cada vez mais importante os profissionais médicos levarem em conta os resultados acumulados de pesquisas relevantes para a sua área de prática, para que eles estejam cientes sobre onde continuam existindo incertezas e que pesquisa decorre ou é necessária para solucioná-las. No geral, uma marca de profissionalismo para o futuro será a conscientização da pesquisa para benefício dos pacientes. Alguns profissionais médicos participarão ativamente de pesquisas, mas todos eles devem procurar encorajá-la e, onde apropriado, envolver seus pacientes ativamente na agenda de pesquisa médica e implementar os resultados desta pesquisa na sua prática profissional".

[De: Medical Research Council response to Royal College of Physicians consultation on medical professionalism. 2005](#)

Cafeína para tratar problemas respiratórios em bebês prematuros

Grandes variações nos tratamentos usados para uma condição particular fornecem evidência clara da incerteza profissional sobre os méritos relativos de diferentes tratamentos. E a existência de práticas bem estabelecidas pode indicar que é necessário muito tempo para que essas incertezas sejam resolvidas por experimentos imparciais. O uso da cafeína em bebês prematuros é um exemplo marcante. Bebês muitas vezes têm problemas em respirar

adequadamente e, por vezes, param de respirar por breves momentos. Esta condição é conhecida como apneia da prematuridade e afeta a maioria dos bebês que nascem com menos de 34 semanas de gestação. No final da década de 1970, foi demonstrado que o tratamento com cafeína reduz estes episódios e, por isso começou a ser usado por alguns pediatras.

Contudo, os efeitos da cafeína continuaram sendo debatidos. Embora os experimentos imparciais tivessem revelado que a cafeína reduzia os episódios de apneia, muitos pediatras não pensaram que os episódios eram suficientemente graves para justificar o uso desta substância e alguns estavam preocupados que ele pudesse não ser seguro para esses bebês. Isto fez com que alguns bebês recebessem o tratamento e outros não. Quando estas incertezas muito difundidas foram finalmente avaliadas por um grande estudo internacional mais de 30 anos após a introdução do tratamento, descobriu-se que esta terapia simples não só reduzia as dificuldades respiratórias como também, e mais importante ainda, melhorava significativamente a chance de sobrevivência de longo prazo sem paralisia cerebral ou atraso no desenvolvimento do bebê. Se esta incerteza tivesse sido abordada quando o tratamento foi introduzido, menos bebês teriam desenvolvido deficiências.^{81, 82}

MÉDICOS FALANDO SOBRE ADIVINHAÇÃO NAS PRESCRIÇÕES

Em uma conversa fictícia entre dois médicos, um médico clínico geral faz a seguinte observação: "Muito do que fazemos é trabalho de adivinhação e acho que nem eu nem você nos sentimos confortáveis com isso. A única forma para descobrir se algo funciona é realizar um experimento adequado, mas o sarrafo é grande. Então, o que fazemos? Fazemos o que gostamos. E tenho a certeza de que algumas vezes acertamos - a experiência clínica e tudo isso. Talvez nas vezes restantes tenhamos tantas probabilidades de errar como de acertar, mas porque tudo o que fazemos não é chamado de experimento, ninguém regulamenta isso e nenhum de nós aprende com isso".

Adaptado de Petit-Zeman S. Doctor, what's wrong? Making the NHS human again. London: Routledge, 2005, pp.79-80.

Antibióticos em partos prematuros

Os testes imparciais de tratamentos com efeitos benéficos previstos, e que são considerados como inofensivos, podem mostrar que nada disso é verdade. Os médicos prescrevem tratamentos com a melhor das intenções, particularmente quando eles podem oferecer esperança em uma situação desesperadora. Por exemplo, uma teoria sugeria que uma

infecção "silenciosa" (subclínica) poderia acarretar o parto prematuro. A teoria levou os médicos a prescreverem antibióticos para algumas mulheres grávidas na esperança de que isso pudesse ajudar a prolongar a gravidez. Ninguém pensou seriamente que o uso de antibióticos desta forma causaria problemas sérios. De fato, existe alguma evidência de que as próprias mulheres queriam tomar antibióticos - num espírito de "vamos tentar isto; mal não faz".

Quando um teste imparcial deste tratamento foi finalmente realizado, os resultados tiveram implicações clínicas claras. Para começar, não foi possível identificar qualquer benefício prático. Ainda por cima, o seguimento a longo prazo de bebês no estudo mostrava que aqueles que foram expostos a antibióticos tinham mais probabilidade do que os dos grupos de comparação de vir a sofrer de paralisia cerebral e de problemas de fala, visão e de locomoção. Os riscos destes antibióticos permaneceram irreconhecidos ao longo das décadas em que os antibióticos foram prescritos a mulheres, mas sem evidência adequada de testes imparciais sobre seus efeitos. Como acontece tantas vezes, aqueles que foram administrados um tratamento avaliado de forma não adequada na prática clínica "normal" tinha mais probabilidade de sofrer danos do que aqueles que foram administrados o mesmo tratamento prescrito em um contexto de pesquisa. Colocado de outra forma, as pessoas estavam geralmente mais em risco quando não estavam tomando os medicamentos como parte de um teste imparcial".^{83 84 85}

Câncer de mama

O tratamento do câncer de mama (consultar o Capítulo 3) oferece outro exemplo de incerteza profissional. Existe variabilidade considerável no uso da cirurgia, radioterapia e quimioterapia. O melhor tratamento para cânceres de mama em fase muito inicial e para "pseudocânceres" da mama não está decidido, como não está o número ideal de gânglios linfáticos a serem removidos da axila, ou mesmo se algum deve ser removido sequer.⁸⁶ Como se isso não bastasse, tópicos de interesse particular para os pacientes, como o alívio da fadiga associado à terapia, ou a melhor forma para tratar o linfedema do braço (uma seqüela agonizante e incapacitante da cirurgia e radioterapia na axila) ainda não foram testados adequadamente.

Como abordar incertezas relativas aos efeitos dos tratamentos

Onde vamos chegar a partir daqui? Os médicos precisam ser capazes de aproveitar recursos que ofereçam a melhor evidência disponível sobre um tratamento, extraídos da experiência coletiva e de revisões sistemáticas de quaisquer estudos de pesquisa confiáveis existentes. Se, depois disso, eles acharem que continuam a persistir incertezas quanto a um tratamento, eles precisam estar preparados para discutir isso com os pacientes e explicar os

motivos disso. Pacientes e médicos podem então discutir as opções em conjunto, levando em conta as preferências dos pacientes. Estas discussões podem suscitar mais incertezas que precisam ser reconhecidas e tratadas. Somente através do reconhecimento conjunto de que as incertezas ainda existem, poderá o progresso ser sólido, no sentido de tornar os tratamentos mais adequados e seguros. A incerteza é, portanto, um pré-requisito para o progresso, e não uma confissão de "derrota".

Esta atitude positiva para abordar as incertezas é agora refletida em orientação profissional. No Reino Unido, a última versão do guia *Good Medical Practice* do Conselho Médico Geral Britânico (em inglês, General Medical Council) instrui os médicos que, para manter e melhorar o seu desempenho, eles "devem ajudar a resolver as incertezas sobre os efeitos dos tratamentos".⁸⁷ Para fazer isso, pacientes e médicos devem trabalhar em conjunto para conceber pesquisas de melhor qualidade (consultar o Capítulo 11).

Como fornecer tratamento em um teste imparcial

Então o que deve acontecer quando existe incerteza importante relativa aos efeitos de tratamentos novos ou antigos que não foram adequadamente avaliados? Uma resposta óbvia é seguir o exemplo do médico tratando seus pacientes com AVC, como descrevemos acima: abordar a incerteza oferecendo tratamentos avaliados inadequadamente somente em um contexto de pesquisa criada para descobrir mais sobre seus efeitos desejados e indesejados.

Um especialista em ética médica colocou isto desta forma:

"Se não temos certeza quanto aos méritos intrínsecos relativos de quaisquer [diferentes] tratamentos, então não podemos estar certos quanto a esses méritos em qualquer uso determinado de um deles – como no tratamento de um paciente individual. Por isso, parece irracional e antiético insistir em uma forma ou outra antes da conclusão de um experimento adequado. Assim, a resposta à pergunta "Qual o melhor tratamento para o paciente?" é: "O experimento". O experimento é o tratamento. Trata-se de experimentação? Sim. Mas tudo o que queremos dizer com isso é expressar o poder de escolha perante incertezas, mais a coleta de dados. Importa que a escolha seja "randomizada"? Logicamente, não. Afinal de contas, que melhor mecanismo existe para escolher perante incertezas?"⁸⁸

SERÁ QUE OS PACIENTES CONSEGUEM LIDAR COM A INCERTEZA?

"Então, em que ponto nos encontramos em termos de abordagem das incertezas relativas aos efeitos dos tratamentos?... Apesar do reconhecimento geral de que os pacientes participam da pesquisa médica e das decisões de tratamentos, a complexidade da discussão sobre a incerteza terapêutica está enervando alguns médicos. Alguns apenas têm medo de provocar ansiedade - sem dúvida uma preocupação genuína embora paternalista. Outros tentam justificar as suas ações com vista a encontrar um equilíbrio entre os dois argumentos éticos: se o dever ético de dizer a verdade envolve ser explícito sobre as incertezas versus a obrigação moral de proteger pacientes da carga emocional. Os pacientes estão preparados para viver com a incerteza? Precisamos descobrir isso. Talvez as pessoas sejam muito mais resilientes do que os médicos possam pensar".

Evans I. More nearly certain. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2005; 98:195-6.

Fornecer tratamentos em experimentos imparciais pode ajudar a fazer uma diferença profunda nos resultados para os pacientes. A história da leucemia infantil oferece um exemplo surpreendente disso. Até a década de 1960, praticamente todas as crianças com leucemia morriam logo após o diagnóstico ser feito. Atualmente, quase 85 crianças em 100 sobrevivem. Isto foi conseguido porque a maioria das crianças com leucemia participaram de experimentos randomizados comparando o tratamento padrão atual com a nova variante desse tratamento.⁸⁹ Portanto, para a maioria das crianças com câncer a melhor opção de tratamento é escolhida pela participação em experimentos como esses.

Se não houver disponibilidade de tais experimentos, no mínimo os resultados do uso de tratamentos novos e não testados deviam ser registrados de modo padronizado. Por exemplo, usando uma lista de itens, incluindo os testes de laboratório e outros que serão usados para diagnosticar uma condição e, os testes que serão realizados para avaliar o impacto do tratamento. O plano de investigação poderia também ser registrado em um banco de dados, tal como deveria suceder com os estudos clínicos (consultar o Capítulo 8). Fazendo isso, os resultados podem contribuir para o corpo de conhecimento para benefício dos pacientes que recebem o tratamento não testado e de pacientes em todo o lugar. Grandes quantias de dinheiro já foram investidas nos sistemas de Tecnologia da informação em saúde e poderiam ser prontamente utilizados para capturar essas informações visando beneficiar os pacientes e o público (consultar também o Capítulo 11).⁹⁰

Terão de haver alterações para que as incertezas relativas aos efeitos dos tratamentos sejam abordadas de modo mais eficaz e eficiente. Discutimos algumas, nomeadamente o maior envolvimento dos pacientes, mais adiante no livro (consultar os Capítulos 11 e 12). Contudo, existe uma questão particular, na qual tocamos acima e que queremos enfatizar aqui. Quando existe informação insuficiente sobre os efeitos de um tratamento, o conhecimento pode ser ampliado através da garantia de que os médicos somente o administram no contexto de uma avaliação formal até que se saiba mais sobre o seu valor e possíveis desvantagens. No entanto, algumas atitudes persistem, incluindo os sistemas de regulação de pesquisas (consultar o Capítulo 9) efetivamente desencorajam esta abordagem de limitação de riscos.

O problema irritou um pediatra britânico há 30 anos quando ele observou sucintamente que precisava de permissão para dar um tratamento à metade dos seus pacientes (ou seja, estudar os seus efeitos administrando o novo tratamento à metade dos pacientes e administrando o tratamento existente à outra metade fazendo uma comparação controlada), mas se ele quisesse dar o mesmo tratamento a todos eles como prescrição padrão não precisaria de permissão alguma.⁹¹ Este padrão duplo e ilógico ainda aparece repetidamente e desencoraja os médicos que querem reduzir as incertezas relativas aos efeitos dos tratamentos. O efeito geral é que os profissionais de saúde podem ser dissuadidos de gerar conhecimento a partir de seus experimentos ao tratar pacientes. Como o sociólogo americano Charles Bosk comentou uma vez: "vale tudo, se prometermos não aprender nada com a experiência".

Ser capaz de explicar incertezas com clareza exige competências e um certo grau de humildade por parte dos médicos. Muitos sentem-se desconfortáveis quando tentam explicar a potenciais participantes de um experimento clínico que ninguém sabe qual é o melhor tratamento. Mas a atitude do público mudou: os médicos arrogantes que "agem como se fossem Deus" são cada vez mais alvo de pouca consideração. Temos de nos concentrar em formar médicos que não têm vergonha de admitir que são humanos e que precisam da ajuda e da participação dos pacientes nas pesquisas para fornecer mais certezas sobre as escolhas dos tratamentos (consultar os Capítulos 11 e 12).

O principal obstáculo para muitos médicos e pacientes é a falta de familiaridade com as características dos experimentos imparciais dos tratamentos, uma questão abordada a seguir (consultar o Capítulo 6).

PONTOS PRINCIPAIS

- Os efeitos drásticos dos tratamentos são raros.
- As incertezas relativas aos efeitos dos tratamentos são bastante comuns.

- As pequenas diferenças nos efeitos de tratamentos são habituais e é importante detectá-las com confiabilidade.
- Quando ninguém sabe a resposta para uma incerteza importante relativa aos efeitos de um tratamento, é necessário adotar medidas para reduzir a incerteza.
- Muito mais poderia ser feito para ajudar os pacientes a contribuir para a redução das incertezas relativas aos efeitos dos tratamentos.

Referências

Capítulo 5. Como lidar com a incerteza relativa aos efeitos dos tratamentos

-
- ⁶⁷ Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, *et al.* Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art No.: CD007160.
- ⁶⁸ Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, *et al.* When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334:349-51.
- ⁶⁹ Goh CL. Flashlamp-pumped pulsed dye laser (585nm) for the treatment of portwine stains: a study of treatment outcome in 94 Asian patients in Singapore. *Singapore Medical Journal* 2000; 41:24-28.
- ⁷⁰ Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2001; 344:1031-7.
- ⁷¹ Goldman J for the British Committee for Standards in Haematology. *Recommendations for the management of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukaemia*. London: BSH, 2007.
- ⁷² Purohit N, Ray S, Wilson T, *et al.* The parent's kiss: an effective way to remove paediatric nasal foreign bodies. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2008;90:420-2.
- ⁷³ Sanghavi DM. How should we tell the stories of our medical miracles? *Lancet* 2010; 375:2068-9.
- ⁷⁴ Léauté-Labrèze C, Dumas la Roque E, Hubische T, *et al.* Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine* 2008; 358:2649-51.
- ⁷⁵ Huikeshoven M, Koster PHL, de Borgie CAJM, *et al.* Re-darkening of port-wine stains 10 years after pulsed-dye-laser treatment. *New England Journal of Medicine* 2007; 356:1235-40.
- ⁷⁶ Waner M. Recent developments in lasers and the treatment of birthmarks. *Archives of Disease in Childhood* 2003; 88:372-4.

⁷⁷ Anti-Thrombotic Trialists' (ATT) Collaboration: Site da Clinical Trial Service Unit: www.ctsu.ox.ac.uk/projects/att.

⁷⁸ Lin CWC, Moseley AM, Refshauge KM. Rehabilitation for ankle fractures in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD005595.

⁷⁹ Lindley RI. Personal communication, 2005.

⁸⁰ Sandercock PAG, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD000024.

⁸¹ Schmidt B, Roberts RS, Davis P, *et al*; for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine* 2007; 357:1893-902.

⁸² Citrato de cafeína (Comentário) em *Neonatal Formulary 5*. Disponível a partir de: www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/comment/caffeine1.pdf.

⁸³ Kenyon S, Pike, K, Jones DR, *et al*. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008; 372:1310-18.

⁸⁴ Kenyon S, Pike K, Jones DR, *et al*. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008; 372:1319-27.

⁸⁵ Eritromicina (comentário) em: *Neonatal Formulary 5*. Disponível a partir de: www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/commentary/erythromycin.pdf.

⁸⁶ Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, *et al*. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305:569-75.

⁸⁷ General Medical Council. *Good Medical Practice*. London: GMC, 2006, p.13.

⁸⁸ Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000; 320:1686.

⁸⁹ Pritchard-Jones K, Dixon-Woods M, Naafs-Wilstra M, *et al*. Improving recruitment to clinical trials for cancer in childhood. *Lancet Oncology* 2008; 9:392-9.

⁹⁰ Centro de recursos da rede Equator para obter bons relatórios dos estudos de pesquisa da saúde: www.equator-network.org.

⁹¹ Smithells RW. Iatrogenic hazards and their effects. *Postgraduate Medical Journal* 1975; 15:39-52.

Capítulo 6

Testes imparciais de tratamentos

Os princípios subjacentes aos testes imparciais de tratamentos podem não ser familiares por muitos leitores, mas eles não são complicados. Na verdade, muita da nossa compreensão intuitiva cotidiana do mundo depende deles. Porém, eles não são bem ensinados nas escolas e são, muitas vezes, desnecessariamente ensinados em uma linguagem complexa. Como consequência disso, muitas pessoas esquivam-se do assunto, acreditando que ele está além da sua capacidade de compreensão. Esperamos que este e os próximos dois capítulos persuadam você de que e mostre que já conhece os princípios-chave efetivamente e que, por isso, compreenderá logo o motivo pelo qual eles são tão importantes. Os leitores que queiram explorar estas questões mais detalhadamente podem encontrar material adicional em *The James Lind Library* (www.jameslindlibrary.org).

Por que são necessários os testes imparciais de tratamentos?

Natureza, a curadora

Muitos problemas de saúde tendem a piorar sem tratamento, e alguns pioram mesmo apesar do tratamento. Contudo, alguns melhoram por si mesmos, ou seja, eles são "autolimitantes". Como disse um pesquisador envolvido nos testes de um tratamento proposto para o resfriado comum: "se um resfriado for tratado de modo energético melhorará em sete dias, mas se não for tratado melhorará em uma semana".⁹² Posto isto de modo mais cínico: "A natureza cura, mas o médico é quem cobra". E, claro, o tratamento pode efetivamente piorar em certas situações.

Como as pessoas muitas vezes se recuperam de doenças sem qualquer tratamento específico, o curso e desfecho "natural" das doenças sem tratamento devem ser levados em consideração quando os tratamentos estão sendo testados. Pense em uma ocasião em que tinha a garganta inflamada, dores de estômago ou uma erupção cutânea não comum em sua pele. Estas situações resolvem-se frequentemente por si mesmas (sem qualquer tratamento formal). Porém, se você tivesse recebido um tratamento (mesmo um tratamento ineficaz), poderia ter assumido que o tratamento levou ao desaparecimento dos sintomas. Resumidamente, o conhecimento da história natural de uma doença, incluindo a probabilidade de que melhorará por si mesma (remissão espontânea), pode prevenir o uso de tratamentos desnecessários e crenças falsas em remédios não comprovados.

Quando os sintomas de uma doença surgem e desaparecem, é particularmente difícil tentar especificar os efeitos dos tratamentos. Os pacientes com artrite, por exemplo, têm maior probabilidade de procurar ajuda quando têm particularmente uma intensificação repentina, que, pela sua natureza, é pouco provável que se mantenha. Se o tratamento que eles acabam de receber é convencional ou complementar, eficaz ou ineficaz, é provável que a dor melhore após recebê-lo, simplesmente porque a intensificação repentina abranda. Compreensivelmente, contudo, os médicos e os pacientes terão a tendência de atribuir essas melhorias ao tratamento recebido, mesmo que ele não tenha nada a ver com as melhorias.

ERRANDO A CURA

... "ainda está para se provar com evidências que é verdade que, devido ao consumo de Tabaco, os mergulhadores ficaram curados de doenças de descompressão; já que homem algum jamais sofreu danos por isso. Neste argumento existe primeiro um grande erro e depois, um absurdo monstruoso: ... quando a doença de um homem atinge o seu auge, ele nesse momento consome Tabaco, depois a sua doença toma o seu curso natural de declínio e, conseqüentemente, o paciente recupera a saúde. Então, o Tabaco foi, certamente, o criador desse milagre".

James Stuart, King of Great Britaine, France and Ireland. A counterblaste to tobacco. In: *The workes of the most high and mightie prince, James*. Published by James, Bishop of Winton, and Deane of his Majesties Chappel Royall. London: printed by Robert Barker and John Bill, printers to the Kings most excellent Majestie, 1616: pp. 214-222.

Os efeitos benéficos do otimismo e do pensamento ilusório

As razões psicológicas para as pessoas atribuírem qualquer melhoria na sua condição ao tratamento que receberam são hoje em dia melhor compreendidas. Todos temos uma tendência para assumir que se um evento segue outro, o primeiro pode ter sido responsável pelo segundo. E estamos inclinados a ver padrões onde eles não existem - um fenômeno que foi demonstrado muitas vezes em áreas tão diversas como o lançamento de moedas ao alto, preços da bolsa e lances livres de basquete. Também temos tendência a um problema conhecido como viés de confirmação: vemos o que queremos ver - "ver para crer". Qualquer apoio que encontremos para nossas crenças aumentará nossa confiança de que estamos certos. Contrariamente, podemos não reconhecer ou aceitar prontamente as informações que contradizem as nossas opiniões, e, por isso, tendemos a ignorá-las, muitas vezes inconscientemente.

Ver para crer

O médico britânico Richard Asher observou em um dos seus trabalhos para médicos:

"Se você pode acreditar fervorosamente em seu tratamento, mesmo que os experimentos controlados mostrem que sejam bem inútil, então seus resultados são muito melhores, seus pacientes ficam muito melhores e o seu salário é muito melhor também. Acredito que isto seja responsável pelo notável sucesso de alguns dos membros da nossa profissão menos dotados mas mais crédulos, e também pelo desgosto violento da estatística e dos estudos controlados que médicos modernos e bem sucedidos estão acostumados a demonstrar".

[Asher R. Talking sense \(Lettsomian lecture, 16 Feb, 1959\). *Transactions of the Medical Society of London*, vol LXXV, 1958-59. Reproduced in: Jones, FA, ed. *Richard Asher talking sense*. London: Pitman Medical, 1972.](#)

A maioria dos pacientes e dos médicos esperam, claro, que os tratamentos ajudem. Eles podem concluir que algo funciona simplesmente porque isso está de acordo com a crença deles de que isso deve funcionar. Eles não buscam, ou na verdade descartam, informações contrárias a suas crenças. Estes efeitos psicológicos também explicam porque motivo os pacientes que acreditam que um tratamento ajudará a aliviar seus sintomas podem experimentar melhorias na sua condição - embora o tratamento, de fato, não tenha quaisquer ingredientes ativos (uma "simulação", frequentemente conhecida como "placebo"). Pacientes relatam melhorias após terem tomado pílulas feitas de açúcar, injeções de água, tratamentos com aparelhos elétricos inativos, e cirurgia onde nada acontecia a não ser um corte pequeno que era costurado de novo.

Vejam os exemplos de um teste comparando diferentes dietas para perder peso. Pesquisadores recrutaram pessoas que assistiam um programa de TV popular e que queriam perder peso, e atribuíram a elas uma de seis dietas. Uma das dietas – chá preto do *Bai Lin* – tinha sido promovida como uma forma bem sucedida de perder peso. O peso médio dos mais magros baixou em todos os seis grupos, mas em alguns mais do que em outros. Contudo, quando os resultados foram apresentados na televisão, foi revelado que uma das dietas - "a dieta das cenouras" - não era uma dieta de emagrecimento. Havia sido incluída no experimento para fornecer um "padrão de referência" de perda de peso que não se devia a nenhuma das seis dietas, mas as alterações nos hábitos de alimentação resultantes de outros fatores que tinham motivado os participantes a comer de forma diferente.⁹³

A necessidade de ir mais além das impressões

Se os pacientes acreditam que algo ajuda-os, não será isso suficiente? Por que é importante passar pelo trabalho e despesa de realizar pesquisa para tentar avaliar os efeitos do tratamento de

modo mais formal, e talvez tentar descobrir se, e se sim, como isso os ajudou? "Existem pelo menos duas razões. Uma é que os tratamentos que não funcionam podem nos distrair dos tratamentos que funcionam de fato. Outra razão é que vários (se não a maioria) dos tratamentos têm efeitos colaterais, alguns de curto prazo, alguns de longo prazo, e alguns ainda não conhecidos. Se os pacientes não usam estes tratamentos, eles podem ser poupados dos efeitos indesejáveis. Então, vale a pena identificar os tratamentos que têm pouca probabilidade de ajudar ou que podem causar mais prejuízos do que benefícios. A pesquisa pode também revelar informações importantes sobre o modo como os tratamentos funcionam e, assim, indicar as possibilidades de desenvolvimento de tratamentos melhores e mais seguros.

Pesquisa sobre os efeitos dos tratamentos é relevante em qualquer lugar, mas especialmente em comunidades que se esforçam por compartilhar os recursos da saúde de forma justa entre todos os pacientes, por exemplo, no Serviço Nacional de Saúde Britânico ou na Administração da Saúde dos Veteranos nos EUA. Nestas circunstâncias, há sempre decisões a serem tomadas sobre quais os tratamentos que representam um bom valor para os recursos inevitavelmente limitados disponíveis para a saúde. Se alguns pacientes receberem tratamentos cuja utilidade não foi demonstrada, isso pode significar privar outros pacientes de tratamentos que foram demonstrados como sendo benéficos.

Nada disto deveria sugerir que as impressões e ideias dos médicos e dos pacientes sobre os efeitos dos tratamentos não são importantes. De fato, elas são muitas vezes o ponto de partida da investigação formal de novos tratamentos aparentemente promissores. Seguir essas impressões com pesquisa formal pode, por vezes, conduzir à identificação dos efeitos prejudiciais e benéficos dos tratamentos. Por exemplo, foi uma mulher que havia sido tratada com o medicamento dietilestilbestrol (DES) durante a gravidez duas décadas atrás que sugeriu pela primeira vez que esse medicamento poderia ter sido a causa do câncer vaginal raro da filha (ver Capítulo 2). E quando um paciente mencionou os efeitos colaterais não esperados de um novo tratamento prescrito como causa da sua pressão alta, nem ele nem seu médico poderiam imaginar que seu comentário levaria à identificação do medicamento mais vendido de todos os tempos: Sildenafil (Viagra).

Então, as impressões dos indivíduos sobre os efeitos dos tratamentos não devem ser ignoradas, mas elas raramente são uma base confiável para tirar conclusões sólidas sobre os efeitos dos tratamentos, sem falar na recomendação dos tratamentos a outras pessoas.

Então, o que são testes imparciais?

A maioria de nós sabe que pode ser um erro pegar uma reportagem da mídia sobre um novo avanço médico qualquer sem maior análise. Mas a triste verdade é que devemos também ser cautelosos quanto as pesquisas de tratamentos mesmo de periódicos aparentemente com boa reputação. São comuns as afirmações enganadoras e exageradas sobre os tratamentos, e é importante ser capaz de avaliar a sua confiabilidade.

Corremos dois riscos ao pegar pesquisas sem maior análise sobre os efeitos dos tratamentos. Poderíamos concluir erradamente que um tratamento útil é, na verdade, inútil ou até mesmo perigoso. Ou poderíamos concluir erradamente que um tratamento inútil ou até mesmo perigoso é, na verdade, útil. Os testes imparciais de tratamentos são projetados para obter informações confiáveis sobre os efeitos dos tratamentos por (i) comparar semelhante com semelhante para reduzir as influências distorcidas (vieses); (ii) levar em consideração o acaso; e (iii) avaliar todas as evidências relevantes e confiáveis. Este capítulo e os próximos dois tratam estes três assuntos mais importantes dos testes imparciais.

Comparando semelhante com semelhante

As comparações são vitais

As comparações são vitais para todos os experimentos imparciais de tratamentos. Os médicos e os pacientes, por vezes, comparam em suas mentes os méritos relativos de dois tratamentos. Por exemplo, eles podem ter a impressão de que eles ou outros estão respondendo de outra forma a um tratamento comparado com respostas a tratamentos anteriores. Por vezes, as comparações são feitas de modo mais formal. Já no séc. IX, o médico persa Al-Razi comparou desfechos de pacientes com meningite tratados com sangria com desfechos de pacientes tratados sem isso com o objetivo de verificar se a sangria poderia ajudar.

Os tratamentos são normalmente testados comparando grupos de pacientes que receberam tratamentos diferentes. Se as comparações de tratamentos devem ser imparciais, as comparações devem garantir que semelhante vai ser comparado com semelhante: que a única diferença sistemática entre os grupos de pacientes são os tratamentos que eles receberam. Esta visão não é nova. Por exemplo, antes do início da sua comparação de seis tratamentos para o escorbuto a bordo do HMS *Salisbury* em 1747, James Lind (i) teve o cuidado de selecionar pacientes que se encontravam em uma fase semelhante desta doença muitas vezes fatal; (ii) garantiu que os pacientes tivessem a mesma dieta básica; e (iii) organizou as coisas de modo que eles fossem acomodados em condições semelhantes (ver Capítulo 1). Lind reconheceu que outros fatores além dos próprios tratamentos podem influenciar as chances de recuperação dos pacientes.

Um modo de produzir um experimento enviesado seria administrar um dos tratamentos recomendados para o escorbuto – suponhamos, ácido sulfúrico, que estava sendo recomendado pelo *Royal College of Physicians de Londres* – em pacientes que estavam menos doentes inicialmente e nas fases iniciais da doença, e outro tratamento – suponhamos, frutas cítricas, que estavam sendo recomendadas por alguns marinheiros – em pacientes que já se encontravam próximos da morte. Este experimento teria sido feito com que o ácido sulfúrico parecesse ser melhor, embora fosse efetivamente pior. Vieses como esses podem surgir, a não ser que sejam tomadas as medidas para garantir que semelhante está sendo comparado com semelhante em todos os aspectos relevantes.

Tratamentos com efeitos significantes

Por vezes, pacientes experimentam respostas aos tratamentos que diferem de um modo tão significativo de suas próprias experiências passadas e da história natural da sua doença, que é possível tirar conclusões confiantes relativamente aos efeitos do tratamento sem que sejam realizados experimentos com todo o cuidado (ver Capítulo 5).⁹⁴ Para um paciente com pulmão colapsado (pneumotórax), a inserção de uma agulha no peito para deixar sair o ar aprisionado provoca um alívio tão imediato que os benefícios deste tratamento são evidentes. Outros exemplos de efeitos significantes incluem morfina para a dor, insulina para o coma diabético e articulações artificiais do quadril para a dor provocada pela artrite. Os efeitos adversos do tratamento podem ser significantes também. Algumas vezes, os medicamentos provocam reações alérgicas graves, até mesmo fatais. Outros efeitos significantes incluem raras deformidades dos membros causadas por Talidomida (ver Capítulo 1).

No entanto, esses efeitos significantes dos tratamentos, sejam eles benéficos ou prejudiciais são raros. A maioria dos efeitos dos tratamentos é mais modesta, mas mesmo assim vale a pena conhecê-los. Por exemplo, experimentos conduzidos com cuidado são necessários para identificar os horários da posologia para a morfina que são mais eficazes e seguros; ou se a insulina modificada geneticamente tem alguma vantagem com relação às insulinas animais; ou se um quadril artificial recentemente comercializado, que é 20 vezes mais caro do que a variedade mais barata, vale o custo adicional em termos que podem ser avaliados pelos pacientes. Nessas circunstâncias comuns todos nós precisamos evitar comparações enviesadas, e as conclusões erradas que disso podem resultar.

Tratamentos com efeitos moderados, embora importantes

Comparando pacientes que receberam tratamentos atuais com pacientes aparentemente semelhantes que receberam outros tratamentos no passado para a mesma doença

Pesquisadores por vezes comparam pacientes que receberam tratamentos atuais com pacientes aparentemente semelhantes que receberam outros tratamentos no passado para a mesma doença. Essas comparações podem fornecer evidência confiável se os efeitos do tratamento forem significantes, por exemplo, quando um novo tratamento atual leva alguns pacientes a sobreviverem de uma doença que havia sido universalmente fatal. Contudo, quando as diferenças entre os tratamentos não são significantes, mas ainda assim vale a pena conhecê-las, essas comparações que usam "controles históricos" são potencialmente problemáticas. Embora os pesquisadores usem ajustes estatísticos e análises para tentar garantir que semelhante será comparado com semelhante, estas análises não podem levar em consideração os recursos relevantes de pacientes nos grupos de comparação que não foram registrados. Como consequência, jamais podemos estar completamente certos de que semelhante está sendo comparado com semelhante.

Os problemas podem ser ilustrados através da comparação dos resultados do mesmo tratamento administrado a pacientes semelhantes, mas em ocasiões diferentes. Vejamos uma análise de 19 exemplos em pacientes com câncer de pulmão avançado comparando as taxas de mortalidade anuais observadas em pacientes semelhantes em diferentes ocasiões e com exatamente os mesmos tratamentos. Embora estivessem previstas poucas diferenças nas taxas de mortalidade, de fato, as diferenças foram consideráveis: as taxas de mortalidade variavam de 24% melhor para 46% pior.⁹⁵ Claramente, estas diferenças não se deviam à alteração dos tratamentos, porque eram os mesmos, ou ao fato dos pacientes serem diferentes em termos detectáveis, porque não eram diferentes. As taxas de mortalidade divergentes refletiam supostamente as diferenças não detectadas entre os pacientes ou outras alterações não registradas com o passar do tempo (melhor assistência ou controle da infecção, por exemplo), o que não podia ser levado em consideração nas comparações.

Comparando grupos de pacientes supostamente semelhantes que por acaso receberam tratamentos diferentes no mesmo período de tempo

A comparação de experiências e desfechos de grupos de pacientes aparentemente semelhantes, que por acaso receberam tratamentos diferentes no mesmo período de tempo, ainda é utilizada como tentativa de avaliar os efeitos dos tratamentos. Contudo, esta abordagem também pode ser gravemente enganadora. O desafio, como o de comparações usando "controles históricos", é saber se os grupos de pessoas que recebem os tratamentos diferentes eram suficientemente semelhantes antes de começar o tratamento para ser possível uma comparação válida, em outras palavras, se semelhante estava sendo comparado com semelhante. Tal como com os "controles históricos", pesquisadores podem usar ajustes estatísticos e análises para tentar garantir que

semelhante será comparado com semelhante, mas somente caso os recursos relevantes de pacientes nos grupos de comparação tenham sido registrados e levados em consideração. Essas condições foram tão raramente cumpridas que essas análises devem ser sempre visualizadas com grande cautela. A crença nelas pode levar a tragédias maiores.

Um exemplo notável é a terapia de reposição hormonal (HRT). As mulheres que haviam usado HRT durante e após a menopausa foram comparadas com mulheres aparentemente semelhantes que não tinham usado essa terapia. Estas comparações sugeriam que a HRT reduzia o risco de ataques cardíacos e AVCs - o que teriam sido notícias muito bem-vindas se fossem verdade. Infelizmente, não era o caso. As comparações subsequentes, que foram projetadas antes do tratamento começar garantindo que os grupos de comparação são semelhantes, revelou que a HRT teve exatamente o efeito oposto: ela na verdade aumentou os ataques cardíacos e AVCs (ver Capítulo 2). Neste caso, a diferença aparente nas taxas de ataques cardíacos e AVCs ocorreu devido ao fato de as mulheres que usaram a HRT serem geralmente mais saudáveis do que aquelas que não tomaram a HRT, e não devido à HRT. A pesquisa que não assegurou que semelhante foi realmente comparado a semelhante pode resultar em danos para dezenas de milhares de pessoas.

Como a experiência da HRT indica, o melhor modo de garantir que semelhante é comparado com semelhante é formar os grupos de comparação antes de começar o tratamento. Os grupos precisam ser compostos por pacientes que são semelhantes não somente em termos de fatores conhecidos e mensuráveis, como a idade e a gravidade da doença, como também em termos de fatores não mensuráveis que podem influenciar na recuperação da doença, como a dieta, profissão e outros fatores sociais, ou ansiedade sobre a doença ou tratamentos propostos. É sempre difícil, de fato frequentemente impossível, confiar que os grupos de tratamento são semelhantes caso tenham sido formados após o começo do tratamento.

A questão crítica então é esta: as diferenças nos desfechos refletem as diferenças nos efeitos dos tratamentos sendo comparados, ou as diferenças nos pacientes dos grupos de comparação?

Livre de viés, alocação prospectiva a tratamentos diferentes

Em 1854, Thomas Graham Balfour, um médico do exército responsável por um orfanato militar, demonstrou como os grupos de tratamento podiam ser criados de modo a garantir que semelhante seria comparado com semelhante. Balfour queria descobrir se a Belladonna prevenia a escarlatina em crianças, como algumas pessoas afirmavam. Então, "para evitar a atribuição de seleção" como ele disse, ele alocou crianças alternadamente para decidir quais garotos receberiam e quais não receberiam a Belladona.⁹⁶ A utilização da alocação alternada, ou de qualquer outro método sem viés para criar grupos de comparação, é um recurso-chave dos

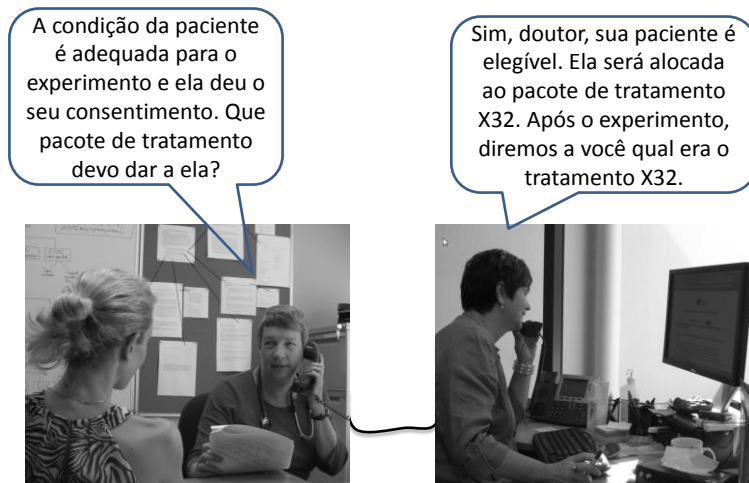
experimentos imparciais de tratamentos. Isso aumenta a probabilidade de os grupos de comparação serem semelhantes, não somente em termos de fatores importantes conhecidos e mensuráveis, como também de fatores não mensuráveis que podem influenciar a recuperação da doença, e relativamente à qual é impossível fazer ajustes estatísticos.

Para conseguir a alocação imparcial (livre de viés) a tratamentos diferentes é importante que aqueles que projetam os experimentos imparciais garantam que os médicos e os pacientes não possam saber ou prever qual será a próxima alocação. Se eles souberem, podem ficar tentados, consciente ou inconscientemente, a escolher determinados tratamentos. Por exemplo, se um médico souber que o próximo paciente previsto para entrar em um ensaio clínico vai receber um placebo (um tratamento simulado), ela ou ele podem desencorajar um paciente doente com mais gravidade a entrar no experimento e a aguardar por um paciente menos doente. Então, mesmo que um programa de alocação livre de viés tenha sido produzido, a alocação livre de viés a grupos de tratamento ocorrerá somente caso as futuras alocações no programa sejam ocultadas com êxito por aqueles que tomam as decisões quanto à entrada ou não de um paciente em um estudo. Deste modo, ninguém será capaz de dizer qual o tratamento que vai ser alocado a seguir, nem ficará tentado a afastar-se do programa de alocação livre de viés.

O sigilo da alocação é normalmente feito através da geração de programas de alocação menos previsíveis do que a simples alternância, por exemplo, baseando a alocação em números randômicos e ocultando o programa. Há vários métodos que são usados para ocultar os programas de alocação. Por exemplo, a alocação randomizada pode ser atribuída remotamente, por telefone ou computador, a um paciente confirmado como elegível para participar do estudo. Outro modo é usar uma série de envelopes numerados, cada um contendo uma alocação. Quando um paciente é elegível para um estudo, o próximo envelope da série é aberto para revelar qual a alocação. Para este sistema funcionar, os envelopes têm de ser opacos para que os médicos não façam "trapaça" segurando o envelope em cima e virado para a luz com o objetivo de ver a alocação que está dentro.

Figura: Sigilo da alocação em um estudo usando a randomização por telefone

Ocultar alocação de tratamentos através da randomização por telefone



Esta abordagem é reconhecida hoje em dia como um recurso chave dos experimentos imparciais de tratamentos. Os estudos em que os números randomizados são usados para alocar tratamentos são conhecidos como "estudos randomizados" (consultar a caixa Harrison no Capítulo 3).

Formas de usar alocação livre de viés (randomizada) em comparações de tratamentos

A alocação randomizada das comparações de tratamentos pode ser usada de vários modos. Por exemplo, pode ser usada para comparar tratamentos diferentes administrados em horas diferentes e por ordem randomizada ao mesmo paciente: o tão chamado "estudo randomizado *cross-over*". Então, para avaliar se um medicamento inalado poderia ajudar um paciente individual a tratar a tosse seca e persistente, poderia ser projetado um estudo com a duração de alguns meses. Durante algumas semanas, escolhido ao acaso, o paciente usaria um inalador contendo um medicamento; durante as outras semanas usaria um inalador com aparência idêntica não contendo o medicamento. Esta adaptação dos resultados da pesquisa de pacientes individuais é claramente desejável, se puder ser feita. Porém, existem várias circunstâncias nas quais esses estudos *cross-over* simplesmente não são possíveis. Por exemplo, operações cirúrgicas diferentes não podem ser

comparadas deste modo, nem os tratamentos para problemas de saúde agudos "isolados", como hemorragia grave após um acidente de trânsito.

A alocação randomizada pode também ser usada para comparar tratamentos diferentes administrados a partes diferentes do mesmo paciente. Então, em um transtorno de pele como a dermatite ou psoríase, as partes da pele afetadas podem ser selecionadas ao acaso para decidir qual deve ser tratada com pomada contendo um medicamento, e qual com pomada sem os compostos ativos. Ou, no tratamento de doença em ambos os olhos, um dos olhos poderia ser selecionado ao acaso para o tratamento e feita a comparação com o olho não tratado.

Outro uso da alocação randomizada é comparar tratamentos diferentes administrados a populações ou grupos diferentes, suponhamos, todas as pessoas dando entrada em cada um dos vários hospitais e clínicas de cuidados primários. Estas comparações são conhecidas como "estudos randomizados por *cluster* (ou grupo)". Por exemplo, para avaliar os efeitos do programa de seguros de saúde universal mexicano, pesquisadores combinaram 74 pares de áreas de captação de saúde: *clusters* que representavam coletivamente 118.000 unidades familiares em sete estados. Em cada par combinado, um foi alocado ao acaso ao programa de seguros.⁹⁷

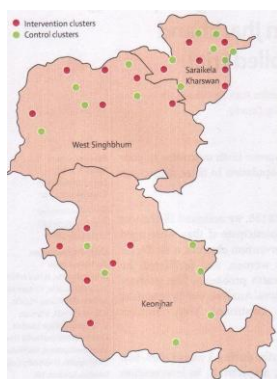
Embora, de longe, o uso mais comum de alocação randomizada é a utilização para decidir qual paciente que receberá qual tratamento.

	SEGUNDA-FEIRA	TERÇA-FEIRA	QUARTA-FEIRA	QUINTA-FEIRA	SEXTA-FEIRA
Mão					
SEMANA 1	A	B	A	B	B
Mão					
SEMANA 2	A	A	B	B	A
Mão					
SEMANA 3	B	A	B	A	A
Mão					
SEMANA 4	B	A	B	B	A
Mão					
SEMANA 5	A	B	A	B	B

Randomizar dias em uma pessoa



Randomizar olhos em uma pessoa



Randomizar comunidades em uma região



Randomizar indivíduos em um grupo

Figura: Unidades diferentes possíveis para alocação randomizada.

Acompanhamento de todos em comparações de tratamentos

Depois de ter o trabalho de reunir grupos de comparação de modo a garantir que semelhante será comparado com semelhante, é importante evitar a introdução do viés que surgiria caso o progresso de alguns pacientes fosse ignorado. Tanto quanto possível, todos os pacientes alocados aos grupos de comparação devem ser acompanhados e incluídos na análise principal dos resultados do grupo ao qual foram alocados, independentemente do tratamento (se algum) que eles realmente receberam. Isso se chama de análise da "intenção de tratar". Se isso não for feito, semelhante não será mais comparado com semelhante.

À primeira vista, pode parecer ilógico comparar grupos em que alguns pacientes não receberam os tratamentos que foram atribuídos a eles, mas ignorar este princípio pode tornar os experimentos enviesados e os resultados enganadores. Por exemplo, os pacientes que têm bloqueios parciais dos vasos sanguíneos que fornecem sangue ao cérebro e que experienciam tonturas estão em risco acima da média de terem um AVC. Pesquisadores conduziram um experimento para descobrir se uma operação para liberar os vasos sanguíneos destes pacientes reduziria subsequentes AVCs. Eles compararam justificadamente todos os pacientes alocados para fazer a operação, independente deles sobreviverem à cirurgia ou não, com todos aqueles alocados para não fazê-la. Se eles tivessem registrado a frequência de AVCs somente entre os pacientes que sobreviveram aos efeitos imediatos da operação, não teria sido possível perceber o fato importante de que a própria cirurgia pode causar um AVC e morte e que, outras coisas sendo iguais, os pacientes sobreviventes desse grupo teriam menos AVCs. Isso teria sido um experimento desleal dos efeitos da operação, cujos riscos precisam ser fatorados na avaliação.

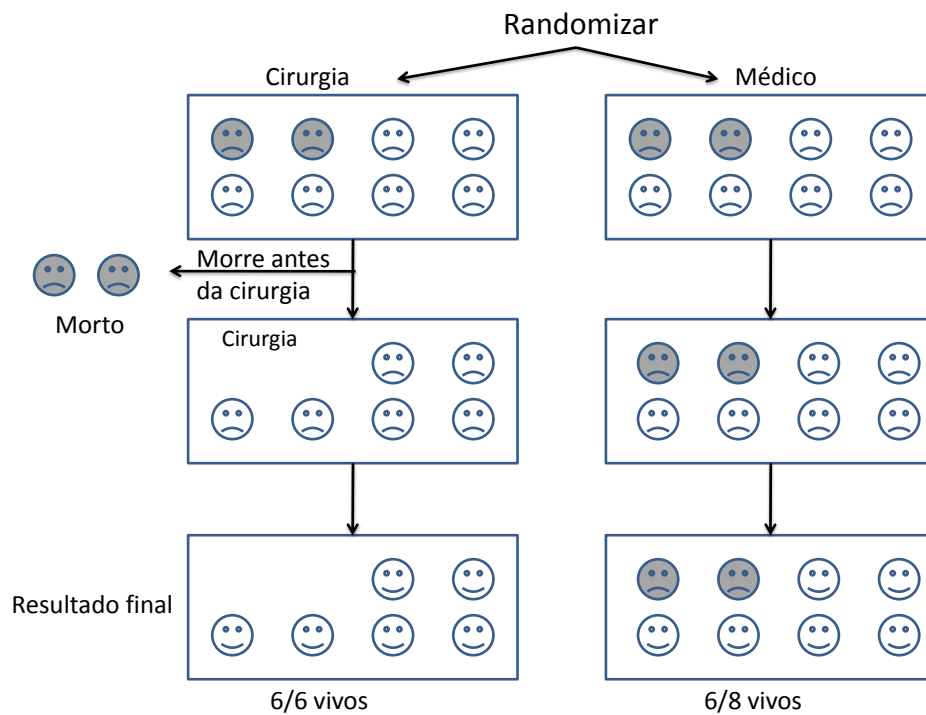


Figura: Por que todos os pacientes randomizados devem ser incluídos no resultado final ("intenção de tratar")

Os desfechos da cirurgia e do tratamento médico demonstrados na figura são efetivamente iguais. Contudo, se as duas pessoas alocadas à cirurgia morrem antes da operação sendo, assim, excluídas da consideração, a comparação dos dois grupos terá vieses. Isso sugerirá que a cirurgia parece ser melhor quando, na verdade, não é.

Lidando com saídas de tratamentos alocados

Por todas as razões já dadas até agora neste capítulo, você já terá entendido que os experimentos imparciais de tratamentos têm de ser planejados cuidadosamente. Os documentos que descrevem estes planos são conhecidos como protocolos de pesquisa. Contudo, os planos melhor projetados podem não funcionar tão bem quanto pretendido. Os tratamentos realmente recebidos por pacientes por vezes diferem dos tratamentos que foram alocados a eles. Por exemplo, pacientes podem não receber tratamentos como previsto; ou um dos tratamentos pode não ser administrado porque os suprimentos ou os funcionários ficaram indisponíveis. Se essas discrepâncias forem descobertas, as implicações precisam ser consideradas e abordadas cuidadosamente.

Durante as décadas de 1970 e 1980, houve avanços notáveis no tratamento de crianças com leucemia linfoblástica aguda, o tipo de leucemia mais comum neste grupo etário. No entanto, era confuso o fato de as crianças americanas estarem substancialmente melhores do que as crianças britânicas que, ao que parece, estavam recebendo exatamente os mesmos regimes de medicamentos.⁹⁸ Durante uma visita a um centro de câncer para crianças na Califórnia, um astuto estatístico britânico notou que as crianças americanas com leucemia estavam sendo tratadas muito mais "agressivamente" com quimioterapia do que as crianças no Reino Unido. O tratamento tinha efeitos colaterais horríveis (náuseas, infecção, anemia, perda de cabelo etc.) e quando estes efeitos colaterais eram particularmente problemáticos, os médicos e os enfermeiros britânicos, ao contrário dos seus colegas americanos, tinham tendência a reduzir ou a interromper o tratamento prescrito. Esta "abordagem mais gentil" parece ter reduzido a eficácia do tratamento e essa foi provavelmente a razão para as diferenças no sucesso do tratamento britânico e americano.

Ajudando pessoas a cumprirem os tratamentos alocados

As diferenças entre os tratamentos pretendidos e reais durante as comparações de tratamentos podem suceder de outras formas que podem complicar a interpretação de testes de tratamentos. Não devem ser negados os tratamentos medicamentosos necessários aos participantes da pesquisa. Quando um novo tratamento com efeitos benéficos previstos, mas não comprovados, está sendo estudado em um experimento imparcial, então, os pacientes participantes devem ser assegurados de que eles receberão todos os tratamentos eficazes estabelecidos.

Se as pessoas soubessem quem está recebendo o quê em um estudo, surgiriam vários possíveis vieses. Um deles é que os pacientes e médicos podem achar que as pessoas alocadas a "novos" tratamentos tiveram sorte, e isso pode levá-los a exagerar inconscientemente os benefícios desses tratamentos. Por outro lado, os pacientes e os médicos podem achar que raramente as pessoas são alocadas a tratamentos "antigos", e esta decepção pode levá-los a subestimar quaisquer efeitos positivos. Ter conhecimento dos tratamentos que foram alocados pode também levar os médicos a administrarem algum tratamento ou cuidado adicional aos pacientes que foram alocados aos tratamentos mais antigos, para compensar, pelo fato de que eles não foram alocados para receber os novos tratamentos, ainda que não comprovados. A utilização desses tratamentos adicionais em pacientes de um dos grupos de comparação, mas não no outro grupo, complica a avaliação de um novo tratamento e arrisca tornar a comparação desleal e os resultados enganadores. Um modo para reduzir as diferenças entre as comparações de tratamentos pretendidas e reais é tentar fazer com que os tratamentos mais recentes e os mais antigos sejam comparados em termos de aparência, sabor e odor.

Isto é o que é feito quando um tratamento com efeitos benéficos previstos é comparado com um tratamento sem princípio ativo (um tratamento simulado, ou placebo), que foi projetado para aparentar, cheirar, ter gosto, ou seja, ser como o tratamento "verdadeiro". Isto se chama "cegar" ou "mascarar". Se este "cegamento" puder ser alcançado (e existem muitas circunstâncias em que isso não seja possível), os pacientes nos dois grupos de comparação terão tendência a diferir com respeito a um fator apenas: se elas foram alocadas para tomar o novo tratamento ou o tratamento sem princípio ativo. Da mesma forma, o profissional de saúde cuidando dos pacientes terá menos probabilidades de poder dizer se os seus pacientes receberam o novo tratamento ou não. Se nem os médicos nem os pacientes sabem qual o tratamento que está sendo administrado, o experimento é chamado de "duplo cego". Como consequência, os pacientes nos dois grupos de comparação estarão motivados de forma semelhante a cumprirem os tratamentos aos quais foram alocados, e os médicos cuidando deles terão mais probabilidades de tratarem todos os pacientes da mesma forma.

Interpretação imparcial dos desfechos dos tratamentos

Embora uma das razões para usar tratamentos simulados em comparações de tratamentos seja ajudar os pacientes e os médicos a cumprir os tratamentos alocados a eles, uma razão mais amplamente reconhecida para "cegar" é a redução de vieses quando os desfechos dos tratamentos estão sendo avaliados.

Cegar por esta razão tem uma história interessante. No séc. XVIII, Luís XVI da França pediu uma investigação das afirmações de Anton Mesmer de que o "magnetismo animal" (por vezes chamado de "mesmerismo") tinha efeitos benéficos. O rei queria saber se os efeitos se deviam a alguma "força real", ou apenas a "ilusões da mente". Em um teste de tratamento, perguntaram a pessoas com uma venda nos olhos se elas estavam ou não estavam recebendo magnetismo animal quando, na verdade, algumas vezes, o inverso estava acontecendo. As pessoas somente relataram que sentiam os efeitos do "tratamento" quando alguém lhes dizia o que estavam recebendo.

Para alguns desfechos do tratamento - a sobrevivência, por exemplo - a avaliação de desfechos com viés é pouco provável porque há pouca margem para dúvidas sobre se alguma pessoa morreu ou não. Contudo, a avaliação da maioria dos resultados exigirá alguma subjetividade porque os desfechos devem envolver, e muitas vezes envolvem, experiências de sintomas dos pacientes, como dor e ansiedade. As pessoas podem ter razões individuais para preferir um dos tratamentos sendo comparados. Por exemplo, elas podem estar mais alertas aos sinais de possível benefício quando acreditam que um tratamento é bom para elas, e mais prontas a atribuir os efeitos prejudiciais a um tratamento que as preocupa.

Nestas circunstâncias comuns, o estudo cego é um recurso desejável dos testes imparciais. Isso significa que os tratamentos sendo comparados devem parecer ser os mesmos. Em um teste de tratamentos para a esclerose múltipla, por exemplo, todos os pacientes foram examinados por um médico que não sabia se os pacientes haviam recebido os novos medicamentos ou um tratamento sem princípio ativo (ou seja, o médico era "cego"), e por um médico que sabia qual o grupo de comparação ao qual os pacientes haviam sido alocados (ou seja, o médico "não estava cego"). As avaliações realizadas pelos médicos "cegos" sugeriam que o novo tratamento não era útil, embora as avaliações realizadas pelos médicos "não cegos" tenham sugerido que o novo tratamento era benéfico.⁹⁹ Esta diferença implica que o novo tratamento não era eficaz e que o fato de conhecer a atribuição do tratamento levou os médicos "não cegos" a "ver o que acreditavam" ou esperavam. No geral, quanto maior o elemento da subjetividade na avaliação dos desfechos do tratamento, maior a necessidade de fazer testes imparciais cegos de tratamentos.

Por vezes, é até mesmo possível cegar os pacientes quanto a se receberam ou não uma operação cirúrgica real. Um estudo como esse foi realizado em pacientes com osteoartrite do joelho. Não havia vantagem visível de uma abordagem cirúrgica que envolvesse a lavagem das articulações artríticas quando esta foi comparada com uma simples incisão na pele por cima do joelho com anestesia e "fingindo" que isso havia sido seguido da lavagem do espaço da articulação.¹⁰⁰

Muitas vezes, é simplesmente impossível cegar os pacientes e os médicos quanto à identidade dos tratamentos sendo comparados, por exemplo, quando comparando a cirurgia e um tratamento com medicamento ou quando um medicamento tem um efeito colateral característico. Contudo, mesmo para alguns desfechos em que os vieses podem infiltrar-se - suponhamos, na atribuição de uma causa de morte ou na interpretação de uma radiografia - isto pode ser evitado fazendo com que esses desfechos sejam avaliados independentemente por pessoas que não sabem quais os tratamentos individuais foram recebidos pelos pacientes.

Gerando e investigando indícios sobre os efeitos adversos imprevistos dos tratamentos

Gerando indícios sobre efeitos imprevistos dos tratamentos

Os efeitos imprevistos dos tratamentos, bons ou maus, são muitas vezes suspeitos, primeiramente pelos profissionais de saúde ou pelos pacientes.¹⁰¹ Como os testes de tratamentos precisavam obter licenças de comercialização que incluem somente algumas centenas ou alguns milhares de pessoas tratadas ao longo de alguns meses, somente os efeitos colaterais relativamente de

curto prazo e frequentes serão possivelmente detectados nesta fase. Os efeitos raros e aqueles que levam algum tempo a desenvolver-se só serão descobertos quando os tratamentos tiverem um uso mais expandido, em um período de tempo mais longo e em um leque mais vasto de pacientes do que aqueles que participaram nos testes do pré-licenciamento.

Em um número crescente de países, incluindo o Reino Unido, Holanda, Suécia, Dinamarca e os EUA, existem instalações para clínicos e pacientes notificarem reações adversas suspeitas de medicamentos, que podem então ser investigadas formalmente.¹⁰² Embora nenhum destes programas de notificação tenha sido especialmente bem sucedido na identificação das reações adversas importantes aos medicamentos, existem exemplos em que eles foram importantes. Por exemplo, quando o medicamento para baixar o colesterol, a Rosuvastatina, foi lançada no Reino Unido em 2003, os relatórios começaram logo a identificar um efeito adverso grave, raro e imprevisto nos músculos chamado de Rabdomiólise. Esta condição destrói os músculos rapidamente e os produtos das células musculares podem causar danos graves nos rins. Investigação adicional ajudou a demonstrar que os pacientes com maior risco de virem a sofrer desta complicação eram aqueles que tomavam doses elevadas do medicamento.

O PROGRAMA DO CARTÃO AMARELO

O programa do Cartão amarelo foi lançado na Grã-Bretanha em 1964 depois da tragédia da Talidomida ter realçado a importância do acompanhamento de problemas que ocorrem após o licenciamento de um medicamento. Os relatórios são enviados para a Agência reguladora de medicamentos e produtos de saúde (MHRA), que analisa os resultados. Todos os anos, a MHRA recebe mais de 20.000 relatórios de possíveis efeitos colaterais. Inicialmente, apenas os médicos podiam preencher os relatórios, mas depois os enfermeiros, farmacêuticos, médicos legistas, dentistas, técnicos de radiologia e optometristas foram incentivados a fazê-lo. Desde 2005, os pacientes e os cuidadores têm sido convidados a notificarem as reações adversas suspeitas. As notificações podem ser registradas on-line em www.yellowcard.gov.uk, por correio, ou por telefone.

Uma paciente resumiu sua experiência da seguinte forma: "A possibilidade de notificar efeitos colaterais através do Programa do cartão amarelo coloca você no controle. Isso significa que você pode notificar diretamente sem ter de esperar que isso seja feito por um profissional de saúde atarefado... Trata-se de colocar os pacientes no centro dos cuidados. É um grande avanço no envolvimento do paciente e marca o começo do caminho a seguir e uma transformação de atitude".

Bowser A. A patient's view of the Yellow Card Scheme. In: Medicines & Medical Devices Regulation: what you need to know. London: MHRA, 2008. Disponível em www.mhra.gov.uk

Investigando indícios de efeitos imprevistos dos tratamentos

Os indícios de efeitos adversos muitas vezes acabam sendo alarmes falsos.¹⁰¹ Então, como os indícios dos efeitos dos tratamentos imprevistos devem ser investigados com vista a descobrir se os efeitos suspeitos são reais?

Os testes para confirmar ou descartar efeitos suspeitos imprevistos devem observar os mesmos princípios que os estudos para identificar efeitos esperados e previstos dos tratamentos. E isso significa evitar comparações com viés, garantindo que "semelhante seja comparado com semelhante" e estudando a quantidade adequada de exemplos.

Assim, os efeitos esperados dos tratamentos, os efeitos significantes imprevistos são mais fáceis de notar e confirmar do que os efeitos menos significantes dos tratamentos. Se o desfecho suspeito e imprevisto do tratamento é normalmente muito incomum, mas ocorre frequentemente após um determinado tratamento ter sido feito, isso geralmente alerta os clínicos e os pacientes para algo que está errado. No final do séc. XIX, um cirurgião suíço, Theodor Kocher, ficou sabendo através de um médico clínico geral que uma das meninas, a quem Kocher havia removido a glândula tireóide alguns anos antes, havia se tornado monótona e letárgica. Quando ele investigou essa situação e outros pacientes antigos com bócio que ele havia operado, descobriu que a remoção completa da glândula da tireóide aumentada tinha resultado em cretinismo e mixedema - problemas raros e graves resultantes da ausência do hormônio produzido pela glândula, como sabemos hoje em dia.¹⁰³ Os efeitos imprevistos da Talidomida (ver Capítulo 1) foram suspeitos e confirmados porque a associação entre o uso do medicamento na gravidez e o nascimento de bebês sem membros era substancial. Nunca se tinha ouvido falar antes dessas anomalias.

Efeitos imprevistos e menos significantes dos tratamentos surgem por vezes em estudos randomizados projetados para avaliar os méritos relativos de tratamentos alternativos. Uma comparação randomizada de dois antibióticos administrados em bebês recém-nascidos para prevenir infecção revelou que um dos medicamentos interferiu com o processamento de bilirrubina pelo corpo, um produto residual do fígado. O acúmulo do produto residual no sangue provocou danos no cérebro em bebês que haviam recebido um dos antibióticos que estavam sendo comparados.¹⁰⁴

Por vezes, análises adicionais de estudos randomizados realizados no passado podem ajudar a identificar efeitos adversos menos significantes. Depois de ter sido demonstrado que o medicamento dietilestilbestrol (DES) administrado em mulheres durante a gravidez havia causado câncer nas filhas de algumas delas, houve especulação sobre outros possíveis efeitos adversos. Esses efeitos foram detectados entrando em contato com os filhos e filhas das mulheres que haviam participado de estudos controlados. Estes estudos de acompanhamento revelaram anomalias genitais e infertilidade nos homens, bem como nas mulheres. Mais

recentemente, quando se suspeitou que o Rofecoxib (Vioxx), um novo medicamento para artrite, era o causador de ataques cardíacos, um exame mais detalhado dos resultados dos estudos randomizados relevantes demonstrou que o medicamento teve realmente este efeito adverso (ver Capítulo 1).¹⁰⁵

O acompanhamento de pacientes que participaram de estudos randomizados é obviamente um modo bem desejável de garantir que semelhante será comparado com semelhante quando indícios sobre efeitos imprevistos do tratamento estão sendo investigadas. Infelizmente, a menos que tenha sido feita provisão avançada disso, isso é raramente uma opção. A investigação de indícios sobre os possíveis efeitos adversos dos tratamentos apresentaria poucos desafios caso os dados de contato das pessoas que participaram de estudos randomizados fossem coletados rotineiramente. Elas poderiam assim ser contatadas novamente e poderiam fornecer mais informações sobre a sua saúde.

A investigação de efeitos adversos suspeitos dos tratamentos torna-se mais fácil se eles causam um problema de saúde totalmente diferente daquele para o qual o tratamento foi prescrito.¹⁰⁶ Por exemplo, quando o Dr. Spock recomendou que os bebês deviam ser colocados para dormir de barriga para baixo, sua prescrição foi para todos os bebês, e não para aqueles que se acreditava estarem em risco acima da média de vir a sofrer morte súbita (ver Capítulo 2). A falta de qualquer ligação entre a recomendação prescrita ("colocar os bebês para dormir de barriga para baixo") e a consequência suspeita da recomendação (morte súbita) ajudou a reforçar a conclusão de que a associação observada entre a recomendação prescrita e a morte súbita refletia causa e efeito.

Em contrapartida, a investigação de indícios de que os medicamentos prescritos para a depressão levaram a um aumento dos pensamentos suicidas, que por vezes acompanham a depressão, apresenta um desafio muito maior. A menos que haja comparações randomizadas dos medicamentos suspeitos com outros tratamentos para a depressão, é difícil assumir que as pessoas que tomaram e não tomaram os medicamentos são suficientemente semelhantes para fornecer uma comparação confiável.¹⁰⁷

PONTOS PRINCIPAIS

- Os testes imparciais de tratamentos são necessários porque, caso contrário, concluiremos por vezes que os tratamentos são úteis quando na verdade não o são, e vice-versa.
- Comparações são fundamentais para todos os testes imparciais de tratamentos.
- Quando os tratamentos são comparados (ou um tratamento não é comparado a tratamento algum) o princípio de comparação de "semelhante com semelhante" é essencial.

- Devem ser feitas tentativas para limitar os vieses na interpretação dos desfechos dos tratamentos.

Referências

Capítulo 6. Testes imparciais de tratamentos

- ⁹² Hopkins WA. Patulin in the common cold. IV. Biological properties: extended trial in the common cold. *Lancet* 1943; ii:631-5.
- ⁹³ Sanders TAB, Woolfe R, Rantzen E. Controlled evaluation of slimming diets: use of television for recruitment. *Lancet* 1990; 336:918-20.
- ⁹⁴ Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, *et al.* When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334: 349-51.
- ⁹⁵ Pocock SJ. Randomised clinical trials. *BMJ* 1977; 1:1661.
- ⁹⁶ Balfour TG. Quoted in West C (1854). *Lectures on the Diseases of Infancy and Childhood*. London: Longman, Brown, Green and Longmans, p. 600.
- ⁹⁷ King G, Gakidou E, Imai K, *et al.* Public policy for the poor? A randomised assessment of the Mexican universal health insurance programme. *Lancet* 2009; 373:1447-54.
- ⁹⁸ Peto J, Eden OB, Lilleyman J, *et al.* Improvement in treatments for children with acute lymphoblastic leukaemia: The Medical Research Council UKALL Trials, 1972-84. *Lancet* 1986; i:408-11.
- ⁹⁹ Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK, *et al.* The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology* 1994; 44:16-20.
- ¹⁰⁰ Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, *et al.* A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine* 2002; 347:81-8.
- ¹⁰¹ Venning GR. Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarms. *BMJ* 1982; 284:249-54.
- ¹⁰² McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, *et al* on behalf of the Yellow Card Collaborative. Adverse drug reaction reporting in the UK: a retrospective observational comparison of Yellow Card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Safety* 2010; 33:775-88.
- ¹⁰³ Kocher T. Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Archiv für Klinische Chirurgie* 1883; 29:254-337.
- ¹⁰⁴ Silverman WA, Andersen DH, Blanc WA, *et al.* A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic regimens. *Pediatrics* 1956; 18:614-25.

¹⁰⁵ Zhang J, Ding E, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2006; 296:1619-21.

¹⁰⁶ Vandenbroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. *JAMA* 2008;300:2417-9.

¹⁰⁷ Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004; 363:1341-5.

Capítulo 7

Considerações sobre o efeito do acaso

O efeito do acaso e "a lei dos números grandes"

A evidência fidedigna sobre os efeitos dos tratamentos depende da prevenção de vieses (e lidar com os vieses que não foram evitados). A menos que estas características dos testes imparciais tenham sido alcançadas, manipulação alguma dos resultados da pesquisa pode solucionar os problemas que permanecerão e as suas consequências perigosas, por vezes, letais (consultar os Capítulos 1 e 2). Mesmo quando as medidas tomadas para reduzir os vieses foram bem sucedidas, ainda continua sendo possível sermos enganados pelo efeito do acaso.

Todos percebem que ao lançar uma moeda para o alto repetidamente não é muito comum ver "séries" de cinco ou mais caras ou coroas, uma após a outra. E todos percebem que quanto mais vezes lançar uma moeda para o alto, maior a probabilidade de números semelhantes de caras e coroas.

Quando comparamos dois tratamentos, as diferenças nos resultados podem simplesmente refletir este efeito do acaso. Suponhamos que 40% dos pacientes morram após o Tratamento A comparado a 60% de pacientes semelhantes que morreram após receber o Tratamento B. A Tabela 1 apresenta o que esperar se 10 pacientes recebessem um dos dois tratamentos. A diferença no número de mortes entre os dois tratamentos é expressa como "risco relativo". O risco relativo neste exemplo é 0,67.

Tabela 1. Este pequeno estudo oferece uma estimativa confiável da diferença entre o Tratamento A e o Tratamento B?

	Tratamento A	Tratamento B	Risco relativo (A:B)
Número dos que morreram	4	6	$(4:6) = 0,67$
Total	10	10	

Com base nestes pequenos números, seria razoável concluir que o Tratamento A era melhor do que o Tratamento B? Provavelmente não. O acaso pode ser a razão pela qual algumas pessoas ficaram melhor em um grupo e no outro não. Se a comparação fosse repetida em outros

pequenos grupos de pacientes, os números que morreram em cada grupo poderiam ser invertidos (6 contra 4), ou resultar os mesmos (5 contra 5), ou em alguma outra razão, somente por acaso.

Mas, o que esperar, se exatamente a mesma proporção de pacientes em cada grupo de tratamento (40% e 60%) morressem após 100 pacientes terem recebido um dos tratamentos (Tabela 2)? Embora a medição da diferença (risco relativo) seja exatamente a mesma (0,67) como na comparação demonstrada na Tabela 1, 40 mortes comparadas a 60 mortes é uma diferença mais impressionante do que 4 comparadas a 6, tendo menos probabilidade de refletir o efeito do acaso.

Tabela 2. Este estudo de tamanho moderado oferece uma estimativa confiável da diferença entre o Tratamento A e o Tratamento B?

	Tratamento A	Tratamento B	Razão do risco (A:B)
Número dos que morreram	40	60	(40:60) = 0,67
Total	100	100	

Então, a maneira para reduzir a probabilidade de ser enganado pelo efeito do acaso nas comparações de tratamentos é basear as conclusões no estudo de números de pacientes suficientemente grandes que morrem, pioram ou melhoram, ou que ficam na mesma. Isto é, por vezes, referido como "a lei dos números grandes".

Avaliação do possível papel do acaso em testes imparciais

O papel do acaso pode levar-nos a cometer dois tipos de erros quando interpretamos os resultados de comparações imparciais de tratamentos: podemos concluir erradamente que existem diferenças reais nos resultados dos tratamentos quando elas realmente não existem, ou que não existem diferenças quando na verdade elas existem. Quanto maior o número de resultados de interesse dos tratamentos observados, menor será a probabilidade de sermos enganados dessas maneiras.

Como as comparações dos tratamentos não podem incluir todas as pessoas com a condição que foram ou serão tratadas, jamais será possível descobrir definitivamente "as diferenças reais" entre tratamentos. Pelo contrário, os estudos têm de produzir as melhores hipóteses do que as diferenças reais provavelmente são.

A confiabilidade das diferenças estimadas é muitas vezes indicada por "Intervalos de confiança" (IC). Estes fornecem uma variação da qual as diferenças reais podem estar. A maioria das pessoas já conhece o conceito dos intervalos de confiança, mesmo que não seja por esse nome. Por exemplo, na corrida eleitoral, uma pesquisa de opinião pode relatar que o Partido A tem uma vantagem de 10% dos pontos sobre o Partido B. Mas depois o relatório apontará que muitas vezes a diferença entre os partidos poderiam ser tão pequenas quanto 5 pontos ou tão grande quanto 15 pontos. Este "intervalo de confiança" indica que a diferença real entre os partidos pode estar entre 5% e 15% dos pontos. Quanto maior o número de pessoas entrevistadas, menor será a incerteza sobre os resultados, e por isso, o intervalo de confiança associado à estimativa da diferença será menor.

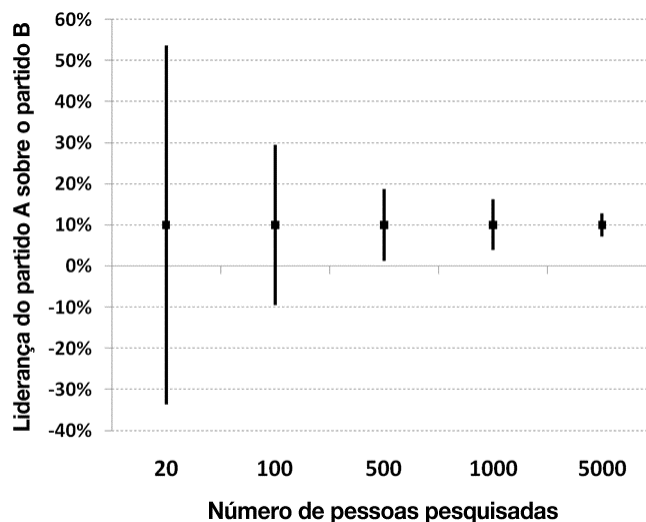


Figura: O Intervalo de confiança (IC) de 95% da diferença entre o Partido A e o Partido B encurta conforme aumenta o número de pessoas entrevistadas.

Assim como é possível avaliar o grau de incerteza ao redor de uma diferença estimada nas proporções dos eleitores que apoiam dois partidos políticos, também é possível avaliar o grau de incerteza ao redor de uma diferença estimada nas proporções de pacientes que melhoram ou pioram após dois tratamentos. E aqui mais uma vez, quanto maior o número dos resultados do tratamento observado - suponhamos, recuperação após um ataque cardíaco - em uma comparação de dois tratamentos, menores serão os intervalos de confiança que circundam

as estimativas das diferenças do tratamento. Relativamente aos intervalos de confiança, "quanto menor, melhor".

Um intervalo de confiança é normalmente acompanhado por uma indicação do nível de confiança que podemos ter de que o valor real reside dentro da gama das estimativas apresentadas. Um "intervalo de confiança de 95%", por exemplo, indica que podemos confiar 95% em como o valor real de qualquer coisa sendo estimada esta dentro da gama do intervalo de confiança. Isto significa que existe uma chance de 5 em 100 (5%) de que, efetivamente, o valor "real" esta fora do intervalo.

O que significa uma "diferença significativa" entre tratamentos?

Bom, essa é uma pergunta complicada, porque "diferença significativa" pode ter vários significados. Em primeiro lugar, pode significar uma diferença que é de fato importante para o paciente. Contudo, quando os autores das pesquisas declaram que existe uma "diferença significativa", eles estão muitas vezes se referindo à "significância estatística". E as "diferenças estatisticamente significantes" não são necessariamente "significantes" no sentido comum da palavra. Uma diferença entre tratamentos que é pouco provável ocorrerá devido ao efeito do acaso - uma "diferença estatisticamente significativa" - pode ter pouca ou nenhuma importância.

Pegue o exemplo de uma revisão sistemática de estudos randomizados comparando as experiências de dezenas de milhares de homens saudáveis que tomaram uma aspirina por dia às experiências de dezenas de milhares de outros homens saudáveis que não tomaram aspirina. Esta revisão descobriu uma taxa mais baixa de ataques cardíacos entre os homens que tomaram aspirina e a diferença era "estatisticamente significativa", ou seja, era improvável ser explicada pelo efeito do acaso. Porém, isso não significa que tenha necessariamente uma importância prática. Se a chance de um homem saudável vir a ter um ataque cardíaco já é bem reduzida, tomar um medicamento para torná-la ainda mais reduzida pode não se justificar, particularmente porque a aspirina tem efeitos colaterais, alguns dos quais hemorragia, por exemplo, que são ocasionalmente mortais.¹⁰⁸ Com base na evidência de revisão sistemática podemos estimar que, se 1.000 homens tomaram uma aspirina por dia durante dez anos, cinco deles teriam evitado um ataque cardíaco durante esse período, mas três deles teriam uma hemorragia grave.

O QUE SIGNIFICA "ESTATISTICAMENTE SIGNIFICANTE"?

"Para ser sincero, é uma ideia complicada. Isso pode dizer-nos se a diferença entre um medicamento e um placebo ou entre as esperanças de vida de dois grupos de pessoas, por exemplo, pode dever-se ao efeito do acaso... Isso significa que uma diferença tão grande como a que foi observada é improvável que tenha ocorrido somente por acaso.

Os estatísticos usam níveis padrão de "improvável". Geralmente, eles usam significativo no nível 5% (por vezes escrito como $p=0,05$). Neste caso, uma diferença é considerada "significante" porque tem uma probabilidade de menos de 1 em 20 de ocorrer sendo somente por obra do acaso".

Spiegelhalter D, quoted in: *Making Sense of Statistics*. 2010. www.senseaboutscience.org

Como obter números suficientemente grandes de pessoas em testes imparciais de tratamentos

Por vezes, em testes de tratamentos é possível obter números suficientemente grande de pesquisas realizadas em um ou dois centros. Contudo, para avaliar o impacto dos tratamentos em resultados raros como a morte, normalmente é necessário convidar pacientes em muitos centros, e frequentemente em vários países, para participarem de pesquisas de modo a obter evidência confiável. Por exemplo, a participação de 10.000 pacientes em 13 países revelou que os medicamentos esteroides administrados a pessoas com lesões cerebrais graves – um tratamento que esteve em uso por mais de três décadas – era fatal.¹⁰⁹ Em outro teste imparcial organizado pela mesma equipe de pesquisa, a participação de 20.000 pacientes em 40 países revelou que um medicamento barato chamado de ácido tranexâmico reduz a morte por causa da hemorragia após ferimentos.¹¹⁰ Como estes estudos haviam sido projetados para reduzir vieses, bem como incertezas resultantes do efeito do acaso, eles são testes imparciais exemplares e fornecem evidência de boa qualidade e de maior relevância na atenção à saúde em todo o mundo. De fato, em uma pesquisa organizada pelo *BMJ*, o segundo destes experimentos randomizados foi votado o estudo mais importante de 2010.

A Figura seguinte baseia-se em dados gentilmente fornecidos pela equipe premiada para ilustrar como, para reduzir os riscos de ser enganado pelo efeito do acaso, é importante basear as estimativas dos efeitos dos tratamentos na maior quantidade de informação possível. O diamante na parte inferior da Figura representa o resultado geral do experimento de ácido tranexâmico. Isso demonstra que o medicamento reduz a morte provocada por hemorragia

em cerca de 30% (risco relativo acima de 0,7). Este resultado geral fornece a evidência mais confiável do efeito deste medicamento, embora a estimativa dos centros no Continente A sugira um efeito menos importante (o que não é estatisticamente significativo, e é provável que seja uma subestimação do efeito real) e a estimativa dos centros na categoria "Outros continentes" sugira um efeito mais importante (o que é provável que seja uma sobrestimação).

Morte causada por hemorragia

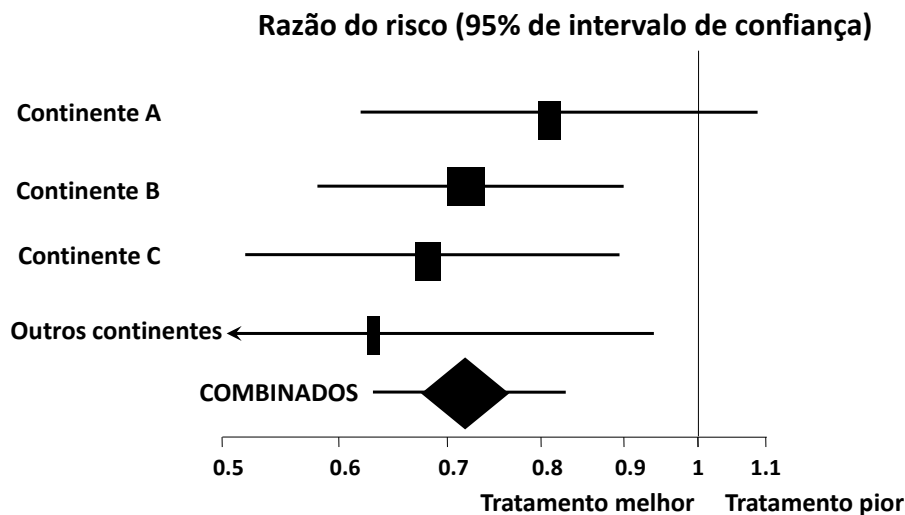


Figura: Efeitos do ácido tranexâmico na mortalidade entre pacientes com traumatismo e hemorragia significativa, no geral e por continente de participantes (dados não publicados de CRASH-2: *Lancet* 2010; 376:23-32).

Do mesmo modo que o efeito do acaso pode ser reduzido pela combinação de dados de muitos centros em um experimento multicentrico, os resultados de estudos semelhantes embora diferentes podem por vezes ser combinados estatisticamente – um processo conhecido como "metanálise" (consultar o Capítulo 8). Embora os métodos para a metanálise tenham sido desenvolvidos por estatísticos ao longo de vários anos, somente a partir da década de 1970 eles começaram a ser aplicados de modo mais amplo, inicialmente por cientistas sociais nos EUA e mais tarde por pesquisadores médicos. No final do séc. XX, a metanálise foi amplamente aceita como sendo um elemento importante dos testes imparciais dos tratamentos.

Por exemplo, foram organizados e financiados separadamente cinco estudos em cinco países diferentes com o objetivo de tratar de responder uma pergunta com 60 anos de idade e ainda não respondida: nos bebês prematuros "Qual o nível de oxigênio no sangue que oferece

a maior probabilidade de os bebês sobreviverem sem deformidades graves?" Se os níveis de oxigênio no sangue forem muito elevados, os bebês podem ficar cegos; se forem baixos, eles podem morrer ou desenvolver paralisia cerebral. Porque, mesmo nesses bebês frágeis, as diferenças resultantes de níveis de oxigênio diferentes são provavelmente modestas, é necessário um número grande de bebês para detectá-las. Então, as equipes de pesquisa responsáveis por cada um dos cinco estudos concordaram em combinar a evidência dos seus respectivos estudos para fornecer uma estimativa mais confiável do que os seus estudos poderiam fornecer individualmente.¹¹¹

PONTO PRINCIPAL

- O "efeito do acaso" deve ser levado em consideração através da avaliação da confiança que pode ser depositada na qualidade e quantidade de evidência disponível.

Referências

Capítulo 7. Considerações sobre o efeito do acaso

¹⁰⁸ Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.

¹⁰⁹ CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005; 365:1957-9.

¹¹⁰ CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376:23-32.

¹¹¹ Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, *et al* and the NeOProM Collaborative Group. NeOProM: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol. *BMC Pediatrics* 2011; 11:6.

Capítulo 8

Avaliação de todas as evidências relevantes e confiáveis

Será que um só estudo é suficiente?

A resposta é simples, "raramente". Muito raramente uma comparação imparcial de tratamentos produz evidência suficientemente confiável que sirva de base para decidir sobre as opções de tratamentos. Contudo, isso acontece por vezes. Exemplos desses estudos únicos e raros incluem um demonstrando que tomar aspirina durante um ataque cardíaco reduz o risco de morte prematura;¹¹² um outro tornando claro que administrar esteroides a pessoas com lesão cerebral traumática aguda é fatal (ver abaixo e consultar o Capítulo 7); e um terceiro, identificando a cafeína como o único medicamento conhecido para prevenir a paralisia cerebral em crianças nascidas prematuramente (consultar o Capítulo 5). No entanto, geralmente um único estudo é apenas uma das várias comparações que tratam de questões iguais ou semelhantes. Então, a evidência de estudos individuais deve ser avaliada juntamente com a evidência de outros estudos semelhantes.

POR QUE VOCÊ COMEÇOU?

"Poucos princípios são mais fundamentais para a validade científica e ética da pesquisa clínica do que os estudos tratem de questões que necessitam de resposta ou serem concebidos de modo a produzir uma resposta significativa. Um pré-requisito para ambas as metas é que a pesquisa prévia relevante seja identificada adequadamente... Uma imagem incompleta da evidência pré-existente viola o contrato ético implícito com os participantes da pesquisa de que a informação que eles fornecem é necessária e será útil para outros".

[Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine* 2011;154:50-55.](#)

Um dos pioneiros dos testes imparciais de tratamentos, o estatístico britânico Austin Bradford Hill, disse na década de 1960 que os relatórios das pesquisas deveriam responder a quatro perguntas:

- Por que você começou?
- O que você fez?

- O que você encontrou?
- E o que isso significa afinal?

Estas perguntas-chave são igualmente relevantes hoje em dia, embora sejam muitas vezes tratadas inadequadamente ou totalmente ignoradas. A resposta à última pergunta - o que isso significa afinal? – é particularmente importante porque é provável que influencie decisões sobre tratamentos e pesquisas futuras.

Tomemos como exemplo um tratamento curto e econômico com medicamentos esteroides administrados a mulheres que esperavam ter partos prematuros. O primeiro teste imparcial deste tratamento, o qual foi relatado em 1972, demonstrou uma probabilidade reduzida de bebês morrerem após suas mães terem recebido um esteroide. Uma década mais tarde, mais experimentos tinham sido realizados, mas estes eram pequenos e os resultados individuais eram confusos, porque nenhum deles havia considerado sistematicamente estudos anteriores semelhantes. Se isso tivesse sido feito, teria sido visível que havia evidência muito forte emergindo que favorecia o efeito benéfico dos medicamentos. De fato, porque isso não foi feito até 1989, a maioria dos obstetras, parteiras, pediatras e enfermeiros neonatais não tinham percebido que o tratamento era tão eficaz. Como consequência, dezenas de milhares de bebês prematuros haviam sofrido e morrido desnecessariamente.¹¹³

SÍNTESE DA INFORMAÇÃO DE PESQUISAS

Há mais de um século, o presidente da Associação Britânica para o Avanço da Ciência, Lord Rayleigh, expressou a necessidade de definir os resultados de novas pesquisas no contexto de outra evidência relevante:

"Se, como algumas vezes se supõe, a ciência consistisse somente na acumulação laboriosa de fatos, logo chegaria a uma estagnação, esmagada, por assim dizer, pelo seu próprio peso... Dois processos estão deste modo em ação lado a lado, a recepção de novos materiais e a digestão e a assimilação dos antigos e, como ambos são essenciais, podemos ser poupados à discussão da sua importância relativa... O trabalho que merece, mas que receio nem sempre receber, o maior crédito é aquele em que a descoberta e a explicação andam de mãos dadas, no qual são apresentados não somente os novos fatos, mas sua relação com os antigos".

[Rayleigh, Lord. In: *Report of the fifty-fourth meeting of the British Association for the Advancement of Science; held at Montreal in August and September 1884*. London: John Murray, 1884: pp.3-23.](#)

Para responder à pergunta "O que isso significa afinal?", a evidência de uma determinada comparação imparcial de tratamentos deve ser interpretada juntamente com a evidência de outras comparações imparciais semelhantes. Relatar os resultados de novos experimentos sem interpretá-los à luz de revisões sistemáticas de outras evidências relevantes pode resultar em atrasos na identificação tanto de tratamentos benéficos quanto prejudiciais e conduzir a pesquisas desnecessárias.

Revisões sistemáticas de todas as evidências relevantes e confiáveis

Embora seja fácil declarar que devemos revisar os resultados de um estudo particular juntamente com outra evidência relevante e confiável, isso é um desafio em muitos aspectos. As revisões são importantes porque as pessoas devem poder depender delas e isso significa que elas devem ser realizadas sistematicamente. Caso contrário, elas serão enganadoras.

A IMPORTÂNCIA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS

"As revisões sistemáticas e as metanálises se tornaram cada vez mais importantes na área da saúde. Os clínicos as leem para se manterem atualizados no seu campo de especialidade, e elas são muitas vezes usadas como ponto de partida para o desenvolvimento de diretrizes para a prática clínica. As agências que financiam pesquisas podem exigir uma revisão sistemática para assegurar que existe justificção para mais pesquisas, e algumas revistas científicas da área da saúde estão indo nessa direção. Como em todas as pesquisas, o valor de uma revisão sistemática depende do que foi feito, do que foi descoberto e da clareza dos relatórios. Como com outras publicações, a qualidade dos relatórios das revisões sistemáticas varia, limitando a capacidade dos leitores para avaliar os pontos fortes e fracos dessas revisões".

Moher D, Liberati A, Tetzlaff, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement (www.equator-network.org), 2009.

As revisões sistemáticas que tratam do que parece ser a mesma questão sobre os tratamentos podem alcançar conclusões diferentes. Por vezes isto acontece porque as questões abordadas são ligeiramente diferentes, ou porque os métodos usados pelos pesquisadores diferem, e por vezes, porque os pesquisadores "manipularam" as suas conclusões. Então, é importante identificar as revisões que abordam questões sobre tratamentos que correspondem às questões que nos interessam; as que mais provavelmente tenham sido preparadas de modos que reduzem com êxito os efeitos dos vieses e as obras do acaso; e as que chegam a conclusões honestas, de modo a refletir a evidência apresentada.

Redução de vieses em revisões sistemáticas

Assim como os vieses podem deturpar os testes individuais de tratamentos e levar a conclusões falsas, também podem deturpar as revisões da evidência. Por exemplo, os pesquisadores podem simplesmente escolher “seletivamente” os estudos que eles sabem que vão apoiar as afirmações sobre os tratamentos que eles pretendem fazer.

Para evitar estes problemas, deveriam ser estabelecidos planos para as revisões sistemáticas e para os estudos individuais nos protocolos de pesquisa. Os protocolos precisam clarificar quais as formas que os pesquisadores vão tomar para reduzir os vieses e os efeitos do acaso durante o processo de preparação das revisões. Estas medidas incluem a especificação das perguntas sobre tratamentos que vão ser abordadas pela revisão, os critérios que fazem com que os estudos sejam elegíveis para inclusão na revisão, os modos como os estudos potencialmente elegíveis serão identificados, e as etapas que serão realizadas para minimizar os vieses na seleção de estudos para inclusão na revisão e para a análise dos dados.

Identificação de todas as evidências relevantes para revisões sistemáticas

A identificação de todas as evidências relevantes para revisões sistemáticas - independentemente da língua ou formato dos artigos relevantes - apresenta sempre um desafio substancial, sobretudo porque algumas evidências relevantes não foram publicadas. A subestimação de resultados deriva principalmente de pesquisadores que não redigem nem enviam artigos de suas pesquisas para serem publicados porque ficaram decepcionados com os resultados. Além disso, as empresas farmacêuticas suprimem estudos que não favorecem os seus produtos. Também as revistas científicas tendem a mostrar parcialidade quando rejeitam artigos por considerarem os resultados insuficientemente "empolgantes".¹¹⁴

A subestimação de resultados e não publicação de pesquisas com viés não é uma prática científica ou ética, e atualmente a opinião geral é que este é um problema grave. Em particular, as pessoas tentando decidir quais tratamentos seguir podem ser enganadas porque é menos provável que estudos com resultados "decepcionantes" ou "negativos" sejam publicados, enquanto que os estudos com resultados interessantes têm maior probabilidade do que os outros de serem "relatados de modo exagerado".

O nível de subestimação de resultados é chocante: pelo menos metade dos experimentos clínicos nunca chegam a ser completamente publicados. Estes artigos incompletos das pesquisas têm vieses e aplicam-se a experimentos clínicos grandes e pequenos. Uma das medidas tomadas para solucionar este problema foi estabelecer acordos para o registo de experimentos no seu início, e encorajar os pesquisadores a publicarem os protocolos de seus estudos.¹¹⁴

MEDICINA BASEADA EM MARKETING

"Os documentos internos da indústria farmacêutica sugerem que a base da evidência publicamente disponível pode não representar com precisão os dados subjacentes de seus produtos. A indústria e as suas associações de comunicação médica afirmam que essas publicações na literatura médica servem primeiramente os interesses de marketing. A supressão e manipulação de dados negativos e a escrita fantasma [consultar o Capítulo 10] surgiram como ferramentas para ajudar a gerir as publicações das revistas de medicina e favorecer mais as vendas de produtos. A promoção de doenças e a segmentação do mercado de médicos são também usadas para maximizar os lucros de modo eficiente. Propomos que enquanto a medicina baseada em evidência for um ideal nobre, a medicina baseada em marketing é a realidade atual".

Spielmanns GI, Parry PI. *From Evidence-based Medicine to Marketing-based Medicine: Evidence from Internal Industry Documents. Journal of Bioethical Inquiry* 2010; 7(1):13-29. Disponível on-line: <http://tinyurl.com/Spielmanns>.

A subestimação de resultados com viés de pesquisas pode até mesmo ser fatal. Em um gesto meritório, alguns pesquisadores britânicos decidiram publicar em 1993 os resultados de um estudo clínico que havia sido realizado treze anos antes. Este estudo, era sobre um novo medicamento para reduzir as anormalidades do batimento cardíaco em pacientes sofrendo ataques cardíacos. Nove pacientes haviam morrido após tomar o medicamento, enquanto apenas um havia morrido no grupo de comparação. "Quando realizamos o nosso estudo em 1980", escreveram, "pensamos que a taxa de mortalidade aumentada no grupo do medicamento era um efeito do acaso... O desenvolvimento do medicamento [Lorcainida] foi abandonado por motivos comerciais e por isso este estudo jamais foi publicado; ele é agora um bom exemplo de "viés de publicação". Os resultados descritos aqui... poderiam ter fornecido um aviso precoce de um problema futuro".¹¹⁵ O "problema futuro" ao qual se estavam referindo era que, no auge de seu uso, os medicamentos semelhantes ao que eles haviam testado estavam causando dezenas de milhares de mortes prematuras todos os anos somente nos EUA (Consultar o Capítulo 2).¹¹⁶

Redução do efeito do acaso em revisões sistemáticas

No Capítulo 7, já explicamos como o efeito do acaso pode ser reduzido através da combinação de dados de estudos semelhantes, mas independentes – um processo conhecido

como "metanálise". Usamos o exemplo de cinco estudos em cinco países diferentes organizados e financiados separadamente para tratar de um dilema que existia há 60 anos sobre qual o nível de oxigênio no sangue seria necessário em bebês nascidos prematuramente para maximizar as chances de sobrevivência sem deficiências graves. Esse exemplo ilustrava como este processo poderia ser planejado antes que os resultados dos estudos fossem disponíveis, mas o mesmo processo pode ser usado após um grupo de estudos semelhantes terem sido concluídos.

Por exemplo, em 1974 um médico sueco conduziu uma revisão sistemática de estudos comparando os resultados da cirurgia para o câncer de mama com ou sem radioterapia.¹¹⁷ Ele descobriu que, em todos os estudos, as mulheres tinham maior probabilidade de morrer nos grupos que recebiam radioterapia. Quando toda esta evidência foi sintetizada estatisticamente através do uso da metanálise, tornou-se claro que esta mortalidade em excesso não poderia refletir o efeito do acaso. Análises subsequentes e mais detalhadas baseadas em evidências de pacientes individuais, confirmaram que a radioterapia sendo usada durante esse período aumentava, de fato, a mortalidade.¹¹⁸ O reconhecimento deste fato levou ao desenvolvimento de práticas mais seguras.

Reconhecimento de interesses e manipulação em revisões sistemáticas

E se os revisores tiverem outros interesses que podem afetar a conduta ou interpretação da sua revisão? Talvez os revisores tenham recebido dinheiro da empresa que desenvolveu o novo tratamento que está sendo testado. Ao avaliar a evidência do efeito do óleo de prímula no eczema, os revisores que estavam associados aos fabricantes tiraram conclusões muito mais entusiastas sobre o tratamento do que aqueles que não tinham qualquer interesse comercial (consultar o Capítulo 2). No entanto, os interesses comerciais não são os únicos que induzem a revisões com vieses. Todos temos preconceitos que podem causar isso, incluindo pesquisadores, profissionais de saúde e pacientes.

Lamentavelmente, as pessoas com interesses por vezes escondem os vieses para fazer com que os tratamentos pareçam melhores do que eles realmente são (consultar também o Capítulo 10).¹¹⁹ Isso acontece quando alguns pesquisadores – normalmente, mas nem sempre, por motivos comerciais – ignoram deliberadamente a evidência existente. Eles criam, analisam e relatam a pesquisa de modo a pintar seus próprios resultados para um tratamento particular sob uma luz favorável. Isso foi o que aconteceu na década de 1990 quando o fabricante do medicamento antidepressivo Seroxat (Paroxetina) não divulgou a importante evidência que sugeria que, nos adolescentes, o medicamento aumentava efetivamente os sintomas que

impeliam alguns destes jovens pacientes a contemplar o suicídio como forma de lidar com a depressão.¹²⁰

O relato exagerado é também um problema. Em um fenômeno conhecido como "fracionamento de projetos" (*Salami Science*), os pesquisadores pegam os resultados de um único experimento (o projeto) e fracionam os resultados em vários artigos sem tornar claro que os artigos individuais não são estudos independentes. Desse modo, um único experimento "positivo" pode aparecer em várias revistas científicas e em artigos diferentes, introduzindo assim um viés.¹²¹ Aqui novamente, o registro de estudos na data de início dos mesmos com identificadores únicos para cada estudo ajudará a reduzir a confusão que pode resultar desta prática.

O que pode acontecer se todas as evidências relevantes e confiáveis não forem avaliadas?

Os testes imparciais de tratamentos envolvem a revisão sistemática de todas as evidências relevantes e confiáveis para verificar o que já é conhecido, quer proveniente de pesquisas em animais ou de outras pesquisas laboratoriais, de voluntários saudáveis nos quais os novos tratamentos são por vezes testados, ou de pesquisa prévia envolvendo pacientes. Se esta etapa for ignorada, ou mal realizada, as consequências podem ser graves. Os pacientes no geral, bem como os participantes da pesquisa, podem sofrer e muitas vezes morrer desnecessariamente, e os recursos preciosos tanto para a saúde como para a pesquisa podem ser desperdiçados.

Prejuízos evitáveis aos pacientes

Os tratamentos recomendados para os ataques cardíacos que foram apresentados nos compêndios publicados ao longo de um período de 30 anos, foram comparados com evidências que poderiam ter sido levadas em consideração se os autores tivessem revisado sistematicamente os resultados dos testes imparciais de tratamentos publicados durante esse período em questão.¹²² Esta comparação demonstrou que as recomendações do compêndio estavam muitas vezes erradas porque os autores não haviam revisado sistematicamente as evidências relevantes. O impacto disso foi devastador. Em alguns casos, os pacientes com ataques cardíacos estavam sendo privados de terapias que poderiam salvar as suas vidas (por exemplo, medicamentos para redução de coágulos). Em outros casos, os médicos continuavam recomendando tratamentos muito tempo depois de os testes imparciais terem demonstrado que eles eram fatais (por exemplo, o uso de medicamentos que reduzem as anormalidades do batimento cardíaco em pacientes tendo ataques cardíacos (ver acima e consultar o Capítulo 2).

A ausência da combinação dos resultados de estudos em revisões sistemáticas conforme novas evidências ficam disponíveis e continuam prejudicando os pacientes. Sangue sintético, que não precisa de refrigeração ou de testes de histocompatibilidade, são uma alternativa atrativa ao sangue de verdade, por motivos óbvios, para o tratamento de hemorragias. Infelizmente, estes produtos aumentam o risco de ataques cardíacos e morte. Além disso, uma revisão sistemática dos estudos randomizados publicados desde o final da década de 1990 revela que os seus riscos poderiam e deveriam ter sido reconhecidos vários anos antes.¹²³

CIÊNCIA É CUMULATIVA, MAS OS CIENTISTAS NÃO À ACUMULAM CIENTIFICAMENTE

'Pesquisadores acadêmicos têm falado sobre algo chamado "metanálise cumulativa" por 25 anos: Essencialmente, você conduz uma metanálise de uma intervenção e cada vez que um estudo novo for concluído, você atualiza a figura para obter o resultado agrupado atualizado, para se ter uma idéia de onde os resultados indicam, e mais útil, tem uma boa chance de encontrar uma resposta estatisticamente significativa logo que a figura fique aparente, sem arriscar vidas em pesquisas desnecessárias".

Goldacre B. *Bad Science: How pools of blood trials could save lives.*

The Guardian, 10 may 2008, p16.

Prejuízos evitáveis às pessoas participando de pesquisas

A falta de uma avaliação de todas as evidências relevantes e confiáveis pode também resultar em prejuízos evitáveis às pessoas que participam de pesquisas. Os pesquisadores continuam sendo encarregados e autorizados a realizar estudos que envolvem a ocultação de tratamentos considerados eficazes. Por exemplo, muito tempo depois de estarem disponíveis as evidências confiáveis demonstrando que a administração de antibióticos a pacientes que haviam feito uma cirurgia nos intestinos reduzia as suas chances de morrer devido às complicações da operação, os pesquisadores continuaram a conduzir estudos de comparação envolvendo a ocultação de antibióticos a metade dos pacientes participando de estudos controlados. O fato de os pesquisadores não revisarem sistematicamente o que já era conhecido privou metade dos participantes de seus estudos de um tratamento reconhecido como benéfico. Este lapso grave foi evidentemente ignorado pelas entidades que financiaram as pesquisas e pelos comitês de ética em pesquisa que revisaram os protocolos e que não desafiaram os pesquisadores.

Não são somente os pacientes precisando de tratamento que podem ser colocados em risco caso os pesquisadores não avaliem sistematicamente o que já é conhecido sobre os efeitos dos tratamentos que serão administrados. Os voluntários saudáveis também podem ser

prejudicados. A primeira fase dos testes de alguns tratamentos envolve com frequência um número muito pequeno de voluntários saudáveis. Em 2006, seis homens jovens voluntários num centro de pesquisa privado na zona oeste de Londres receberam infusões de um medicamento que não havia sido previamente usado em humanos. Todos eles sofreram complicações que colocaram suas vidas em risco. Um deles perdeu os dedos das mãos e dos pés e a saúde a longo prazo de todos eles ficou comprometida. Muito provavelmente, esta tragédia poderia ter sido evitada¹²⁴ se tivesse sido submetido para publicação uma pesquisa sobre uma reação grave com relação a um medicamento semelhante,¹²⁵ e se os pesquisadores tivessem avaliado sistematicamente o que já era conhecido sobre os efeitos de medicamentos desse tipo.¹²⁶ Se isso tivesse sido feito, eles poderiam não ter prosseguido com o seu estudo, ou se tivessem decidido continuar em frente com o estudo, poderiam ter injetado nos voluntários um de cada vez em vez de simultaneamente. Além disso, eles poderiam e deveriam ter alertado os jovens voluntários saudáveis para os possíveis riscos.¹²⁷

Se as evidências tivessem sido verificadas primeiro, isso teria evitado a morte?

"Em uma situação trágica que poderia ter sido evitada, Ellen Roche, uma voluntária saudável de 24 anos participando de um estudo de asma conduzido pela Johns Hopkins University, morreu em junho [2001] porque um químico que ela inalou levou à falência progressiva dos seus pulmões e rins. Na sequência desta perda, parece que o pesquisador que conduziu o experimento e o comitê de ética que o aprovou a pesquisa, ignoraram os numerosos indícios sobre os riscos do químico, o hexametônio, dado a Roche para inalação. Adicionando mordacidade particular ao caso, a evidência dos riscos do químico poderiam facilmente ter sido encontradas na literatura já publicada. *The Baltimore Sun* concluiu que embora o médico supervisor, o Dr. Alkis Togias, tivesse feito "um esforço de boa fé" ao pesquisar os efeitos adversos do medicamento, a sua pesquisa estava aparentemente focada em uma quantidade limitada de recursos, incluindo PubMed, investigável somente até 1966. No entanto, artigos publicados previamente a década de 1950, com citações em publicações posteriores, alertavam para danos no pulmão associados ao hexametônio".

[Perkins E. Johns Hopkins Tragedy. *Information Today* 2001; 18:51-4.](#)

Recursos desperdiçados na saúde e nas pesquisas

Se não forem feitas revisões sistemáticas de pesquisas relevantes e confiáveis a evidência é prejudicial, mesmo quando não prejudica pacientes e pessoas que participam de pesquisas. Isso acontece porque pode resultar em recursos sendo desperdiçados na saúde e nas pesquisas na área da saúde. Durante as décadas de 1980 e 1990, por exemplo, mais de 8.000 pacientes no total

participaram em vários testes de um novo medicamento proposto para acidentes vasculares cerebrais (AVCs). Pesquisadores holandeses revisaram sistematicamente os resultados destes estudos do medicamento e não conseguiram encontrar qualquer efeito benéfico (consultar o Capítulo 10).¹²⁸ Eles então decidiram revisar os resultados de testes do medicamento realizados previamente em animais. De novo, eles não conseguiram encontrar qualquer efeito benéfico.¹²⁹ Se os pesquisadores que fizeram os testes em animais e os pesquisadores clínicos tivessem revisado sistematicamente os resultados dos estudos em animais, conforme eles foram surgindo, é muito provável que milhares de pacientes não tivessem sido convidados a participar dos estudos clínicos. De fato, isto poderia ter resultado em um uso melhor dos recursos para tratar pacientes com AVCs, e para estudos que tinham maiores probabilidades de serem relevantes para identificar melhorias nos tratamentos para a condição. E isto está longe de ser um exemplo isolado.¹³⁰

Publicações de novas pesquisas devem começar e terminar com revisões sistemáticas

A publicação de um estudo¹³¹ para avaliar os efeitos da administração de esteroides a pessoas com lesões cerebrais traumáticas graves mostra como lidar com as quatro perguntas de Bradford Hill. Os pesquisadores explicaram que haviam embarcado no estudo porque a sua revisão sistemática de todas as evidências existentes, bem como das evidências das variações em uso clínico do tratamento, demonstrou que existia incerteza legítima quanto aos efeitos deste tratamento usado amplamente. Eles relataram que haviam registrado e publicado o protocolo de seu estudo, quando ele foi iniciado. Eles descreveram as medidas que haviam tomado para minimizar os vieses e alcançar o controle adequado do acaso através do estudo de um número suficientemente grande de pacientes. Eles relataram que o seu estudo havia revelado que os esteroides administrados a pacientes com graves lesões cerebrais aumentavam a chance de morte para estes pacientes.

Finalmente e de igual modo importante, eles forneceram aos leitores seus resultados com todas as evidências necessárias para atuar na prevenção de milhares de mortes devido a este tratamento amplamente usado, porque eles atualizaram a revisão sistemática original de estudos anteriores incorporando a nova evidência gerada por seu estudo.

INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES COLOCAREM OS RESULTADOS DE PESQUISAS EM CONTEXTO PELOS EDITORES DA REVISTA MÉDICA *THE LANCET*

Revisão sistemática

Esta seção deve incluir uma descrição de como os autores procuraram por todas as evidências. Os autores também devem dizer como avaliaram a qualidade dessas evidências, ou seja, como eles selecionaram e como combinaram essas evidências.

Interpretação

Os autores devem declarar aqui, o que o seu estudo adiciona à totalidade de evidências quando adicionado a trabalhos anteriores.

"Pedimos que todos os relatórios de pesquisa, sejam ela randomizada ou não, submetidos desde o dia 1 de agosto... coloquem os resultados no contexto da totalidade de evidências na Discussão".

[Clark S, Horton R. Putting research in context – revisited. *Lancet* 2010; 376:10-11.](#)

PONTOS PRINCIPAIS

- Um único estudo raramente fornece evidências suficientes para orientar as escolhas de tratamento na área da saúde.
- As avaliações dos méritos relativos de tratamentos alternativos devem basear-se em revisões sistemáticas de todas as evidências relevantes e confiáveis.
- Assim como nos estudos individuais que testam tratamentos, existem medidas que precisam ser tomadas para reduzir as influências enganadoras dos vieses e do acaso.
- Não considerar conclusões de revisões sistemáticas resultou em prejuízo evitável para pacientes e desperdiçou recursos nas áreas da saúde e da pesquisa.

Referências

Capítulo 8. Avaliação de todas as evidências relevantes e confiáveis

¹¹² ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 332:349-60.

¹¹³ Reynolds LA, Tansey EM, eds. *Prenatal corticosteroids for reducing morbidity and mortality after preterm birth*. London: Wellcome Trust Centre for the History of Medicine, 2005.

-
- ¹¹⁴ Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organisation. James Lind Library 2010 (www.jameslindlibrary.org).
- ¹¹⁵ Cowley AJ, Skene A, Stainer K, *et al.* The effect of lorainide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993; 40:161-6.
- ¹¹⁶ Moore T. *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.
- ¹¹⁷ Stjernswärd J. Decreased survival related to irradiation postoperatively in early operable breast cancer. *Lancet* 1974; ii:1285-6.
- ¹¹⁸ Stjernswärd J. Meta-analysis as a manifestation of ‘bondföruft’ (‘peasant sense’). JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation 2009 (www.jameslindlibrary.org).
- ¹¹⁹ Fugh-Berman AJ. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold “HRT”. *PLoS Medicine* 2010; 7(9):e1000335.
- ¹²⁰ Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, *et al.* Selective serotonin-reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004; 363:1341-5.
- ¹²¹ Spielmans GI, Biehn TL, Sawrey DL. A case study of salami slicing: pooled analysis of duloxetine for depression. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2010; 79:97-106.
- ¹²² Antman EM, Lau J, Kupelnick B, *et al.* A comparison of results of meta-analysis of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *JAMA* 1992; 268:240-8.
- ¹²³ Natanson C, Kern SJ, Lurie P, *et al.* Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 299(19):2304-12.
- ¹²⁴ Chalmers I. TGN1412 and *The Lancet*’s solicitation of reports of phase 1 trials. *Lancet* 2006; 368:2206-7.
- ¹²⁵ Jack A. Call to release human drug trial data. *Financial Times*, 8 August 2006.
- ¹²⁶ Kenter MJH, Cohen AF. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. *Lancet* 2006; 368:1387-91.
- ¹²⁷ McLellan F. 1966 and all that – when is a literature search done? *Lancet* 2001; 358:646.
- ¹²⁸ Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD001928.
- ¹²⁹ Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, *et al.* Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001; 32:2433-8.

¹³⁰ O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, *et al.* 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Annals of Neurology* 2006; 59:467-77.

¹³¹ CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005; 365:1957-9.

Regulação dos testes de tratamentos: ajuda ou obstáculo?

Neste ponto você já deve ter percebido que, muito frequentemente, avaliações cuidadosas dos tratamentos não acontecem e incertezas sobre os efeitos dos tratamentos persistem desnecessariamente. De modo perverso, como comentamos no Capítulo 5, algumas atitudes prevalecem e enganam ativamente os profissionais da saúde de trabalhar com os pacientes para aprender mais sobre os efeitos dos tratamentos. Embora possa parecer estranho, sistemas para regular as pesquisas médicas na maioria dos países contribuem para este problema ao forçar uma separação artificial entre a pesquisa e o tratamento. Assume-se que a pesquisa é uma atividade altamente arriscada e que exige uma supervisão rigorosa, enquanto que o tratamento de rotina é visto como algo muito menos problemático, embora, como já descrevemos, pacientes podem ser colocados em risco quando recebem tratamentos não avaliados ou pouco avaliados fora de um contexto de pesquisa.

QUEM DISSE QUE A PESQUISA MÉDICA É MÁ PARA A SUA SAÚDE?

"A maioria das discussões sobre a ética da pesquisa médica trata da questão de como a pesquisa deve ser regulada. De fato, a pesquisa médica é, sob vários aspectos, muito mais estritamente regulada do que a prática médica. Da leitura cuidadosa das diretrizes inúmeras sobre a pesquisa médica, você poderia ser perdoado por pensar que a pesquisa médica, como fumar, pode ser prejudicial para sua saúde".

[Hope T. *Medical ethics: a very short introduction*. Oxford: Oxford University Press, 2004, p.99.](#)

Por que motivo a pesquisa é vista como algo tão arriscado e que exige regulação especial, mas o tratamento de rotina (que afeta muito mais pacientes) não? Não podemos ignorar um histórico de abusos por parte dos pesquisadores, incluindo experimentos nos quais os pacientes foram explorados e usados como meio para chegar a um fim. E as coisas podem correr mal na pesquisa de vez em quando, por isso existe um monte de histórias horrorosas. Existe sempre a preocupação, também, de que depois de as pessoas se tornarem participantes de pesquisas, os seus interesses individuais podem tornar-se menos importantes para os profissionais da saúde do que os interesses gerais da pesquisa.

A situação é bem mais complicada, devido aos motivos altamente variáveis dos pesquisadores: enquanto alguns pesquisadores conduzem estudos, primeiramente para beneficiar o público, outros são claramente motivados pelo dinheiro, ou por melhores chances de carreira. E, por vezes, pode ser difícil julgar os motivos dos pesquisadores. A pesquisa pode por isso parecer uma possibilidade assustadora para pacientes e a população em geral. É, em parte por isso, que existe um nível elevado de regulação da pesquisa na saúde.

Os comitês independentes geralmente conhecidos como Comitês de ética em pesquisa (RECs em inglês, por exemplo, na Europa) ou Conselhos de revisão institucional (IRBs em inglês, por exemplo, nos EUA) ajudaram a proteger pessoas de abusos perpetrados em nome da pesquisa. Estes revisam cada projeto de pesquisa e informam se ela pode prosseguir ou não. Além disso, têm um papel importante na prestação de supervisão da pesquisa e garantem ao público que estudos aprovados foram projetados com foco nos seus interesses.

Estes comitês são muitas vezes compostos por voluntários não pagos, incluindo pessoas leigas. Eles revisam vários tipos diferentes de protocolos de estudo (os planos dos pesquisadores para o que eles pretendem fazer) e também toda a informação que será fornecida a pessoas que poderão participar do estudo. Os comitês podem exigir que os pesquisadores façam alterações aos seus protocolos ou às informações para seus participantes. Sem a aprovação dos comitês, os estudos não procedem. Os comitês ajudam a garantir que os participantes da pesquisa não se encontrem em risco desnecessário e asseguram aos participantes e ao público que os pesquisadores não podem simplesmente fazer o que lhes queiram.

A pesquisa é sujeita a várias outras formas de regulação. Na maioria dos países, existem leis específicas relativas à pesquisa. Todos os países da União Europeia, por exemplo, devem atuar em conformidade com a Diretiva para ensaios clínicos, que descreve os requisitos com relação aos chamados "ensaios clínicos de produtos medicinais"; essencialmente, isto significa estudos de medicamentos. Vários países operam também sistemas regulatórios que afetam todos ou a maioria dos tipos de pesquisa da saúde. Muitas outras leis podem potencialmente afetar a pesquisa, embora elas não tenham sido projetadas tendo a pesquisa como propósito primário. Por exemplo, as leis de proteção de dados, destinadas a proteger a confidencialidade dos dados pessoais das pessoas, aplicam-se, em muitos países, à pesquisa médica. Uma gama de agências diferentes está também envolvida atualmente na regulação da pesquisa na maioria dos países.

A conduta da pesquisa é também administrada por códigos de conduta profissional e por declarações internacionais. Os médicos e os enfermeiros, por exemplo, estão vinculados aos códigos de conduta das suas entidades profissionais e podem arriscar perder sua licença ou

sofrer outras sanções caso violem esses códigos. E as declarações internacionais, como a Declaração de Helsinque da Associação médica mundial, são muitas vezes altamente influentes na definição de padrões, mesmo quando elas não têm qualquer efeito jurídico.

Os sistemas regulatórios para testar tratamentos fazem a coisa certa?

Embora o nível de regulação possa ser tranquilizador, os sistemas de regulação atuais impõem fardos muito pesados para qualquer pessoa querendo estudar um tratamento pouco avaliado em vez de oferecê-lo aos pacientes na prática clínica normal. Em muitos países, a complexidade absoluta do sistema, que envolve leis, agências, códigos de conduta, etc., é esmagadora e demorada. Pesquisadores podem precisar de várias aprovações de lugares diferentes e por vezes têm de enfrentar requisitos contraditórios.

Além disso, visto como um todo, o sistema pode desencorajar seriamente e atrasar a coleta de informação que tornaria a saúde mais segura para todos. Por exemplo, as leis de proteção de dados e os códigos de condutas sobre a confidencialidade, embora introduzidos com a melhor das intenções, tornaram extremamente difícil para os pesquisadores a coleta de dados rotineiros de registros médicos que podem ajudar a especificar os efeitos colaterais do tratamento. E para os pesquisadores planejarem os ensaios clínicos, pode demorar vários anos a ir da ideia de um experimento até o recrutamento do primeiro paciente, e mesmo assim, o recrutamento para experimentos pode ser adiado pelos requisitos regulatórios. Mas, enquanto pesquisadores tentam obter aval através do sistema, pessoas sofrem desnecessariamente e vidas são perdidas.

EM UM MUNDO IDEAL

"Em um mundo ideal, sempre que possível, poderíamos reunir dados de resultados anônimos e compará-los com a história da medicação, fazendo exceções somente para aqueles que colocam as ansiedades sobre privacidade acima das vidas dos outros... Em um mundo ideal, onde um paciente é administrado qualquer tratamento, e haja incerteza legítima sobre qual o melhor tratamento, eles seriam simples e eficientemente randomizados para um tratamento, e o seu progresso monitorado. Em um mundo ideal, estas noções estariam tão rotineiramente embutidas em nossa noção do aspecto da saúde que paciente algum seria incomodado por isso".

Goldacre B. *Pharmaco-epidemiology would be fascinating enough even if society didn't manage it really really badly.* *The Guardian*, 17 July 2010. Disponível on-line: www.badscience.net/2010/07/pharmaco-epidemiology-would-be-fascinating-enough-even-if-society-didn't-manage-it-really-really-badly

Na prática, o que isto significa é que os clínicos podem administrar tratamentos não testados nos pacientes, desde que os pacientes deem seu consentimento, caso as terapias sejam administradas dentro do contexto da prática clínica de "rotina". Em contrapartida, a condução de qualquer estudo dos mesmos tratamentos para avaliá-los adequadamente implicaria passar pelo demorado processo regulatório. Então, os clínicos não são motivados para avaliar os tratamentos imparcialmente e, em vez disso, podem continuar prescrevendo tratamentos sem se comprometerem a tratar de qualquer incerteza sobre eles (ver Capítulo 5).

O sistema regulatório para pesquisas, na sua preocupação com os riscos e protegendo potenciais participantes de pesquisas, tornou-se exagerado protetor e negligencia o fato de pacientes e o público estarem cada vez mais envolvidos como parceiros no processo de pesquisa (ver Capítulo 11). Contudo, existe uma observação encorajadora. Os reguladores de pesquisas estão começando a reconhecer que a abordagem de "um padrão geral" da revisão ética de pesquisas pode ser desnecessariamente pesada. No Reino Unido, por exemplo, os procedimentos para a "revisão proporcional" estão agora sendo avaliados para ver se um processo de revisão simplificado e mais rápido pode ser usado de forma segura para pesquisas que não levantam qualquer problema ético material.

ÉTICA COM VIÉS

"Se um clínico experimentar uma nova terapia com a ideia de estudá-la cuidadosamente, avaliar os desfechos e publicar os resultados, ele ou ela está fazendo pesquisa. Pensa-se que os participantes [sic] de tal pesquisa têm necessidade de proteção especial. O protocolo deve ser revisado por um Conselho de revisão institucional (IRB, em inglês) [equivalente a um comitê de ética em pesquisa na Europa]. O formulário de consentimento livre e esclarecido é cuidadosamente investigado e a pesquisa pode ser proibida. Por outro lado, um clínico pode experimentar esta nova terapia sem qualquer intenção de estudá-la, meramente porque acredita que ela beneficiará seus pacientes. Nessa situação, experimentar a nova terapia não é uma pesquisa, o experimento não precisa da aprovação do IRB, e o consentimento pode ser obtido de uma forma administrada apenas pelo risco de litígio por negligência profissional.

Parece assim que os pacientes na segunda situação (não pesquisa) estão correndo um risco muito mais elevado do que os pacientes na primeira situação (fazendo parte de uma pesquisa clínica formal). Além disso, o médico na primeira situação parece mais admirável eticamente. O médico na primeira situação está avaliando a terapia, embora o médico na segunda situação esteja usando a terapia baseado em sua intuição imperfeita. No entanto, porque os códigos éticos que procuram proteger pacientes se focam na meta de criar

conhecimento generalizável, eles regulam o investigador responsável mas não o aventureiro irresponsável".

Lantos J. Ethical issues – how can we distinguish clinical research from innovative therapy? *American Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1994; 16:72-75.

Informação e consentimento

Os requisitos relativos à provisão de informação e consentimento para estudos são uma das formas em que o sistema regulatório atua para desmotivar, em vez de incentivar, a pesquisa para tratar de incertezas sobre os tratamentos. É importante, e ético, considerar os interesses de todos que atualmente estão recebendo tratamento, não apenas os poucos que participam de estudos controlados.¹³² O padrão para consentimento livre e esclarecido dos tratamentos deve, pois, ser o mesmo se as pessoas estão recebendo a proposta de tratamento dentro ou fora do contexto de avaliações de tratamento formal. Para chegar a uma decisão que está de acordo com os seus valores e preferências, os pacientes devem ter tanta informação quanto desejarem e no momento em que a desejarem.

REPENSANDO O CONSENTIMENTO INFORMADO

... "O consentimento livre e esclarecido não é fundamental para a boa prática biomédica, e ... as tentativas para fazê-lo não são necessárias nem alcançáveis. Esperamos que a força dos requisitos do consentimento livre e esclarecido, que foi construída ao longo dos últimos cinquenta anos, seja reformada e reduzida dentro de um período muito mais curto".

Manson NC, O'Neill O. *Rethinking informed consent in bioethics*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007, p.200.

Quando há tratamentos a serem propostos ou prescritos na prática cotidiana, é aceitável que as pessoas possam ter preferências e demandas individuais diferentes, que podem mudar com o tempo. Também se reconhece que as pessoas podem variar não somente na quantidade ou tipo de informação que desejam, como também na sua capacidade de entender toda a informação no tempo que têm disponível, e no seu grau de ansiedade e medo. Os profissionais de saúde são incentivados a ajudar os pacientes a fazerem escolhas sobre os tratamentos de forma responsiva e sensível ao que cada indivíduo deseja em um determinado momento.

Na pesquisa, porém, o fornecimento de informação a potenciais participantes é supervisionado pelas agências regulatórias que muitas vezes insistem na divulgação mais completa possível de toda a informação relevante no momento em que as pessoas estão sendo convidadas a participar dos estudos. Isto pode desnecessariamente irritar, frustrar ou assustar aqueles que preferem "deixar isso para o médico", ou pode levantar preocupações desnecessárias.¹³³

UMA ABORDAGEM DE SENSO COMUM DO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO NA BOA PRÁTICA MÉDICA

"O que está faltando no debate ao redor do consentimento livre e esclarecido é a verdadeira natureza da compreensão do paciente, qual a informação que os pacientes desejam saber e como lidar com pacientes que desejam saber somente o mínimo. Existe pouco trabalho na área de avaliação da compreensão da informação fornecida aos pacientes. Os médicos muitas vezes acham difícil estar certos de quanto os pacientes ou os seus familiares compreenderam corretamente a informação fornecida a eles. A compreensão é afetada por quem está fornecendo a informação, pelo modo como é explicada e o tempo ou ambiente necessários para assimilar a informação. Uma abordagem paternalista é inaceitável na prática médica. Para uma boa prática médica é necessária uma abordagem de senso comum, explicando as coisas claramente, adaptando o que é dito ao que o paciente parece querer e verificando sua compreensão".

[Gill R. How to seek consent and gain understanding. *BMJ* 2010; 341:c4000.](#)

O ensaio clínico da cafeína em bebês prematuros que mencionamos no Capítulo 5 fornece uma ilustração vívida de como podem prejuízos serem causados através da insistência de que a informação mais completa possível seja fornecida às pessoas que são candidatas a pesquisas. O estudo da cafeína recrutou mais de 2.000 bebês prematuros por todo o mundo, mas levou mais um ano do que o esperado porque o recrutamento para o experimento foi lento. O recrutamento foi particularmente lento no Reino Unido, onde vários centros desistiram do experimento devido aos atrasos regulatórios no processo de aprovação. Conseqüentemente, o comitê de ética em pesquisa insistiu que os pais fossem informados de que a cafeína poderia causar ataques em bebês, quando esta complicação tinha somente sido constatada após uma overdose de dez doses. Então, os pais estavam sendo confrontados com informação aparentemente assustadora que eles provavelmente não precisavam saber e não saberiam que a cafeína poderia ser usada como parte do tratamento de rotina.

Existe pouca evidência de que as formas amplamente promovidas de regulação em pesquisa são mais benéficas do que danosas.¹³⁴ De fato, seja qual for a evidência existente, ela é perturbadora. Por exemplo, nos estudos que avaliam os efeitos de tratamentos que têm de ser administrados sem atraso, exigindo que o "ritual" do consentimento livre e esclarecido por escrito, pode resultar em mortes evitáveis, bem como subestimar os efeitos dos tratamentos.¹³⁵

A obtenção do consentimento é uma intervenção de saúde pública que pode ser mais prejudicial do que benéfica. Como outras intervenções bem intencionadas, os seus efeitos devem ser avaliados rigorosamente. As consequências fatais que descrevemos poderiam ter sido identificadas há décadas, se a comunidade de ética em pesquisa tivesse aceito a responsabilidade de fornecer evidência sólida demonstrando que as suas "prescrições" podem fazer mais bem do que mal.

Uma abordagem flexível ao fornecimento de informação para potenciais participantes de pesquisas, reconhecem que a confiança entre médico e paciente é o fundamento de qualquer consulta satisfatória, é melhor do que uma abordagem padronizada rígida. Mas, por causa do modo como os sistemas regulatórios intervêm na pesquisa, os médicos não são atualmente livres de escolher de que forma explicar as pesquisas para os pacientes. Além disso, eles muitas vezes acham difícil falar sobre as incertezas inerentes à pesquisa. Por exemplo, como mencionamos no Capítulo 5, os médicos que recrutam pacientes para ensaios clínicos sentem-se muitas vezes desconfortáveis dizendo: "Não sei qual o melhor tratamento" e os pacientes muitas vezes não querem escutar isso. Os médicos e os pacientes precisam mesmo de uma melhor apreciação das incertezas e uma melhor compreensão dos motivos pelos quais a pesquisa é necessária (ver Capítulo 11).

DELICADEZA ACADÊMICA - OU ESCOLHA SENSATA?

"Há doze anos ultrapassei os limites da relação entre médico e paciente quando, com 33 anos de idade, descobri que tinha câncer de mama. Naquela época, eu estava fazendo Doutorado sobre os problemas do uso de ensaios clínicos randomizados e controlados (RCTs) para avaliar a eficácia dos tratamentos na minha própria área (ortodontia). Durante a minha pesquisa, fiquei sabendo dos benefícios de participar de estudos clínicos e, ironicamente, das incertezas quanto a tratar mulheres jovens na fase inicial do câncer de mama. Então, no momento do meu diagnóstico, perguntei ao meu médico se havia algum RCT do qual eu pudesse participar. A sua resposta me chocou. Ele disse que eu "não deveria deixar que as delicadezas acadêmicas se metessem no caminho do melhor tratamento para mim". Mas qual era o melhor tratamento? É lógico que eu não sabia e também reconheci que a profissão estava questionando qual seria o

tratamento ideal para a fase inicial do câncer de mama em mulheres com menos de 50 anos. Então, o que eu deveria fazer?"

[Harrison J. Testing times for clinical research. *Lancet* 2006; 368:909-10.](#)

O que os sistemas regulatórios não fazem

Embora os sistemas regulatórios para as pesquisas imponham requisitos onerosos aos pesquisadores antes do começo dos estudos, existem várias coisas que eles visivelmente não fazem, ou que não fazem bem. Muitos sistemas não fazem o suficiente para garantir que os estudos propostos sejam de fato necessários. Por exemplo, eles não exigem que os pesquisadores demonstrem que realizaram uma revisão exaustiva da evidência existente antes de embarcar em novos estudos (ver Capítulo 8 para entender por que as revisões sistemáticas são tão importantes).

Além disso, muito do esforço na regulação das pesquisas acontece na fase inicial da mesma, com ênfase no controle da entrada de participantes nos estudos. Mas, existe surpreendentemente pouco esforço devotado ao monitoramento de estudos depois de já terem sido iniciados, e à garantia de que os pesquisadores publicam artigos logo depois do seu trabalho terminar (ou nem isso), declarando como as suas conclusões reduziram a incerteza.

O QUE A REGULAÇÃO DA PESQUISA DEVE FAZER

"Se os estudiosos da ética e outros querem algo para criticar nos estudos clínicos, eles devem ver o trabalho cientificamente inadequado, a reinvenção da roda, e acima de tudo, as exclusões injustificadas e a utilização injusta e irracional dos recursos. O debate atual é imperfeito por não comentar os motivos dos experimentos, para nos certificarmos de que os tratamentos que usamos são seguros e que eles são melhores do que os alternativos. Não pode haver atalhos na ética nem nos experimentos".

[Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000; 320:1686.](#)

Pessoas que são convidadas para participarem de pesquisas sobre os efeitos dos tratamentos, precisam acreditar que os estudos valem a pena e que sua contribuição será útil. Os sistemas regulatórios precisam fazer mais para garantir as duas coisas e dismantelar barreiras inúteis à boa pesquisa direcionada para as perguntas de pesquisa que são importantes para os pacientes". Há a percepção crescente de que os testes dos tratamentos dizem respeito a

todos. Conforme os pacientes e o público aproveitam as oportunidades que estão sendo oferecidas agora para se envolverem no planejamento e na condução de pesquisas (ver Capítulo 11), é muito provável que eles tenham a voz cada vez mais forte para garantir que os obstáculos regulatórios se resolvam.

PONTOS PRINCIPAIS

- A regulação da pesquisa é desnecessariamente complexa.
- Os sistemas regulatórios atuais de pesquisas desmotivam a realização de testes imparciais de tratamentos que melhorariam a saúde.
- Apesar dos requisitos regulatórios onerosos colocados aos pesquisadores, os sistemas regulatórios fazem pouco para garantir que os estudos propostos sejam legitimamente necessários.
- A regulação das pesquisas faz pouco para monitorar e acompanhar as pesquisas aprovadas.

Referências

Capítulo 9. Regulação dos testes imparciais de tratamentos: ajuda ou obstáculo?

¹³² Chalmers I, Lindley R. Double standards on informed consent to treatment. In: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. London: BMJ Books 2001, pp.266-75.

¹³³ Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, *et al.* Efficacy of a Cancer Research UK communicating skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359:650-6.

¹³⁴ Chalmers I. Regulation of therapeutic research is compromising the interests of patients. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 2007; 21:395-404.

¹³⁵ Roberts I, Prieto-Marino D, Shakur H, *et al.* Effect of consent rituals on mortality in emergency care research. *Lancet* 2011; 377:1071-2.

Capítulo 10

Pesquisa boa, má e desnecessária

Em capítulos anteriores enfatizamos o motivo pelo qual os testes de tratamentos devem ser concebidos adequadamente e porque devem tratar de questões importantes para os pacientes e para o público. Quando isso acontece, todos podem se satisfazer com os resultados, mesmo quando os benefícios almejados não se concretizam, pois novos conhecimentos terão sido adquiridos e a incerteza reduzida.

Mesmo que grande parte da pesquisa na área de saúde seja considerada de boa qualidade e está constantemente melhorando conforme é realizada de acordo com os padrões de concepção e de publicação¹³⁶ – Pesquisa de má qualidade continua sendo realizada por diversos motivos. E quanto à demanda perpétua de que "é necessário haver mais pesquisas", uma estratégia melhor seria fazer menos, mas focando a pesquisa nas necessidades dos pacientes e desse modo ajudar a garantir que a pesquisa seja realizada pelos motivos certos. Exploramos estas questões neste capítulo.

Boa pesquisa

Acidente Vascular Cerebral (AVC)

O AVC é uma das principais causas de morte e de incapacidade a longo prazo. A taxa de mortalidade está entre uma em seis e duas em seis durante o primeiro AVC, aumentando para quatro em seis nos AVCs subsequentes. Uma das causas subjacentes de AVC é o estreitamento (estenose) da artéria carótida, que faz a irrigação de sangue do cérebro. O material gorduroso que reveste o interior da artéria carótida por vezes desprende-se, bloqueando as arteriais tributárias menores, causando assim um AVC. Na década de 1950, cirurgiões começaram a utilizar uma operação conhecida como endarterectomia da carótida para eliminar esta placa de gordura. Tinha-se esperança de que essa cirurgia reduzisse o risco de AVC. Como com qualquer operação, contudo, existe um risco de complicações devido ao próprio procedimento cirúrgico.

Embora a endarterectomia da carótida se tenha tornado cada vez mais popular, somente a partir da década de 1980 é que os estudos randomizados foram estabelecidos para avaliar os riscos e os benefícios da cirurgia. Claramente, este conhecimento seria de vital importância para pacientes e seus médicos. Dois experimentos bem concebidos - um na Europa e outro na

América do Norte - foram realizados em pacientes que já tinham sintomas de estreitamento da artéria carótida (AVC menor ou sintomas similares ao AVC) com o objetivo de comparar a cirurgia ao melhor tratamento não cirúrgico disponível. Milhares de pacientes participaram destes estudos de longo prazo. Os resultados, publicados na década de 1990, demonstraram que a cirurgia pode reduzir o risco de AVC ou morte, mas que esse benefício depende do grau de estreitamento da artéria carótida. Os pacientes com estreitamento relativamente menor foram, no geral, prejudicados pela cirurgia, que por si só pode causar AVCs. Estas importantes conclusões tiveram implicações diretas na prática clínica.^{137, 138}

Pré-eclâmpsia em mulheres grávidas

Outro exemplo extraordinário de boa pesquisa diz respeito às mulheres grávidas. Por todo o mundo, cerca de 600.000 mulheres morrem todos os anos devido a complicações relacionadas à gravidez. A maioria destas mortes ocorre nos países em desenvolvimento e muitas estão ligadas a convulsões (ataques) associadas à gravidez, uma condição conhecida como eclâmpsia. A eclâmpsia é uma condição devastadora que pode matar a mãe e o bebê. As mulheres com a condição predisponente, a pré-eclâmpsia (também conhecida como toxemia), têm pressão alta e proteínas na urina.

Em 1995, uma pesquisa demonstrou que as injeções de sulfato de magnésio, um medicamento simples e acessível, poderiam prevenir ataques recorrentes em mulheres com eclâmpsia. O mesmo estudo também demonstrou que o sulfato de magnésio era melhor do que outros medicamentos anticonvulsivos, incluindo um muito mais caro, a fim de parar as convulsões. Então, os pesquisadores sabiam que era importante descobrir se o sulfato de magnésio poderia prevenir as convulsões em mulheres com pré-eclâmpsia.

O experimento Magpie, concebido para responder esta pergunta, foi um feito importante, que envolveu mais de 10.000 mulheres grávidas com pré-eclâmpsia em 33 países por todo o globo. Além do tratamento médico normal, metade das mulheres recebeu uma injeção de sulfato de magnésio e a outra metade um placebo (preparação simulada). O Magpie forneceu resultados claros e convincentes. Ele revelou que o sulfato de magnésio reduziu em mais da metade a possibilidade de convulsões. Além disso, embora o tratamento não tenha aparentemente reduzido o risco de morte para o bebê, houve ainda evidência de que poderia reduzir o risco de morte para a mãe. E à parte de efeitos colaterais menores, o sulfato de magnésio não pareceu prejudicar a mãe ou o bebê.^{139, 140}

A MINHA EXPERIÊNCIA DO MAGPIE

"Fiquei muito satisfeita por ter participado de um experimento tão importante. Fiquei com inchaço nas 32 semanas, cresceu progressivamente para algo mais grave até que me diagnosticaram pré-eclâmpsia e fui hospitalizada na 38 semana. O meu bebê nasceu por cesárea e graças a Deus, recuperamo-nos os dois completamente. A pré-eclâmpsia é uma condição assustadora e realmente espero que os resultados do estudo beneficiem mulheres como eu".

Clair Giles, participante do Magpie.

MRC News Release. Magnesium sulphate halves risk of eclampsia and can save lives of pregnant women. London: MRC, May 31, 2002.

Infecção por HIV em crianças

Os resultados da boa pesquisa também estão fazendo uma diferença real para as crianças infectadas com HIV (vírus da imunodeficiência humana), a causa de AIDS. No final de 2009, os números do UNAIDS (o Programa conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS) mostraram que 2.5 milhões de crianças que estavam vivendo com HIV por todo o mundo, 2.3 milhões delas estavam na África subsariana. Cada hora, cerca de 30 crianças morrem por causa da AIDS.¹⁴¹ As infecções bacterianas, como a pneumonia, que estão associadas ao sistema imunológico enfraquecido das crianças, são uma causa comum de morte. O Cotrimoxazol é um antibiótico econômico amplamente disponível que foi usado durante muitos anos para tratar crianças e adultos com infecções no peito não relacionadas à AIDS. Os estudos em adultos com HIV demonstraram que o medicamento também reduz outras complicações devido a infecções bacterianas.¹⁴²

Quando a evidência preliminar demonstrou que as infecções nas crianças com HIV também poderiam ser reduzidas, um grupo de pesquisadores britânicos se reuniu com colegas da Zâmbia para avaliar os efeitos do Cotrimoxazol como possível medicamento preventivo em um grande estudo. O experimento, que começou em 2001 e durou quase dois anos, comparou o antibiótico com um placebo em mais de 500 crianças. Os resultados se tornaram claros antes do planejado quando foi demonstrado que a substância reduzia as mortes relacionadas à AIDS até 43% (74 mortes no grupo de Cotrimoxazol comparadas a 112 no grupo de placebo) e que também reduzia a necessidade de hospitalizações. Nesta altura, o comitê de ética que examinava os resultados recomendou que o experimento fosse interrompido.

Um dos resultados imediatos foi que todas as crianças no experimento receberam Cotrimoxazol como parte de uma iniciativa do governo Zambiano. Uma consequência maior

foi que a Organização Mundial de Saúde e a UNICEF alteraram rapidamente a sua recomendação sobre medicamentos para crianças com HIV.^{143, 144}

Estas organizações continuam recomendando o Cotrimoxazol como um tratamento seguro que salva vidas e acessível para essas crianças.¹⁴⁵

Pesquisa má

Transtornos psiquiátricos

Lamentavelmente, a pesquisa nem sempre é bem feita ou relevante. Temos como exemplo uma condição dolorosa conhecida como Discinesia tardia. Essa condição é um efeito colateral grave associado ao uso de longo termo de medicamentos chamados neurolépticos (antipsicóticos), que são receitados para transtornos psiquiátricos, especialmente para a esquizofrenia. As características mais proeminentes da discinesia tardia são os movimentos repetitivos involuntários da boca e do rosto: fazer caretas, morder os lábios, protrusão frequente da língua e enrugar ou soprar as bochechas. Por vezes ocorrem também movimentos agitados das mãos e dos pés. Um em cinco pacientes tomando um neuroléptico durante mais de três meses sofrem estes efeitos colaterais.

Na década de 1990, um grupo de pesquisadores começou a explorar, sistematicamente, os tratamentos que haviam sido usados para a discinesia tardia durante os 30 anos precedentes. Em 1996, eles ficaram surpresos por terem identificado cerca de 500 experimentos randomizados envolvendo 90 tratamentos com medicamentos diferentes. No entanto, nenhum destes experimentos havia produzido qualquer dado útil. Alguns dos tratamentos haviam incluído muito poucos pacientes para poder fornecer qualquer resultado confiável; em outros, os tratamentos haviam sido administrados tão brevemente que foram insignificantes.¹⁴⁶

Os participantes do mesmo grupo de pesquisa publicaram uma revisão do conteúdo e qualidade dos experimentos randomizados relevantes para o tratamento da Esquizofrenia no geral. Eles observaram 2.000 experimentos e ficaram decepcionados com o que encontraram. Ao longo dos anos, os medicamentos certamente melhoraram a expectativa de vida para pessoas com esquizofrenia em alguns aspectos. Por exemplo, a maioria dos pacientes pode agora viver em casa ou na comunidade. No entanto, mesmo na década de 1990 (e ainda hoje em dia), a maioria dos medicamentos foram testados em pacientes no hospital, por isso a sua relevância para o tratamento ambulatorial de pacientes é incerta. Ainda por cima, o modo inconsistente em que os resultados do tratamento foram avaliados foi incrível. Os pesquisadores descobriram que mais de 600 tratamentos - principalmente medicamentos, mas também psicoterapia, por exemplo - foram testados nos experimentos. No entanto, 640 escalas diferentes foram usadas

para classificar os resultados e 369 dessas escalas foram usadas apenas uma vez. Portanto, a comparação de resultados de experimentos diferentes foi severamente dificultada e os resultados praticamente não poderiam ser interpretados por médicos ou pacientes. Entre vários outros problemas, os pesquisadores identificaram muitos estudos que eram muito pequenos ou de curto prazo para poder fornecer resultados úteis. Além disso, os tratamentos com medicamentos novos eram muitas vezes comparados a doses inadequadamente elevadas de um medicamento bem conhecido pelos seus efeitos colaterais, mesmo havendo tratamentos que eram melhor tolerados - um experimento obviamente confuso. Os autores desta revisão concluíram que meio século de estudos de qualidade limitada, duração e utilidade clínica ruins deixou muito espaço para estudos bem planejados, conduzidos adequadamente e descritos de modo competente.¹⁴⁷

Analgesia epidural para mulheres em trabalho de parto

A importância de avaliar desfechos de interesse dos pacientes é claramente ilustrada, de modo negativo, por experimentos anteriores de analgesia epidural administrada a mulheres para o alívio da dor durante o parto. Na década de 1990 os pesquisadores revisaram a experiência com estudos controlados de analgesia epidural versus sem epidural. Eles estimaram que, apesar dos milhões de mulheres que receberam um bloqueio epidural durante os 20 anos precedentes, menos de 600 tinham participado de comparações razoavelmente imparciais com outras formas de alívio da dor. Assim, identificaram nove estudos de comparações que poderiam ser analisados com confiança. As comparações eram normalmente medidas em termos de níveis de hormônios e de outras substâncias considerados como refletindo o estresse durante o trabalho de parto. Os resultados para o bebê também foram o foco de alguma atenção. Contudo, qualquer comparação da dor relatada pelas próprias mulheres constava em apenas dois experimentos. Por outras palavras, aqueles que conduziram os experimentos haviam ignorado amplamente um desfecho que era seguramente de extrema importância: como foi aliviada a dor da mulher.¹⁴⁸

Pesquisa desnecessária

Dificuldade respiratória em bebês prematuros

Algumas pesquisas enquadram-se entre boas e más: simplesmente são desnecessárias. Um exemplo de tais pesquisas envolve bebês prematuros. Quando os bebês nascem prematuramente, os seus pulmões podem estar pouco desenvolvidos, com o risco de complicações que colocam a vida em perigo, como a síndrome de dificuldade respiratória. No início da década de 1980, existia evidência esmagadora de que administrar um medicamento esteroide a mulheres grávidas em

risco de parto prematuro reduzia a frequência da síndrome de dificuldade respiratória e morte em bebês recém-nascidos. No entanto, ao longo da década seguinte continuaram a ser realizados experimentos nos quais os esteroides foram comparados a um placebo ou à ausência de qualquer tratamento. Se os resultados de experimentos anteriores tivessem sido revisados sistematicamente e combinados através da técnica de metanálise (consultar os Capítulos 7 e 8), é pouco provável que muitos dos experimentos posteriores tivessem sido iniciados, pois a evidência coletiva teria demonstrado simplesmente que não eram necessárias mais pesquisas. Como consequência, esses estudos desnecessários negaram o tratamento eficaz a metade das participantes desses experimentos.

Acidente Vascular Cerebral (AVC)

Outro exemplo de pesquisa desnecessária, uma vez mais devido à ausência da junção e análise dos resultados de estudos precedentes, envolve o tratamento de AVC com um medicamento chamado de Nimodipina (pertencente a um grupo de medicamentos chamados de antagonistas dos canais de cálcio). Se fosse possível limitar a quantidade de danos cerebrais em pacientes que sofrem um AVC, as suas chances de incapacidade deveriam diminuir. No começo da década de 1980, a Nimodipina foi testada para este propósito em pacientes que haviam sofrido AVC, depois de alguns experimentos em animais terem fornecido resultados encorajadores. Embora um estudo clínico em pacientes que sofreram AVC publicado em 1988 tenha sugerido um efeito benéfico, os resultados de vários outros estudos clínicos de Nimodipina e de outros medicamentos antagonistas dos canais de cálcio demonstraram ser contraditórios. Quando a evidência acumulada de experimentos clínicos envolvendo quase 8.000 pacientes foi revisada sistematicamente, em 1999, não foi encontrado qualquer efeito benéfico relativo aos medicamentos (consultar o Capítulo 8).¹⁴⁹ Considerando que o uso de Nimodipina foi aparentemente baseado em evidência científica sólida, como aconteceu isso?

À luz dos resultados da pesquisa em pacientes, as conclusões dos experimentos em animais foram analisadas adequadamente pela primeira vez. Somente quando os estudos em animais foram revisados sistematicamente é que se tornou claro que a concepção dos experimentos em animais era, no geral, pobre e que os resultados estavam cercados de vieses, sendo por isso duvidosos. Por outras palavras, não havia nenhuma justificção convincente para realizar experimentos em pacientes que haviam sofrido AVC em primeiro lugar.¹⁵⁰

Aprotinina: efeito em hemorragias durante e após cirurgias

Os financiadores de pesquisas, instituições acadêmicas, pesquisadores, comitês de ética em pesquisas e revistas científicas são todos cúmplices da pesquisa desnecessária (consultar o Capítulo 9). Como explicamos no Capítulo 8 e como indicam os primeiros dois exemplos de pesquisa desnecessária, a nova pesquisa não deveria ser concebida nem implementada sem avaliar primeiro, sistematicamente, o que é conhecido das pesquisas existentes.

Uma análise chocante publicada em 2005 focou os estudos controlados de um medicamento chamado de Aprotinina para reduzir as hemorragias durante e após a cirurgia. A Aprotinina funciona. A parte chocante é que, muito tempo depois de ter sido acumulada evidência demonstrando que o medicamento reduzia substancialmente o uso de transfusões de sangue, os experimentos controlados continuavam sendo realizados.¹⁵¹ Na época da análise, artigos de 64 experimentos haviam sido publicados. Entre 1987 e 2002, a proporção de artigos prévios relevantes citada em artigos sucessivos de experimentos de Aprotinina caiu de uma alta de 33% para somente 10% entre os artigos mais recentes. Somente 7 de 44 artigos subsequentes referenciaram os resultados do maior experimento (que era 28 vezes maior do que o tamanho médio dos estudos) e nenhum dos artigos referenciou revisões sistemáticas destes experimentos publicados em 1994 e 1997.

Como os autores da análise enfatizaram, o propósito da ciência é ser cumulativa, mas muitos cientistas não estão acumulando evidências cientificamente. Como se não bastasse a maioria dos estudos novos não ser concebida à luz de revisões sistemáticas de evidência existente, também as novas evidências são muito raramente relatadas no contexto de atualizações dessas revisões (consultar o Capítulo 8).

Prioridades da pesquisa distorcida

Para a maioria das organizações que apoiam a pesquisa biomédica e para a maior parte dos pesquisadores que a fazem, a sua meta declarada é simples: contribuir com informação para melhorar a saúde das pessoas. Mas, quantos dos milhões de relatórios de pesquisa biomédica publicados todos os anos fazem realmente uma contribuição útil para esta causa digna?

Perguntas que são importantes para os pacientes

Pesquisadores em Bristol decidiram fazer uma pergunta fundamental: "Em que medida as perguntas importantes para os pacientes com osteoartrite do joelho e para os clínicos que cuidam deles estão refletidas na pesquisa desta condição?"¹⁵² Eles começaram por reunir quatro grupos: pacientes, reumatologistas, fisioterapeutas e médicos clínico geral, respectivamente. Estes grupos eram unânimes quanto a tornar claro que eles não queriam mais estudos patrocinados pelas

indústrias farmacêuticas comparando ainda mais outro medicamento anti-inflamatório não esteroide (o grupo de medicamentos que inclui, por exemplo, o Ibuprofeno) ao placebo. Em vez de experimentos de medicamentos, os pacientes queriam a avaliação rigorosa da fisioterapia e cirurgia, e a avaliação das estratégias educativas e outras que poderiam ajudar os pacientes a gerir com mais êxito esta condição crônica, incapacitante e muitas vezes dolorosa. Claro que estas formas de tratamento e gestão oferecem menos margem do que os medicamentos para a exploração comercial e por isso são muitas vezes ignorados.

Quantos outros campos de pesquisa terapêutica, se avaliada dessa forma, revelariam semelhantes incompatibilidades entre as perguntas sobre efeitos de tratamento que importam para os pacientes e clínicos, e as perguntas que os pesquisadores estão abordando? Lamentavelmente, a incompatibilidade parece ser mais a regra do que a exceção.^{153, 154, 155, 156}

Pequenas alterações na formulação de medicamentos raramente levam a eles efeitos substancialmente novos e melhores. No entanto, estes tipos de estudos dominam a pesquisa de tratamentos não só para a artrite, como também para outros transtornos crônicos. Desperdício total de recursos!

Quem decide o que é estudado?

Claramente, esta situação é insatisfatória. Então, como aconteceu isso? Um dos motivos é que o que é estudado pelos pesquisadores é distorcido por fatores externos.¹⁵⁷ A indústria farmacêutica, por exemplo, faz pesquisa por causa da sua necessidade primária que é a de assumir a sua responsabilidade prioritária perante os acionistas de produzir lucro. A sua responsabilidade para com os pacientes e os clínicos vem em segundo lugar. As indústrias são conduzidas por grandes mercados, como o das mulheres que não sabem se devem usar a terapia de reposição hormonal, ou o das pessoas que estão deprimidas, ansiosas, infelizes ou com dores. Contudo, só raramente nas décadas recentes, esta abordagem comercial levou a novos tratamentos importantes, até mesmo para transtornos do "mercado de massa". Em vez disso, dentro dos grupos de medicamentos, a indústria produziu normalmente vários compostos muito semelhantes, os tão chamados medicamentos "me-too" (semelhantes). Isto recorda os dias em que o único pão disponível em supermercados eram inúmeras variedades de pão de forma branco fatiado. Então não é surpreendente que a indústria farmacêutica gaste mais em marketing do que em pesquisas.

IMPACTO DOS MEDICAMENTOS "ME-TOO" (SEMELHANTES) NO CANADÁ

"Na Columbia Britânica muito (80%) do aumento dos gastos com medicamentos entre 1996 e 2003 foi explicado pelo uso de medicamentos novos e patenteados que não ofereciam melhorias substanciais em relação a alternativas menos dispendiosas disponíveis antes de 1990. O custo crescente da utilização destes medicamentos semelhantes a preços que excediam de longe os dos medicamentos testados de competidores, merece uma análise cuidadosa. As abordagens para estabelecer os preços dos medicamentos, como as que são usadas na Nova Zelândia, podem permitir economias que seriam revertidas para outras necessidades na saúde. Por exemplo, \$ 350 milhões (26% da despesa total dos medicamentos receitados) teriam sido poupados na Columbia Britânica se metade dos medicamentos "me-too" consumidos em 2003 tivessem preços competitivos com alternativas mais antigas. Esta poupança poderia pagar os salários de mais de mil médicos novos.

Considerando que a lista dos 20 melhores medicamentos nas vendas globais inclui versões patenteadas de medicamentos em categorias estabelecidas há muito tempo... os medicamentos "me-too" provavelmente dominam as tendências dos gastos na maioria dos países desenvolvidos".

[Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, et al. 'Breakthrough' drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ* 2005; 331:815-6.](#)

Mas, como a indústria persuade os prescritores a usar estes novos produtos em vez das alternativas existentes e menos custosas? Uma estratégia comum é comissionar vários projetos de pesquisa pequenos demonstrando que os novos medicamentos são melhores do que não administrar nada, e não realizar pesquisa alguma para descobrir se os novos tratamentos são melhores do que os existentes. Lamentavelmente, a indústria tem pouca dificuldade em encontrar médicos que queiram registrar seus pacientes neste empreendimento inútil. E os mesmos médicos acabam muitas vezes prescrevendo os produtos estudados desta forma.¹⁵⁸ Além disso, as autoridades que licenciam os medicamentos pioram muitas vezes o problema insistindo que os novos medicamentos devem ser comparados ao placebo e não aos tratamentos eficazes já existentes.

Outra estratégia é a escrita fantasma. Isto é o que acontece quando um escritor profissional redige texto que é oficialmente creditado a outra pessoa. A maior parte das pessoas já viu "autobiografias de celebridades" que foram claramente redigidas por um "escritor fantasma". Contudo, o material redigido por um escritor fantasma também aparece em publicações acadêmicas e com consequências potencialmente preocupantes. Por vezes, a indústria

farmacêutica contrata empresas de comunicação para preparar artigos que, previsivelmente, moldam o produto da indústria de modo favorável. Depois de o artigo estar pronto, é recrutado um acadêmico (por um "honorário") para ser o autor do artigo. Em seguida, o artigo é submetido para publicação. Os comentários para este propósito são especialmente populares. A indústria também tem como alvo os suplementos de revistas científicas, publicações vinculadas separadamente que, carregando o nome da revista principal, são muitas vezes patrocinadas pela indústria e tendem a não ser revisadas rigorosamente pelos colegas como sucede na revista principal.¹⁵⁹ As mensagens de marketing criadas e promovidas destas formas levaram à promoção exagerada dos benefícios dos produtos e à minimização dos danos dos mesmos (consultar também o Capítulo 8).

MÉDICOS E A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

"Ninguém sabe a quantidade total fornecida pelas empresas de medicamentos aos médicos, mas estima-se que dos relatórios anuais das nove melhores empresas de medicamentos dos EUA, que deve ser dezenas de bilhões de dólares por ano. Por esses meios, a indústria farmacêutica ganhou um controle enorme sobre a forma como os médicos avaliam e usam os seus próprios produtos. As suas ligações vantajosas com os médicos, particularmente com professores sêniores de escolas médicas prestigiadas, afetam os resultados das pesquisas, a forma como a medicina é praticada e até mesmo a definição do que constitui uma doença".

[Angell M. *Drug companies & doctors: a story of corruption*. New York Review of Books, January 15, 2009.](#)

As empresas de medicamentos também colocam anúncios nas revistas médicas para promover os seus produtos. Normalmente, estes anúncios incluem referências a fontes de evidência para dar suporte as afirmações sendo feitas. Estas podem ser convincentes à primeira vista, mas surge uma imagem diferente quando a evidência é analisada independentemente. Mesmo quando a evidência é proveniente de estudos randomizados, as pessoas que leem os anúncios podem bem acreditar que se trata de uma avaliação confiável, nem tudo é o que parece. Quando pesquisadores analisaram os anúncios das revistas médicas mais importantes para ver se a evidência dos estudos randomizados faziam sentido, descobriram que somente 17% dos estudos referenciados era de boa qualidade, dando suporte a afirmação feita para o medicamento em questão e não havia sido patrocinado pela própria indústria do medicamento. Sabe-se que as pesquisas patrocinadas desta forma tem maiores probabilidades de encontrar um resultado favorável para o produto da empresa.^{160, 161}

Comentários em revistas médicas prestigiadas como a *The Lancet*¹⁶² chamaram a atenção para os incentivos perversos que atualmente motivam algumas das pessoas envolvidas na pesquisa médica e para as relações cada vez mais dúbias entre as universidades e a indústria. Um antigo editor da *New England Journal of Medicine* perguntou diretamente "A medicina acadêmica está à venda?"¹⁶³

DUVIDOSO, DESONESTO E ENGANADO?

Redigindo um artigo alegre para uma edição de Natal da *British Medical Journal*, dois pesquisadores criaram uma empresa falsa chamada de HARLOT plc para fornecer uma série de serviços para os patrocinadores de pesquisas. Por exemplo:

"Podemos garantir resultados positivos para os fabricantes de medicamentos e dispositivos duvidosos que estão procurando aumentar as suas ações de mercado, para corporações de profissionais de saúde que querem aumentar a demanda para os seus serviços diagnósticos e terapêuticos desnecessários e para os departamentos de saúde locais e nacionais que estão procurando implementar políticas de saúde irracionais e egoístas... para os medicamentos "me too" (semelhantes) duvidosos [a nossa equipe de Protocolo E-Zee-Me-Too] pode garantir a você um experimento positivo".

Para seu espanto, os autores receberam algumas perguntas aparentemente sérias sobre o fantástico portfólio da HARLOT plc.

[Sackett DL, Oxman AD. HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ* 2003; 327:1442-5.](#)

As prioridades comerciais não são as únicas influências perversas sobre os padrões da pesquisa biomédica a ignorar os interesses dos pacientes. Muitas pessoas nas universidades e organizações de financiamento de pesquisas acreditam que essas melhorias na saúde muito provavelmente derivam das tentativas para desvendar os mecanismos básicos das doenças. Então, eles fazem pesquisa em laboratórios e com animais. Embora essa pesquisa básica seja indubitavelmente necessária, existe pouca evidência valiosa para apoiar que a sua parte de financiamento seja substancialmente maior do que pesquisas envolvendo pacientes".^{164 165} Contudo, a consequência foi a expansão maciça da pesquisa de laboratório, que não foi adequadamente avaliada para verificar a sua relevância para os pacientes.

Uma das razões para esta distorção é a publicidade ao redor dos avanços clínicos previstos que a pesquisa básica, especialmente a genética, pode oferecer (consultar o Capítulo

4 para visualizar testes genéticos). No entanto, como Sir David Weatherall, um médico distinto e pesquisador genético, observou em 2011: "Muitos dos nossos maiores assassinos refletem a ação de um grande número de genes com efeitos pequenos, combinada com um contributo fundamental do ambiente físico e social. Este trabalho está produzindo informação valiosa sobre os processos de algumas doenças e enfatiza também a individualidade e variabilidade dos mecanismos subjacentes das doenças. Claramente, ainda falta muito tempo para a era da medicina personalizada baseada na nossa constituição genética".¹⁶⁶

Atualmente, mais de cinquenta anos depois da descoberta da estrutura do DNA, a cacofonia das afirmações sobre os benefícios iniciais da "revolução genética" na saúde parece estar diminuindo. A realidade começando a instalar-se. Um cientista, falando sobre o potencial da genética para resultar no desenvolvimento de novos medicamentos, comentou: "Entramos numa era de realismo... os aspectos genéticos têm de ser observados em associação com outros fatores, incluindo o ambiente e o uso clínico dos medicamentos. Só porque um medicamento não funciona em um paciente isso não indica que a variação genética como resposta seja a causa".¹⁶⁷ E um editorial na revista científica *Nature*, em um número celebrando o 10º aniversário da sequência do genoma humano, registrou: "...houve algum progresso, em forma de medicamentos direcionados para o combate de defeitos genéticos específicos identificados em alguns tipos de câncer, por exemplo, e em alguns transtornos raros hereditários. Mas a complexidade da biologia pós-genoma frustrou as esperanças iniciais de que gotejos destas terapias se tornassem uma inundação".¹⁶⁸

Simplesmente, não há maneira de contornar responsabilmente a necessidade de pesquisa bem concebida em pacientes para testar as teorias terapêuticas derivadas da pesquisa básica. E, muito frequentemente, essas teorias nunca são investigadas para verificar se elas têm alguma relevância para os pacientes. Mais de duas décadas depois de os pesquisadores terem identificado o defeito genético que provoca fibrose cística, as pessoas com esta condição ainda estão fazendo uma pergunta fundamental: quando essa descoberta vai render frutos para a saúde?

BASTA ENCONTRAR O GENE

"Espera-se... que a revolução genética cure todos os problemas dos homens. Seremos capazes de localizar e replicar os genes que nos predis põem para construir casas melhores, eliminar a poluição, aguentar o câncer com mais bravura, implementar fundos para instalações de cuidados às crianças universalmente disponíveis e concordar com o local e design de um estádio nacional de esporte. Em breve, todos os recém-nascidos nascerão a um nível geneticamente equitativo. O gene que, digamos, faz com que as meninas tenham melhores resultados nos exames vestibulares do que o menino será identificado e eliminado. As possibilidades genéticas são intermináveis... Por isso, sim, estamos entrando em um mundo incerto, mas que acarreta alguma esperança. Para quaisquer que sejam os dilemas morais sérios que a questão da genética expõe, um dia será possível isolar o gene que os resolve".

[Iannucci A. *The Audacity of Hype*. London: Little, Brown, 2009, pp.270-71](#)

Mesmo quando a pesquisa pode parecer relevante para os pacientes, os pesquisadores muitas vezes parecem ignorar as preocupações dos pacientes quando concebem seus estudos. Em uma ilustração notável, foi pedido a médicos de câncer de pulmão para se colocarem na posição de pacientes e para considerarem se eles consentiriam participar de cada um dos seis experimentos de câncer de pulmão para os quais eles poderiam, como pacientes, ser elegíveis para participar. Entre 36% e 89% disseram que não participariam.¹⁶⁹

PACIENTES COM PSORÍASE POUCO BENEFICIADOS PELA PESQUISA

"Poucos estudos compararam opções diferentes ou estudaram a gestão a longo termo. A breve duração dos estudos é pouco convincente no contexto de uma doença com uma cronicidade potencialmente para toda a vida. Parece que a única coisa que sabemos com confiança é que os nossos tratamentos são melhores do que nenhum tratamento. Bastante revelante, os pesquisadores ignoraram completamente a experiência do paciente, as suas opiniões, preferências ou satisfações".

R. Jobling, Presidente, Associação da Psoríase

[Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. In: Rawlins M, Littlejohns P, eds. *Delivering quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp.53-56.](#)

De modo semelhante, nos estudos clínicos de psoríase – uma condição dermatológica crônica e incapacitante que afeta cerca de 125 milhões de pessoas em todo o mundo – os interesses dos pacientes têm sido mal representados.^{170, 171} Por exemplo, a Associação de Psoríase no Reino Unido descobriu que os pesquisadores persistiam no uso em muitos estudos de um sistema de pontuação amplamente desacreditado para avaliar os efeitos de vários tratamentos. Entre as suas deficiências, o sistema de pontuação concentrava-se em medidas como a área total da pele afetada e a espessura das lesões, enquanto que os pacientes, de modo nada surpreendente, estão mais preocupados com as lesões no rosto, nas palmas das mãos e nas solas dos pés, e nos genitais.¹⁷²

PONTOS PRINCIPAIS

- A pesquisa desnecessária é uma perda de tempo, esforço, dinheiro e de outros recursos; é também pouco ética e potencialmente prejudicial para os pacientes.
- Pesquisas novas só devem prosseguir se uma revisão atualizada de pesquisa anterior demonstrar que ela é necessária após ter sido registrada.
- A evidência de novas pesquisas deve ser usada para atualizar a revisão anterior de todas as evidências relevantes.
- Muitas pesquisas são de baixa qualidade e conduzida por razões questionáveis.
- Existem influências perversas sobre a agenda de pesquisa, tanto por parte da indústria como do meio acadêmico.
- As perguntas que importam para os pacientes muitas vezes não são abordadas.

Referências

Capítulo 10. Pesquisa: boa, má e desnecessária

¹³⁶ Centro de recursos da rede Equator para obter bons relatórios dos estudos de pesquisa da saúde: www.equator-network.org.

¹³⁷ European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351:1379-87.

¹³⁸ Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001081.

-
- ¹³⁹ The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1877-90.
- ¹⁴⁰ Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD000025.
- ¹⁴¹ Global Report. UNAIDS report on the Global AIDS epidemic 2010: www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm.
- ¹⁴² Grimwade K, Swingler G. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in adults with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD003108.
- ¹⁴³ Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, *et al.* Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1865-71.
- ¹⁴⁴ MRC News Release. Antibiotic drug almost halves AIDS-related death in children. London: MRC, 19 November 2004.
- ¹⁴⁵ World Health Organization and UNICEF. *Co-trimoxazole prophylaxis for HIV-exposed and HIV-infected infants and children: practical approaches to implementation and scale up*. WHO and UNICEF, 2009.
- ¹⁴⁶ Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia. *Lancet* 1996; 347:1696-7.
- ¹⁴⁷ Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998; 317:1181-4.
- ¹⁴⁸ Howell CJ, Chalmers I. A review of prospectively controlled comparisons of epidural with non-epidural forms of pain relief during labour. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1992; 1:93-110.
- ¹⁴⁹ Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art No.: CD001928.
- ¹⁵⁰ Horn J, de Haan RJ, Vermeulen RD, Luiten PGM, *et al.* Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001; 32:2433-8.
- ¹⁵¹ Fergusson D, Glass KC, Hutton B, *et al.* Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: using clinical equipoise to stop the bleeding. *Clinical Trials* 2005; 2:218-32.
- ¹⁵² Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000; 355:2037-40.

-
- ¹⁵³ Cream J, Cayton H. New drugs for Alzheimer's disease – a consumer perspective. *CPD Bulletin Old Age Psychiatry* 2001; 2:80-2.
- ¹⁵⁴ Cohen CI, D'Onofrio A, Larkin L, *et al.* A comparison of consumer and provider preferences for research on homeless veterans. *Community Mental Health Journal* 1999; 35:273-9.
- ¹⁵⁵ Griffiths KM, Jorm AF, Christensen H, *et al.* Research priorities in mental health, Part 2: an evaluation of the current research effort against stakeholders' priorities. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2002; 36:327-39.
- ¹⁵⁶ Oliver S, Gray J. *A bibliography of research reports about patients', clinicians' and researchers' priorities for new research.* London: James Lind Alliance, December, 2006.
- ¹⁵⁷ Chalmers I. Current controlled trials: an opportunity to help improve the quality of clinical research. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2000; 1:3-8. Available from: <http://cvm.controlled-trials.com/content/1/1/3>.
- ¹⁵⁸ Editorial. Safeguarding participants in controlled trials. *Lancet* 2000; 355:1455-63.
- ¹⁵⁹ Fugh-Berman A. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold "HRT". *PLoS Medicine* 2010;7(9). e10000335.
- ¹⁶⁰ Heimans L, van Hylckama V, Dekker FW. Are claims of advertisements in medical journals supported by RCTs? *Netherlands Journal of Medicine* 2010; 68:46-9.
- ¹⁶¹ Lexchin J, Bero LA, Djulbeovic B, *et al.* Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326:1167-76.
- ¹⁶² Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. *Lancet* 2000; 355:1574.
- ¹⁶³ Angell M. Is academic medicine for sale? *New England Journal of Medicine* 2000; 342:1516-8.
- ¹⁶⁴ Grant J, Green L, Mason B. From bench to bedside: Comroe and Dripps revisited. HERG Research Report No. 30. Uxbridge, Middlesex: Brunel University Health Economics Research Group, 2003.
- ¹⁶⁵ Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, *et al.* Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ* 2004; 328:514-7.
- ¹⁶⁶ Weatherall D. The quiet art revisited. *Lancet* 2011; 377:1912-13.
- ¹⁶⁷ Pirmohamed M. Cited in Mayor S. Fitting the drug to the patient. *BMJ* 2007; 334:452-3.
- ¹⁶⁸ Editorial. The human genome at ten. *Nature* 2010; 464:649-50.
- ¹⁶⁹ Mackillop WJ, Palmer MJ, O'Sullivan B, *et al.* Clinical trials in cancer: the role of surrogate patients in defining what constitutes an ethically acceptable clinical experiment. *British Journal of Cancer* 1989; 59:388-95.

¹⁷⁰ The Psoriasis Association: www.psoriasis-association.org.uk

¹⁷¹ National Psoriasis Association. Statistics about psoriasis: www.psoriasis.org/netcommunity/learn_statistics.

¹⁷² Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. In: Rawlins M, Littlejohns P, ed. *Delivering quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp.53-6.

Capítulo 11

Fazer com que a pesquisa certa se realize é responsabilidade de todos

Nos capítulos precedentes mostramos quanto tempo, dinheiro e esforço podem ser desperdiçados na realização de pesquisa má ou desnecessária sobre os efeitos dos tratamentos, pesquisa essa que não responde e jamais responderá, às perguntas que são importantes para os pacientes. Esperamos ter convencido você de que melhores testes de tratamentos devem, no futuro, partir de parcerias produtivas entre pacientes, clínicos, o público e pesquisadores.

Como os pacientes e o público podem ajudar a melhorar a pesquisa?

O mundo anteriormente fechado da medicina está abrindo suas portas cada vez mais para admitir ideias frescas e pessoas que antes eram meros "observadores". Além disso, o paternalismo está diminuindo progressivamente. Como consequência, os pacientes e o público estão contribuindo cada vez mais na realização da pesquisa em saúde: tanto para o que é pesquisado como para como os estudos são realizados.¹⁷³ Por todo o mundo, há um apoio crescente para a colaboração com os pacientes como parceiros no processo de pesquisa e existe agora orientação útil e disponível para os profissionais que desejam envolver os pacientes e o público".¹⁷⁴¹⁷⁵¹⁷⁶

Os pacientes têm experiência que podem melhorar as deliberações e fornecer conhecimentos. O seu conhecimento em primeira mão pode elucidar de maneira valiosa sobre a forma como as pessoas reagem à doença e como isso afeta a escolha de tratamentos. O acúmulo de evidências de pesquisas,¹⁷⁷ as revisões sistemáticas de pesquisas,¹⁷³ os artigos de experimentos individuais,¹⁷⁸ e as avaliações de impacto¹⁷⁹ mostram que esse envolvimento dos pacientes e do público pode contribuir para melhorar os testes dos tratamentos.

A ESCOLHA DOS PACIENTES: DAVID E GOLIAS

"Quem tem o poder de verificar se as perguntas de pesquisa realmente abordam as necessidades maiores dos pacientes em todo o seu sofrimento e diversidade? Por que não estão sendo feitas as perguntas mais relevantes? Quem está atualmente definindo as perguntas? Quem deveria ser? Quem deve dirigir esta atribuição de prioridades? Os pacientes são mais capazes de identificar os tópicos de saúde mais relevantes para eles e para informar o seu conforto, cuidados e qualidade de vida, bem como a sua quantidade. Os pacientes são o David, tendo que carregar seus estilingues contra os Golias das empresas farmacêuticas que precisam de

evidência para comercializar produtos e ter lucro, e os pesquisadores que são motivados pela curiosidade, a necessidade de garantir o dinheiro para pesquisa, aprovação profissional e desenvolvimento da carreira. Lucro, dúvidas científicas, dinheiro doado e estudos sobre pesquisa são somente aceitáveis se a motivação central for o bem dos pacientes. Os pacientes e as organizações independentes que defendem a pesquisa de boa qualidade devem preparar seus estilingues, escolher cuidadosamente a pedra, apontar e conquistar".

Refractor. Patients' choice: David and Goliath. *Lancet* 2001; 358:768.

Entre várias iniciativas, a *Cochrane Collaboration* (www.cochrane.org), uma rede internacional de pessoas que revisam sistematicamente, a melhor evidência disponível sobre tratamentos, abraçou a causa dos pacientes desde o começo em 1993. A *James Lind Alliance* (www.lindalliance.org), estabelecida em 2004, junta pacientes, cuidadores e clínicos para identificar e atribuir prioridades às perguntas não respondidas sobre os efeitos dos tratamentos, quais concordam serem os mais importantes. Esta informação sobre as incertezas dos tratamentos ajuda a garantir que aqueles que financiam a pesquisa sobre saúde sabem o que é mais importante para os pacientes e clínicos.¹⁸⁰ No começo de 2008, a Comissão Europeia financiou um projeto para promover o papel das organizações de pacientes em estudos clínicos com o objetivo de entender a experiência dos países europeus através de workshops, relatórios e outros intercâmbios.¹⁸¹ Em outros países, também existe uma representação ativa do público nas atividades de pesquisa no geral.

UMA PARCERIA CHAVE

"A pesquisa do NHS (sistema de saúde britânico) focada nas pessoas simplesmente não pode ser realizada sem o envolvimento dos pacientes e do público.

Por mais complicada que seja a pesquisa, ou por mais brilhante que seja o pesquisador, os pacientes e o público oferecem sempre conhecimentos exclusivos e inestimáveis. As recomendações deles quando planejam, implementam e avaliam a pesquisa invariavelmente tornam os estudos mais eficazes, mais confiáveis e, muitas vezes, mais econômicos também".

Professor Dame Sally Davies. Foreword to Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research*. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Disponível a partir de: www.invo.org.uk.

Os papéis estão constantemente a evoluindo¹⁸² de vários modos, permitindo que os pacientes e o público trabalhem em conjunto com os profissionais de saúde, e os novos métodos de fazer isso estão sendo desenvolvidos (ver abaixo *Conectando pacientes e pesquisadores*, e o Capítulo 13, ponto 2, *Planejar e conduzir pesquisas adequadamente*).¹⁸³ Isto acontece em todo o espectro das atividades de pesquisa:

- Formulação de perguntas a serem abordadas.
- Conceptualização de projetos, incluindo a seleção dos resultados que são importantes.
- Gestão de projetos
- Desenvolvimento de folhetos informativos para os pacientes.
- Análise e interpretação dos resultados, e
- Disseminação e implementação das conclusões para informar as escolhas de tratamento.

Envolvimento dos pacientes na pesquisa

Como surgiu este envolvimento dos pacientes na pesquisa? No Capítulo 3 mostramos, por exemplo, como os excessos de tratamento impostos antigamente às mulheres com câncer de mama conduziram a desafios e mudanças, devido à nova geração de pesquisadores clínicos e depois aos pacientes. Os clínicos e os pacientes colaboraram de modo a garantir que a evidência da pesquisa atendia os rigorosos padrões científicos e às necessidades das mulheres. Quando as mulheres desafiaram a prática da mastectomia radical, elas indicaram que estavam preocupadas com outras coisas além da erradicação do câncer: elas exigiram poder de decisão na tática empregada para identificar os modos eficazes de lidar com a doença.

Para os pacientes e público em geral que queiram estar envolvidos completamente como co-pesquisadores, existem vários caminhos possíveis. Por exemplo, podem envolver-se individualmente ou como membros de um grupo de apoio à saúde/doença, ou podem participar de uma atividade de grupo, como um grupo de discussão. Independentemente do mecanismo do seu envolvimento, será seguramente de grande ajuda e familiarização com os elementos básicos das metodologias da pesquisa para que possam dar sua contribuição com confiança, e de modo eficaz, em parceria com os profissionais da saúde. Para isso eles precisam de informação de boa qualidade e de treinamento relevante para o seu papel. Vamos explicar no Capítulo 12 por que o

modo de apresentação da informação, particularmente em relação à estatística, é tão importante para a compreensão apropriada. Existem também modos muito menos proeminentes em que os pacientes e o público podem contribuir para os esforços da pesquisa, especialmente se pudermos desenvolver uma cultura de colaboração que aceita visões e observações da perspectiva de um paciente.

Os pacientes-pesquisadores ativos atualmente podem recordar com gratidão a atividade pioneira dos primeiros "pacientes" que perceberam que deviam fazer-se ouvir e desafiar o *status quo* e que para fazê-lo eles precisariam de informação correta. Por exemplo, nos EUA, no início da década de 1970, um pequeno grupo de pacientes com câncer de mama, liderado por Rose Kushner, começou a educar-se para poder tornar-se eficaz. Depois, começaram a educar outras pessoas. Kushner era uma paciente com câncer de mama e uma escritora *freelance*, que desafiou o autoritarismo da relação médico-paciente e a necessidade de cirurgia radical no início da década de 1970.¹⁸⁴ Ela escreveu um livro sobre a sua cuidadosa revisão das evidências sobre a eficácia da mastectomia radical. No final da década, a sua influência e aceitabilidade eram tais que ela trabalhou com o Instituto nacional de câncer dos EUA revisando propostas para novas pesquisas.¹⁸⁵ Da mesma forma, no Reino Unido, a ausência de informação levou as mulheres a agir. Por exemplo, Betty Westgate fundou a *Mastectomy Association* na década de 1970, e na década de 1980 Vicky Clement-Jones fundou a instituição beneficente do Cancer BACUP (agora parte do *Macmillan Cancer Support*).

As pessoas com HIV/AIDS nos EUA, no final da década de 1980, tinham um conhecimento excepcional sobre a sua doença. Elas eram politicamente motivadas a defender os seus interesses contra a elite governante, abrindo caminho para os pacientes participarem no processo de concepção de estudos. Este envolvimento conduziu, em última análise, a uma escolha das opções de tratamento sendo oferecidas aos pacientes nos estudos e nos planos flexíveis para encorajar a participação. No início da década de 1990, este exemplo foi seguido no Reino Unido quando um grupo de pacientes com AIDS foi envolvido em estudos no *Chelsea and Westminster Hospital*, em Londres: os pacientes ajudaram a conceber os estudos.¹⁸⁶

PESSOAS LEIGAS AJUDAM A REPENSAR A AIDS

"As lutas pela credibilidade na arena da AIDS têm sido multilaterais: têm envolvido uma gama ampla e não comum de jogadores. E as intervenções das pessoas leigas na proclamação e avaliação das afirmações científicas ajudaram a formar o que se acredita ser conhecido sobre a AIDS - tal como tornaram problemático compreender quem é a "pessoa leiga" e quem é o "especialista". O que está em jogo, em todos os momentos, tem sido se as afirmações de

conhecimento específico ou os porta-vozes são confiáveis. Porém, mais profundamente, os riscos envolveram os vários mecanismos para a avaliação da credibilidade: como são as afirmações científicas determinadas e quem decide isso? [Como este estudo mostra,] os debates dentro da ciência são simultaneamente debates sobre ciência e o modo como ela deve ser feita – ou quem deveria estar fazendo".

Epstein S. *Impure science: AIDS, activism and the politics of knowledge*. London: University of California Press, 1996.

Estes ativistas da AIDS surpreenderam os pesquisadores: o que alguns pesquisadores viam como caos causado pelos grupos de pacientes organizados foi, de fato, um desafio legítimo à interpretação da incerteza feita pelos pesquisadores. Até então, a abordagem dos pesquisadores havia ignorado os resultados preferidos pelos pacientes. Por outro lado, os pacientes começaram a avaliar os perigos de fazer juízos de valor rápidos sobre os efeitos de novos medicamentos e de exigir o lançamento de um novo medicamento "promissor" para a AIDS antes de ele ter sido avaliado rigorosamente. Os pesquisadores podem ter advertido que o "lançamento compassivo" de novos medicamentos desse modo somente havia prolongado a agonia da incerteza para os pacientes atuais e futuros. Contudo, os pacientes reagiram dizendo que isso apressou, no fundo, a compreensão dos pacientes e dos pesquisadores sobre a necessidade de avaliações não apressadas e controladas dos tratamentos, projetadas conjuntamente e considerando as necessidades de ambas as partes.¹⁸⁷

Na década de 1990, um ensaio clínico relacionado à AIDS ilustrou claramente a importância do envolvimento dos pacientes na pesquisa. Isto aconteceu numa altura em que o medicamento Zidovudina tinha sido recentemente introduzido para o tratamento da AIDS. Nos pacientes com doença avançada existia boa evidência de um efeito benéfico. A próxima pergunta óbvia era se o uso de Zidovudina mais cedo no curso da infecção poderia retardar a progressão da doença e aumentar mais a sobrevivência. Então, foram iniciados estudos nos EUA e na Europa para testar esta possibilidade. O estudo dos EUA foi interrompido imediatamente quando um efeito benéfico possível, embora ainda incerto, foi descoberto. Com a participação ativa e o acordo dos representantes dos pacientes, e apesar dos resultados nos EUA, o experimento europeu continuou até estabelecer-se um ponto final claro. As conclusões foram muito diferentes: a Zidovudina usada no início do curso da infecção não parecia conferir qualquer benefício. Os únicos efeitos evidentes do medicamento nestas circunstâncias eram os seus efeitos colaterais indesejados.¹⁸⁸

Como os pacientes podem colocar em risco os testes imparciais de tratamentos

Envolver os pacientes na pesquisa nem sempre é útil para a promoção dos testes imparciais de tratamentos. Uma pesquisa com pesquisadores em 2001 revelou algumas experiências muito positivas resultada do envolvimento dos pacientes nos estudos clínicos, mas também revelou problemas bem reais. Estes ocorreram principalmente devido à falta de experiência de todos com relação a este tipo de colaboração. Primeiro, havia muitas vezes atrasos substanciais para dar início à pesquisa. Havia também preocupações sobre os interesses contraditórios e a "representatividade" de alguns pacientes que ainda não tinham se apercebido da necessidade de evitar trazer somente seus próprios interesses para as reuniões de gestão dos experimentos.¹⁷⁷

Muitos destes problemas pareciam surgir da compreensível falta de conhecimento dos pacientes sobre como a pesquisa é feita e financiada. Circunstâncias de desespero, por vezes, provocaram esforços desesperados para acessar tratamentos que não foram adequadamente avaliados, o que podem ser mais prejudicial do que benéfico, até mesmo para pacientes que estão morrendo. Já referimos o modo como a ação por parte dos pacientes e dos seus defensores a favor do lançamento "compassivo" de medicamentos novos e "promissores" para o tratamento da AIDS teve o seu lado negativo: isto adiou a identificação de tratamentos dirigidos a resultados que eram importantes para os pacientes. Mais recentemente, a defesa contraproducente e mal informada de parte de indivíduos e grupos de pacientes, afetou a prescrição de medicamentos para a esclerose múltipla e para o câncer de mama.

No meio da década de 1990, foram introduzidos interferons para tratar pacientes com a forma reincidente-remitente da esclerose múltipla com base na evidência escassa de benefício. Muito rapidamente, os pacientes com todas as formas de esclerose múltipla clamaram por esses medicamentos caros e os serviços de saúde concordaram em financiar a sua utilização. Os interferons tornaram-se um tratamento padrão aceito para esta doença incapacitante. Como consequência, nunca saberemos como administrar interferons adequadamente na esclerose múltipla porque a pesquisa nunca foi realizada e agora é muito tarde para andar para trás no tempo. Contudo, com o passar do tempo uma coisa se tornou plenamente evidente: os interferons têm efeitos colaterais desagradáveis, como sintomas "parecidos com a gripe".

O Herceptin (Trastuzumab), como explicamos no Capítulo 1, não é eficaz para todas as mulheres com câncer de mama. A sua eficácia depende primeiramente de uma formação genética particular do tumor, que está presente em somente 1 de cada 5 mulheres com câncer de mama. Além disso, o medicamento tem efeitos colaterais potencialmente graves no coração. No entanto, a defesa dos pacientes, alimentando o furor da mídia, levou os políticos pela corrente da opinião pública: o uso de Herceptin foi oficialmente apoiado sem considerar a evidência existente

ou o reconhecimento de que mais evidência confiável era necessária ao balanço dos benefícios e prejuízos.

PODER DA INSISTÊNCIA E NOVAS DROGAS

"Os medicamentos são por natureza produtos incompletos, porque ainda não [sic] há informações completas disponíveis sobre a sua segurança, eficácia e impacto nos custos.

Vale a pena frisar que o apoio entusiasta do que é "novo" não é exclusivo dos jornais e pode, muitas vezes, ser visto facilmente em outros pontos da mídia e nas comunidades médica e científica.

O "Poder de insistência" é um conceito normalmente associado à publicidade direcionada a crianças. A pergunta a ser feita neste contexto é: estamos testemunhando o poder de insistência dos pacientes ou publicidade quase direta aos consumidores, em que a conscientização é despertada para novos produtos e os pacientes, instituições beneficentes e, até mesmo os clínicos exigem por isso que estes produtos sejam disponibilizados? Se for esse o caso, precisamos saber mais sobre quem está conduzindo este tipo de marketing, qual o seu impacto real nos comportamentos de clínicos e consumidores e se ele é permitido no âmbito do código de prática regulatório existente".

[Wilson PM, Booth AM, Eastwood A. Deconstructing media coverage of trastuzumab \(Herceptin\): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32](#)

Organizações de pacientes: vozes independentes ou não?

Existe outro conflito de interesses menos conhecido na relação entre organizações de pacientes e a indústria farmacêutica. Grande parte das organizações de pacientes tem pouco dinheiro, depende de voluntários e obtém muito pouco financiamento independente. Financiamento de projetos conjuntos com empresas farmacêuticas podem ajudá-las a crescer e a ser mais influentes, embora também possam distorcer e representar de forma inadequada a agenda dos pacientes, incluindo as suas agendas de pesquisa. A escala deste problema é difícil de medir, mas um inquérito realizado para avaliar o nível de patrocínio corporativo das organizações de pacientes e de consumidores que trabalham com a Agência europeia de medicamentos revelou um conhecimento importante. Esta Agência coordena a avaliação e monitoramento de novos medicamentos por toda a Europa e, para seu mérito, envolveu

ativamente os grupos de pacientes e de consumidores nas suas atividades regulatórias. Contudo, quando 23 desses grupos participaram numa pesquisa entre 2006 e 2008, foi demonstrado que 15 recebiam financiamento parcial ou significativo de fabricantes de medicamentos ou de associações da indústria farmacêutica. Além disso, menos da metade dos grupos identificaram com precisão perante a agência a fonte ou o montante de financiamento que recebiam.¹⁸⁹

Em alguns casos, as organizações de pacientes foram formadas pelas empresas de medicamentos para agirem a favor dos seus produtos. Por exemplo, uma das empresas que produz o interferon formou um novo grupo de pacientes "*Action for Access*" (Ações de acesso) tentando fazer com que o Serviço nacional de saúde britânico fornecesse interferons para a esclerose múltipla (ver acima).^{190,191} A mensagem que grupos de pacientes receberam de toda esta publicidade foi que os interferons eram eficazes, mas muito caros, quando a verdadeira questão era saber se os medicamentos tinham algum efeito útil.

ENVOLVIMENTO DOS CIDADÃOS PARA MELHORAR A SAÚDE

"O conflito de interesses entre os grupos de defesa, aqueles que vendem os tratamentos e aqueles que os prescrevem cria um coquetel de influências potente, quase sempre empurrando os formuladores de políticas em uma direção: mais testes, mais procedimentos, mais camas, mais pílulas...

Como alguém que escreve sobre isso há mais de uma década, tenho a impressão de que o que falta muitas vezes no debate é uma voz genuína que represente o interesse do público. Os grupos de defesa patrocinados são rápidos em celebrar um novo tratamento ou tecnologia, mas são lentos quando se trata de criticar publicamente a sua eficácia limitada, custo excessivo ou perigo evidente. E, como muitos jornalistas, os políticos tendem a ser intimidados desnecessariamente por profissionais de saúde *seniors* e defensores convictos, que muitas vezes emprestam a sua credibilidade a campanhas de marketing que ampliam as definições da doença e promovem as soluções mais caras.

A emergência de novos grupos de defesa de cidadãos dentro da saúde, bem capacitados no modo como a evidência científica pode ser usada para o bem e para o mal, pode produzir um debate mais informado sobre as prioridades das despesas. Esses grupos de cidadãos poderiam expor rotineiramente o marketing enganador na mídia e oferecer ao público e aos formuladores de políticas avaliações realistas e sofisticadas dos riscos, benefícios e custos de uma gama muito mais abrangente de estratégias de saúde".

[Moynihan R. Power to the people. *BMJ* 2011; 342:d2002.](#)

Conexão entre pacientes e pesquisadores

Chamamos a atenção acima para problemas que podem resultar do envolvimento de pacientes nos testes de tratamentos e as formas através das quais eles podem involuntariamente colocar em risco os testes imparciais. Como na maioria das coisas, as boas intenções não garantem que seja feito mais bem do que mal. No entanto, existem exemplos evidentes dos benefícios do trabalho conjunto de pesquisadores e pacientes com vista a melhorar a relevância e concepção da pesquisa. Como consequência, muitos pesquisadores procuram ativamente pacientes com quem possam colaborar.

Em um exemplo do valor do trabalho preparatório colaborativo, pesquisadores exploraram com os pacientes e potenciais pacientes algumas das questões difíceis que envolvem os testes de tratamentos administrados em uma situação de emergência. Visando terapias para o AVC agudo bem sucedidas elas precisam ser iniciadas logo que possível após a ocorrência do AVC. Como eles não tinham certeza de qual a melhor forma de proceder, os pesquisadores pediram aos pacientes e cuidadores para ajudá-los. Eles convocaram uma reunião de exploração com um grupo de pacientes e profissionais da saúde e conduziram discussões de grupo envolvendo pessoas mais velhas. Como consequência, os planos para o experimento foram clarificados e os pacientes ajudaram os pesquisadores a traçar e a revisar os folhetos informativos sobre o experimento.¹⁹²

Esta pesquisa preliminar exaustiva permitiu a elaboração de planos para um estudo randomizado, que foram apoiados rapidamente pelo comitê de ética em pesquisa. Os participantes dos grupos de discussão reconheceram os dilemas éticos das tentativas de obter consentimento livre e esclarecido de pessoas com uma doença grave que pode tê-las deixado bem confusas ou incapazes de se comunicar, mesmo estando conscientes. Eles conseguiram sugerir soluções que conduziram à projeção de um experimento aceitável para todas as partes e a melhorias substanciais nos folhetos informativos.

Os cientistas sociais estão se envolvendo cada vez mais como membros de equipes de pesquisa para explorar formalmente os aspectos delicados da doença com os pacientes e assim poderem melhorar o modo como os experimentos são realizados. Em um estudo clínico em homens com câncer de próstata, os pesquisadores queriam comparar três tratamentos bem diferentes: cirurgia, radioterapia ou "espera vigilante". Isso apresentava dificuldades para os clínicos que ofereciam o experimento e para os pacientes que estavam tentando decidir participar ou não. Como os clínicos não gostavam de descrever a opção de espera vigilante, deixavam-na por último, e descreviam esta opção com muito pouca confiança porque eles pensavam erradamente que os homens solicitados para participar do experimento podiam achá-la

inaceitável. Os cientistas sociais foram solicitados a estudar a questão da aceitabilidade de modo a ajudar a determinar se o experimento era realmente viável.

Os resultados dos cientistas sociais foram uma revelação.¹⁹³ Eles demonstraram que um experimento oferecendo "espera vigilante" como terceira opção seria aceitável se descrita como "monitoramento ativo", se o médico não adiasse até o último minuto para explicá-la ao convidar o paciente, e se os médicos fossem cuidadosos ao ponto de descrever o monitoramento ativo em termos que os homens pudessem entender.

A pesquisa, transpondo a conexão entre médicos e pacientes, havia identificado os problemas particulares que estavam apresentando dificuldades para ambas as partes e que podiam ser facilmente remediadas com uma melhor apresentação das opções de tratamento. Um dos resultados foi que a taxa de aceitação dos homens convidados para participar do experimento aumentou com o tempo, de quatro aceitações em dez para sete em dez. Este recrutamento mais rápido significou que o efeito de todos esses tratamentos para homens com câncer de próstata se tornaria visível mais cedo do que teria acontecido se o trabalho preparatório não tivesse sido realizado. E, porque o câncer de próstata é uma doença comum, muitos homens se beneficiarão no futuro, mais cedo do que antes.

O trabalho em colaboração indica boas coisas para o futuro

Existem muitas maneiras através das quais os pacientes e o público podem envolver-se nos testes de tratamentos (recorremos à James Lind Alliance acima). Como já descrevemos, eles podem ser os primeiros propulsores, aqueles que identificam as lacunas na compreensão e a necessidade de encontrar novas formas de fazer as coisas. O seu contributo pode ser facilitado pelos pesquisadores; eles podem envolver-se em algumas fases do trabalho, mas não em outras; eles podem envolver-se a partir do momento da identificação de uma incerteza específica que precisa ser abordada até à disseminação, implementação e à inclusão das conclusões do projeto em uma revisão sistemática atualizada e eles podem envolver-se de formas diferentes dentro de um projeto. Algumas vezes, eles próprios iniciam o trabalho. Não existe uma regra rígida e rápida: a adequabilidade de estratégias e abordagens diferentes em um estudo particular irá ditar as estratégias escolhidas. Como a pesquisa do câncer de próstata localizado descrito acima ilustra, os métodos estão sempre evoluindo - mesmo no decorrer de um projeto.

Quando os pacientes e os pesquisadores trabalham juntos, eles formam uma combinação poderosa para reduzir as incertezas quanto aos tratamentos para benefício de todos. A existência de vários métodos que permitem este trabalho conjunto, adaptados a estudos individuais da

forma adequada, tendo a adesão e apoio de organizações de pesquisa nacionais, indicam coisas boas para o futuro.

PONTOS PRINCIPAIS

- Pacientes e pesquisadores trabalhando juntos podem ajudar a identificar e a reduzir as incertezas quanto aos tratamentos.
- A contribuição dos pacientes pode conduzir a uma pesquisa melhor.
- Por vezes, os pacientes podem inadvertidamente colocar em risco os testes imparciais de tratamentos.
- As relações entre organizações de pacientes e a indústria farmacêutica podem resultar em informação distorcida sobre os efeitos dos tratamentos.
- Para contribuir eficazmente, os pacientes precisam ter melhores conhecimentos gerais sobre a pesquisa e acesso mais rápido à informação imparcial.
- Não existe uma "forma certa" para alcançar a participação colaborativa na pesquisa.
- A participação dos pacientes deve ser adequada ao propósito específico da pesquisa.
- Os métodos de envolvimento dos pacientes estão em constante evolução.

Referências

Capítulo 11. Fazer com que a pesquisa certa se realize é responsabilidade de todos

¹⁷³ Oliver S, Clarke-Jones L, Rees R, *et al.* Involving consumers in research and development agenda setting for the NHS: developing an evidence-based approach. *Health Technology Assessment Report* 2004; 8(15).

¹⁷⁴ NIHR Guy's and St. Thomas' and King's College London's Biomedical Research Centre. *Involving users in the research process: a 'how to' guide for researchers*. Version 1, April 2010. Disponível a partir de: www.biomedicalresearchcentre.org.

¹⁷⁵ Cartwright J, Crowe S. *Patient and public involvement toolkit*. London: Wiley-Blackwell and BMJI Books, 2011.

¹⁷⁶ European Science Foundation/EMRC. *Implementation of medical research in clinical practice – a growing challenge*. Strasbourg: ESF, 2011.

¹⁷⁷ Hanley B, Truesdale A, King A, *et al.* Involving consumers in designing, conducting, and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *BMJ* 2001; 322:519-23.

¹⁷⁸ Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325:415-7.

-
- ¹⁷⁹ Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research*. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Disponível a partir de: www.invo.org.uk.
- ¹⁸⁰ Petit-Zeman S, Firkins L, Scadding JW. The James Lind Alliance: tackling research mismatches. *Lancet* 2010; 376:667-9.
- ¹⁸¹ Patient Partner Project. An EU programme 'Identifying the needs for patients partnering in clinical research': www.patientpartner-europe.eu.
- ¹⁸² Thornton H, Edwards A, Elwyn G. Evolving the multiple roles of 'patients' in health-care research: reflections after involvement in a trial of shared decision-making. *Health Expectations* 2003; 6:189-97.
- ¹⁸³ Dixon-Woods M, Agarwal S, Young B *et al*. Integrative approaches to qualitative and quantitative evidence. NHS Health Development Agency, 2004.
- ¹⁸⁴ Kushner R. *Breast cancer: a personal history and an investigative report*. New York: Harcourt Brace Jovanovitch, 1975.
- ¹⁸⁵ Lerner BH. *The breast cancer wars: hope, fear, and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. New York: Oxford University Press, 2003.
- ¹⁸⁶ Institute of Medical Ethics Working Party on the ethical implications of AIDS: AIDS, ethics, and clinical trials. *BMJ* 1992; 305:699-701.
- ¹⁸⁷ Thornton H. The patient's role in research. [Paper given at *The Lancet* 'Challenge of Breast Cancer' Conference, Brugge, April 1994.] In: Health Committee Third Report. *Breast cancer services. Volume II. Minutes of evidence and appendices*. London: HMSO, July 1995, 112-4.
- ¹⁸⁸ Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994; 343:871-81.
- ¹⁸⁹ Perehudoff K, Alves TL. *Patient and consumer organisations at the European Medicines Agency: financial disclosure and transparency*. Amsterdam: Health Action International, 2010. Available from www.haieurope.org.
- ¹⁹⁰ Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organisations. *BMJ* 2003; 326:1208-10.
- ¹⁹¹ Consumers' Association. Who's injecting the cash? *Which?* 2003, April, pp.24-25.
- ¹⁹² Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325:415-7.
- ¹⁹³ Donovan J, Mills N, Smith M, *et al* for the ProtecT Study Group. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002; 325:766-70.

Capítulo 12

Então o que torna à saúde melhor?

Nos capítulos precedentes descrevemos juntos vários exemplos para ilustrar o motivo pelo qual os tratamentos podem, e devem, basear-se em pesquisa sólida projetada para responder perguntas que são importantes para os pacientes. Quer sejamos membros do público geral, pacientes ou profissionais de saúde, os efeitos dos tratamentos tocam as vidas de todos nós de uma forma ou de outra. Evidência robusta de testes imparciais de tratamentos é realmente importante.

Neste capítulo veremos como essa evidência pode moldar a prática da saúde, de modo que as decisões sobre os tratamentos dos indivíduos possam ser alcançadas juntamente com os clínicos e os pacientes. Boas decisões devem ser informadas por boa evidência, que relata as prováveis consequências das diferentes opções de tratamento. Contudo, o significado e o valor dessas consequências serão diferentes, pois os indivíduos são diferentes. Então, usando a mesma evidência, um indivíduo pode tomar uma decisão diferente de outro. Por exemplo, um dedo funcionando perfeitamente pode ter muito mais importância para um músico profissional, um bom olfato para um cozinheiro e uma boa visão para um fotógrafo do que para outras pessoas. Eles podem por isso estar preparados para fazer grandes sacrifícios ou correr grandes riscos para alcançar o resultado que consideram importante. A ligação entre a evidência e as decisões são complexas, por isso a maior parte deste capítulo aborda algumas das perguntas comuns sobre esta questão.

Contudo, antes disso, consideramos a "tomada de decisão compartilhada" mais de perto e ilustramos qual a sua aparência na prática. As decisões compartilhadas desse modo dirigem metade do percurso entre o paternalismo profissional e o abandono dos pacientes para tomarem as suas próprias decisões. Os pacientes queixam-se com regularidade sobre a falta de informação embora, muito naturalmente, tenham expectativas diferentes da responsabilidade que eles querem aceitar".^{194 195}

Alguns pacientes preferem não ter informações detalhadas sobre a sua doença e opções de tratamento e deixam esses assuntos inteiramente nas mãos dos seus profissionais, muitos deles. Para aqueles que gostariam de mais informações, deveria haver um acesso rápido a material bem redigido e a profissionais de saúde formados que pudessem aconselhar como e onde esses pacientes podem acessar tudo isso em um formato mais conveniente para eles.

TOMADA DE DECISÃO COMPARTILHADA

"A tomada de decisão compartilhada é definida como "o processo de envolver pacientes nas decisões clínicas". O etos [da tomada de decisão compartilhada] é aquele em que os profissionais têm o dever de trabalhar para definir problemas com clareza e abertura suficiente de modo que os pacientes possam compreender as incertezas que rodeiam a maioria das decisões na medicina e, por isso, reconhecem que as escolhas têm de ser feitas entre opções concorrentes. A *expertise* do clínico se baseia em diagnosticar e identificar as opções de tratamento de acordo com as prioridades clínicas; a função do paciente é identificar e comunicar os seus valores informados e prioridades pessoais, como moldados pelas suas circunstâncias sociais".

Thornton H. Evidence-based healthcare. What roles for patients? In: Edwards A, Elwyn G, eds. *Shared decision-making in health care. Achieving evidence-based patient choice. Second edition*. Oxford: Oxford University Press, 2009, p.39.

O que constitui uma "consulta ideal" pode diferir amplamente de uma pessoa para outra. Algumas pessoas contentam-se em adotar uma função dependente, enquanto outras preferem adotar um perfil de liderança. Uma função mais participativa para chegar a uma decisão, com o incentivo do médico, pode ser a abordagem mais compensadora e pode tornar-se a opção preferida depois de o paciente experimentar como isso funciona. Uma simples pergunta de um paciente pode começar o diálogo, como ilustramos abaixo. De modo importante, os pacientes podem ser levados a sentir-se envolvidos nos seus cuidados quando são tratados como parceiros iguais, não importando o nível de envolvimento.

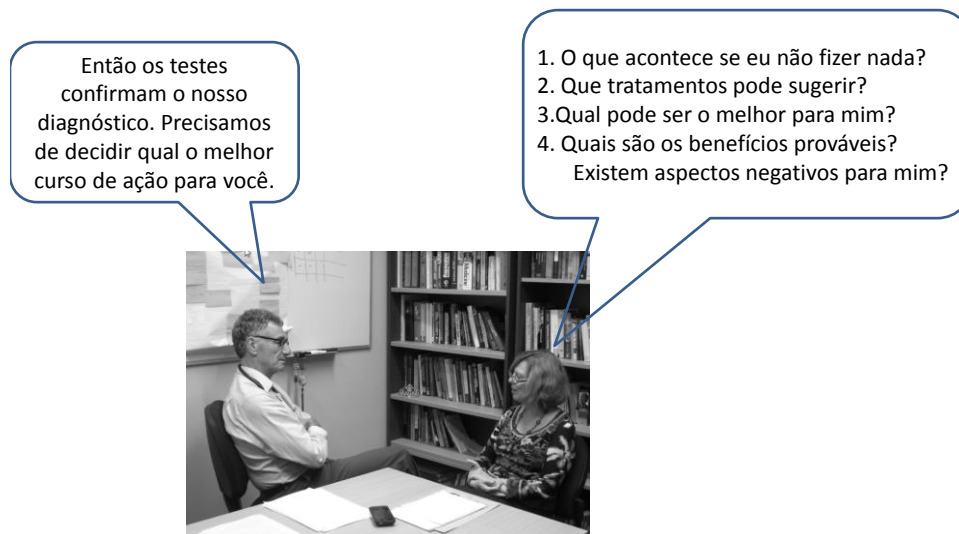


Figura: Diálogo entre médico e paciente e algumas perguntas a serem feitas.

O que podem as ideias neste livro parecer para você?

Embora não existam duas consultas idênticas, os princípios de orientação para saber como chegar à melhor decisão possível, como descrito neste livro, são os mesmos. A meta é que o paciente e o profissional de saúde deixem a consulta sentindo-se satisfeitos porque resolveram as coisas juntos à luz da melhor evidência relevante disponível. Os pacientes consultam os médicos com uma ampla gama de problemas de saúde: alguns de curto prazo, alguns de longo prazo, alguns que colocam a vida em risco e outros apenas "preocupantes". As suas circunstâncias pessoais serão infinitamente variáveis, mas eles terão perguntas com necessidade de resposta para que possam decidir o que fazer.

Para ilustrar isto, começamos com uma consulta entre paciente e médico com respeito a um problema comum: osteoartrite (artrite por "uso e desgaste") dos joelhos. Continuamos depois abordando algumas perguntas fundamentais sobre como usar a evidência de pesquisas para informar a prática – perguntas que os pacientes com uma ampla variedade de condições podem querer ver respondidas quando consultam um profissional de saúde, e aquelas que os leitores deste livro podem colocar após a leitura dos capítulos anteriores.

Tomada de decisão compartilhada: uma consulta para uma condição comum

Médico: Bom, você tem osteoartrite moderada nos joelhos, o que é comum conforme as pessoas ficam mais velhas. Muitas vezes é referida como "artrite por uso e desgaste". O curso habitual é que a condição oscile, melhore ou piore, mas com uma progressão lenta ao longo dos anos ou décadas. Como isso está atualmente preocupando você?

Paciente: Bom, se faço muito esforço, sinto muita dor nos joelhos e posso ficar assim durante horas e dificilmente consigo dormir. Recentemente, a dor piorou e comecei a ficar preocupado quanto à possibilidade de precisar de uma substituição do joelho.

Médico: A substituição do joelho é certamente uma opção, mas normalmente reservamos isso para quando as medidas mais simples falharem.

Paciente: Então, o que mais você pode sugerir?

Médico: Bom, simples analgésicos ou medicamentos anti-inflamatórios podem ajudar a gerenciar a dor. Além dos medicamentos, há alguns exercícios especiais para fortalecer os músculos ao redor do joelho que podem ajudar a manter a função e a diminuir a dor. Gostaria de saber mais sobre eles?

Paciente: O meu estômago não tolera esses medicamentos, por isso gostaria de escutar mais sobre os exercícios.

Médico: Muito bem. Vou dar para você um folheto que explica alguns exercícios e também vou recomendar uma consulta com o nosso fisioterapeuta. Por enquanto, pode tomar com segurança paracetamol regularmente para a dor e mantenha-se ativo.

Paciente: Isso ajuda muito, mas não há mais opções de tratamento?

Médico: Há mais opções disponíveis para a osteoartrite grave. Mas nesta fase você vai experimentar uma melhoria estacionária, conforme fortalecer os músculos com os exercícios, vai dormir melhor porque sentirá menos dor e vai poder fazer mais coisas no geral. Poderá também considerar fazer natação ou passear com o cão mais frequentemente, o que não só fortalecerá os músculos como também deverá ajudar a que se "sinta bem", e ainda por cima ajudará a controlar seu peso! Penso que podemos com segurança adiar a consideração de opções mais drásticas até vermos como correm as coisas com os exercícios físicos e ver se a dor vai aliviar. Mas não hesite em vir de novo a uma consulta se achar que está decepcionado com o progresso.

Perguntas sobre como traduzir evidência de pesquisa para a prática

Pergunta 1: Não vale a pena tentar de tudo quando um paciente tem uma condição potencialmente fatal?

Pode ser tentador querer experimentar o "medicamento maravilha" mais recente, ou seguir o exemplo de algumas celebridades de alto gabarito que fizeram afirmações na mídia sobre um tratamento que seguiram, envolvendo talvez medicina "alternativa" bem comercializada, mas não testada. Os tratamentos convencionais podem parecer muito menos glamurosos e promissores, mas a maioria dos que estão sendo usados para condições potencialmente fatais terão sido testados meticulosamente para descobrir até que ponto são eficazes e seguros. Então, a procura da melhor evidência no início pode poupar muito tempo, tristeza e dinheiro.

A medicina convencional, de um modo geral, reconhece que existem graus de incerteza sobre a eficácia e segurança dos medicamentos sugeridos. O seu objetivo é reduzir essas incertezas a um nível aceitável testando, e constante e sistematicamente, revisando a evidência para melhorar os tratamentos oferecidos. Essas melhorias dependem de modo crítico da ajuda dos pacientes que acabam por constatar que essa é a única forma de fazer progresso sólido.

Compreensivelmente, os pacientes com condições potencialmente fatais podem ficar desesperados e querer experimentar qualquer coisa, incluindo "tratamentos" não testados. Mas é muito melhor para eles considerarem a participar em um ensaio clínico adequado no qual um novo tratamento está sendo comparado ao melhor tratamento atual. Essa comparação não só revelará quais os benefícios extras do novo tratamento, como também quais os prejuízos que ele pode causar. As condições potencialmente fatais podem precisar de tratamentos poderosos, e não há tratamento que não tenha alguns efeitos colaterais. Isso faz com que seja da maior importância que um novo tratamento seja testado exaustivamente e de forma imparcial para que as conclusões possam ser registradas de modo sistemático e verificar se esse medicamento pode realmente ajudar os pacientes.

Pergunta 2: Embora os pacientes possam querer saber se um tratamento "funciona" mesmo, e se eles não quiserem saber de todos os detalhes?

É importante encontrar um equilíbrio entre a sobrecarga de informação e privar as pessoas de informação suficiente para ajudá-las a fazer uma escolha adequadamente informada. É igualmente importante recordar que uma pessoa pode bem precisar de alguma informação inicialmente e mais tarde conforme pesar os prós e contras necessários para alcançar uma decisão. Durante a consulta, o médico e o paciente devem sentir-se satisfeitos pelo paciente ter a quantidade de informação necessária para seguir em frente e selecionar, com o médico, qual

o melhor curso de ação atual. Mas isso não para por aí. Se, depois de passar mais tempo pensando sobre as coisas, o paciente tiver mais perguntas e quiser obter mais detalhes, o médico deve ajudar o paciente a descobrir o que ele quer saber e ajudar a clarificar tudo o que não seja claro.

Algumas escolhas envolvem conflitos difíceis; pode caracterizar-se por escolher o menor de dois males. Por exemplo, no Capítulo 4 discutimos o aneurisma da aorta – o alargamento da artéria principal do coração – que pode desenvolver vazamentos fatais. Uma grande cirurgia pode corrigir o problema, mas um ou dois pacientes em cada 100 morrerão na operação. Então, existe um conflito de escolhas entre a morte prematura na operação contra o risco posterior de ruptura fatal. A longo prazo, uma operação é a melhor aposta, mas alguns pacientes podem razoavelmente escolher não optar pela cirurgia, ou pelo menos adiá-la para depois de um evento importante, como o casamento da filha. Então, em vez de mergulhar cegamente em uma solução de "somente esperança", será melhor pesar os riscos e seu possível tempo.

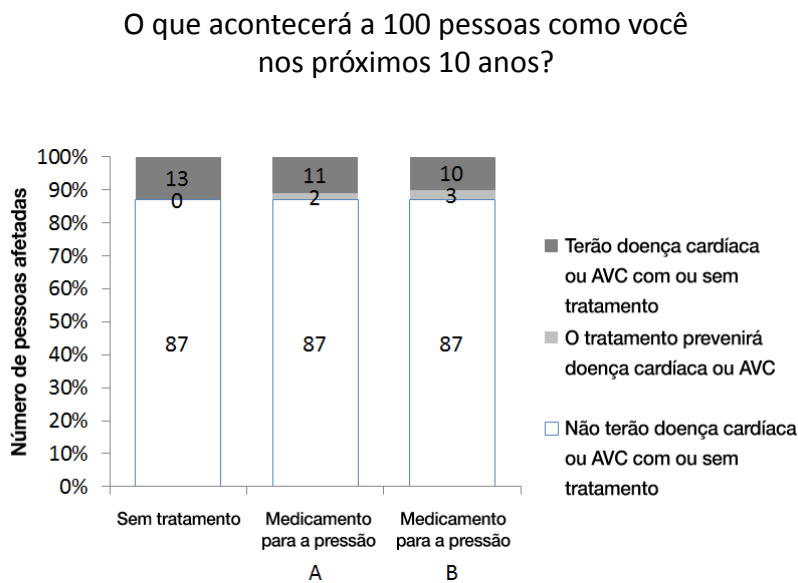
Pergunta 3: As estatísticas são confusas - os pacientes têm realmente que olhar para os números?

O modo como os números são apresentados pode ser muito intimidante – ou até mesmo absolutamente enganadores. Mas se quiser mesmo comparar um tratamento a outro, ou descobrir mais sobre como a condição que você tem afeta as outras pessoas na mesma situação, os números entram sempre no caminho de algum modo. Porém, algumas formas de apresentar os números são mais úteis do que outras.

A melhor forma de fazer com que os números signifiquem algo (e médicos também!) é usar frequências. Então, pode-se dizer 15 pessoas de cem do que dizer geralmente 15%. Depois é sempre útil fornecer os números não só em palavras como também em alguma forma gráfica. Por exemplo, gráficos de barras coloridas, gráfico de setores, pino/face sorridente e face triste em caixas, etc.. E também em tabelas. Apresentar "números" como "auxílios de decisão" significa que tantas pessoas quantas possível podem entender o que os dados significam.

Esta é uma forma de explicar o efeito dos medicamentos para a pressão sanguínea no risco de doença cardíaca e AVC em pacientes com pressão alta durante um período de dez anos, usando um gráfico de barras.¹⁹⁶

Figura: O que acontecerá a 100 pessoas como você nos próximos 10 anos?



De 100 pessoas com pressão alta que não tiveram qualquer tratamento, nos próximos dez anos, pensa-se que 13 teriam doença cardíaca ou um AVC. Se todas as 100 pessoas tomassem o medicamento A para a pressão, somente 11 teriam doença cardíaca ou um AVC - e duas delas teriam evitado a doença cardíaca ou um AVC. Se todas as 100 tivessem tomado o medicamento B para a pressão, então dez teriam doença cardíaca ou um AVC e três teriam evitado a doença cardíaca ou um AVC. É tão simples como isso. Mesmo assim, estes números simples são muitas vezes relatados em termos somente inteligíveis para os estatísticos.

Agora, vamos ver como os números são calculados usando uma tabela em vez de um gráfico de barras. Neste exemplo vamos nos concentrar no melhor tratamento - o medicamento B:

Vamos colocar os números em frequências naturais (contagem simples) primeiro, e depois calculá-los.

	Sem tratamento	Com o medicamento B
Doença cardíaca ou AVC (em mais de 10 anos)	13 em 100 pessoas	10 em 100 pessoas
Sem doença cardíaca ou AVC	87 em 100 pessoas	90 em 100 pessoas
Total	100	100

Sem tratamento, o risco de doença cardíaca ou AVC é de 13% (ou 13 em 100), enquanto que com o medicamento B o risco é de 10% (ou 10 em 100) – uma diferença de 3% (ou 3 em 100). Considerando que o medicamento B evita 3 dos 13 exemplos de doença cardíaca ou AVC que teriam ocorrido, isso é uma redução relativa do risco de 3/13 ou cerca de 23%. Então, podemos dizer que houve uma redução **absoluta** de 3% do risco com o tratamento, uma redução **relativa** de 23% do risco. Estas são duas formas bem diferentes de expressar a mesma coisa.

A redução do risco relativo é sempre um número maior – e por vezes muito mais elevado – e por isso chama mais a atenção. Então, se você ver uma notícia dizendo "23% dos AVCs foram evitados" isso não diz nada, porque não declara o grupo específico de pessoas afetadas, a duração de tempo, ou, ainda mais importante, o risco de AVC sem qualquer tratamento. É mais provável que seja a redução do risco relativo (mas você terá de verificar isso).

Os números são, por vezes, muito diferentes. Considere o modo como um jornal relatou um estudo de rastreamento do câncer de próstata. "Poderia baixar as mortes até 20%" soa muito amplo. Os resultados poderiam também ter sido expressos como uma morte evitada por cada 1.410 pessoas rastreadas (ou um minúsculo 0,07%, ou seja, sete mortes prematuras evitadas por cada dez mil homens rastreados). Os 20% são a redução relativa do risco, os 0,07% a redução absoluta do risco. O último é muito menor por causa da baixa taxa de mortalidade por câncer de próstata e seria pouco provável que tivesse sido a notícia. O ponto principal é que se uma afirmação de capa soa muito otimista é porque provavelmente seja isso!¹⁹⁷

NÃO SE DEIXE ENGANAR PELAS ESTATÍSTICAS CHAMATIVAS

"Digamos que o risco de ter um ataque cardíaco aos cinquenta anos é 50 por cento mais elevado se você tiver um colesterol alto. Isso soa muito mal. Digamos que o risco extra de ter um ataque cardíaco, caso tenha colesterol elevado, é somente de 2 por cento. Isso parece-me bom. Mas eles significam a mesma coisa (números hipotéticos). Vamos experimentar isso. Em cem homens com cerca de cinquenta anos com colesterol normal, estima-se que quatro terão um ataque cardíaco; enquanto que, em cem homens com colesterol elevado, estima-se que seis terão um ataque cardíaco. Isso é dois ataques cardíacos adicionais para cada cem".

[Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate 2008, pp.239-40.](#)

Portanto, os números importam, e se forem bem apresentados, podem ajudar as pessoas a tomar decisões. Os pacientes não devem hesitar em solicitar que o médico explique os resultados de um modo que eles possam compreender de imediato – com materiais visuais para

obterem mais clareza, se necessário. Se as decisões sobre os tratamentos devem ser compartilhadas, os médicos e os pacientes precisam saber claramente o que os números significam de fato.

Pergunta 4: Como podem as pessoas saber se a evidência da pesquisa se aplica a elas?

Todas as decisões se baseiam na nossa experiência prévia de alguma forma: individual ou coletiva. Os testes imparciais de tratamentos, como os estudos randomizados, são simplesmente versões bem organizadas dessa experiência projetada para minimizar vieses. Bem organizadas ou não, haverá sempre alguma incerteza sobre o quanto a experiência prévia pode modelar eficazmente as nossas recomendações para a próxima pessoa. Portanto, se os pacientes que foram estudados nos testes imparciais tinham uma condição semelhante, em uma fase ou gravidade semelhante, ao indivíduo em questão, a suposição mais razoável é que esse indivíduo obteria uma resposta semelhante, a menos que houvesse uma boa razão para pensar que eles ou a sua condição eram substancialmente diferentes.

De fato, mesmo que a evidência seja aplicável, um paciente deve perguntar razoavelmente: "as pessoas são todas diferentes, por isso, certamente elas podem responder de modo diferente?" O "teste imparcial" de um tratamento contará somente o que funciona em média, mas raramente garante que funcionará de modo igual em todas as pessoas; e, normalmente, não pode prever quem sofrerá efeitos colaterais indesejáveis. Evidência de pesquisa pode ser usada para orientar sobre qual tratamento é provavelmente melhor e, em seguida, ser testado em um indivíduo. Em algumas erupções cutâneas, por exemplo, o tratamento baseado em evidências poderia ser aplicado em uma área do corpo, usando outra área como controle (ver **Capítulo 6**). Ao comparar as respostas nas duas áreas, o médico e o paciente podem dizer se o tratamento funciona, ou se existe um efeito adverso. De fato, é comum experimentar um "teste padrão" no momento da primeira utilização de tratamentos de pele, como os tratamentos de acne no rosto.

Geralmente, contudo, não temos a conveniência de uma comparação tão simples. Para alguns problemas crônicos e que não são potencialmente fatais, como a dor ou a coccia, é possível experimentar períodos repetidos intermitentemente de um medicamento no mesmo paciente. Esta abordagem é também chamada de estudo n-de-1, significando que o número (n) de participantes no experimento é um: somente um paciente. Com esses testes em pacientes individuais, os princípios para uma comparação imparcial que já descrevemos no Capítulo 6 ainda se aplicam, incluindo uma avaliação sem viés ou cega do desfecho, etc. Idealmente,

usaríamos depois controles de placebo de tratamentos de pele ou pílulas, mas isso é frequentemente difícil de organizar.

Para muitas condições, no entanto, não é possível "experimentar e ver": o desfecho é muito remoto ou muito incerto. Por exemplo, é impossível saber se a aspirina previne que um paciente tenha um AVC, a não ser quando já é tarde demais. Isto é um problema na maioria dos casos da medicina preventiva e também com os tratamentos para várias condições graves, como a meningite, pneumonia ou picada de cobra, em que não temos a oportunidade de testá-los em cada paciente individual e esperar para ver. Por isso, temos de nos basear em se e como aplicar a evidência proveniente da experiência de estudar os outros.

Na prática, se considerarmos que a evidência se aplica, então é importante perguntar como a gravidade da condição do paciente (ou o nível de risco previsto nas pessoas que ainda estão bem) é comparada à das pessoas nos estudos. No geral, os pacientes com doenças mais graves têm mais a ganhar com o tratamento. Por isso, se a gravidade for igual ou superior à das pessoas nos estudos que demonstraram que o tratamento é benéfico, podemos geralmente ficar confiantes sobre a aplicabilidade da evidência. Se a sua doença for menos grave (ou se as pessoas ainda estão bem, encontram-se em risco preditivo relativamente baixo), a questão principal será se um benefício menor do que o que foi verificado nos estudos pode ainda ser considerado compensador.

Pergunta 5: Será que os testes genéticos – e a "medicina personalizada" – significam que os médicos podem calcular o tratamento específico necessário para cada indivíduo e tornam tudo isto desnecessário?

Embora a ideia de poder calcular o tratamento específico necessário para cada indivíduo seja indubitavelmente atrativa, e possa ser possível para algumas condições, parece pouco provável que esta abordagem se torne a forma principal de tratar as pessoas. Como explicamos quando discutimos os testes genéticos no Capítulo 4, a maioria das doenças dependem não só de interações complexas envolvendo vários genes, mas também nas interações ainda mais complexas entre genes e fatores ambientais.

Os resultados de análises genéticas têm sido importantes nas decisões informadas em famílias e indivíduos com transtornos hereditários, como a doença de Huntington, Talassemias (doenças hereditárias que afetam o sangue), e algumas outras doenças (majoritariamente raras). Esta informação genética tem sido uma grande vantagem no aconselhamento de famílias com estas condições. Contudo, com respeito às doenças mais comuns a que todos estamos sujeitos, a análise genética adiciona pouco à informação já disponível no histórico familiar e no exame

clínico. Embora essa situação possa se alterar, o nosso conhecimento atual limitado indica que precisamos ser cuidadosos para não "inventar" interpretações dos riscos de doenças comuns previstos com base na análise genética.

Devemos declarar que nenhum dos autores pediu o seu perfil genético, nem estamos considerando fazê-lo. Por isso, não deveria ser surpreendente o fato de aconselharmos geralmente contra a realização de testes genéticos, a menos que alguém tenha (i) um histórico familiar que sugira um transtorno genético específico conhecido, ou (ii) uma das poucas condições atualmente conhecidas nas quais um gene ou genes preveem claramente quem responderá ou não ao tratamento.

Pergunta 6: Se uma pessoa tem uma condição que está sendo estudada em um ensaio clínico em andamento, como é possível ela descobrir isso se o seu médico sequer tem conhecimento disso? (ver também Recursos adicionais)

Menos de uma em 100 pessoas com consultas frequentes no médico participarão em um ensaio clínico. A proporção varia amplamente por condição e cenário. Até mesmo nos centros de câncer, onde os experimentos são amplamente aceitos e usados, o intervalo é enorme: a maioria das crianças com câncer estão inscritas em experimentos, mas menos de um em dez adultos estão inscritos. A maioria das inscrições em experimentos depende do centro que o paciente frequenta: se o centro não estiver envolvido no experimento, então não poderá inscrever pacientes. Assim, os pacientes podem buscar um centro que esteja envolvido em estudos clínicos. Existem alguns estudos baseados na comunidade nos quais os pacientes podem inscrever-se diretamente. Por exemplo, estes ocorrem frequentemente em pesquisa projetada para descobrir como ajudar pessoas com problemas de saúde mental, como a depressão ou a ansiedade. Mais recentemente, alguns outros estudos alistaram pessoas diretamente através da Internet. Por exemplo, um estudo recente para avaliar os efeitos do alongamento antes de fazer exercício físico alistou todos os participantes do seguinte modo: eles nunca frequentaram uma clínica, mas receberam todas as instruções e acompanhamento através da Internet.

Se os médicos parecem relutantes em inscrever os pacientes em experimentos, os pacientes devem descobrir qual o motivo. Isso acontece porque o paciente pode não ser realmente elegível, por exemplo: contudo, isso pode acontecer simplesmente porque o médico fica desmotivado pelo trabalho extra imposto pelas pesadas exigências regulatórias (ver **Capítulo 9**). Os pacientes que acreditam que podem ser elegíveis para participar de estudos em andamento devem ser persistentes. Se ao tomar conhecimento da existência de um experimento

o paciente deixar claro que gostaria de participar dele, a maioria dos médicos deveriam apoiar esta decisão.

Pergunta 7: Qual a melhor forma para dizer se a evidência (na Web ou em qualquer outro lugar) é confiável? As pessoas devem prestar atenção a quê?

Infelizmente, não existe um marcador simples completamente confiável para informação confiável. Se não olhar você mesmo para a pesquisa original, você estará depositando sua confiança na avaliação de outra pessoa. Então, é importante avaliar a provável competência dessa pessoa (ou organização) e notar se existe um conflito de interesses (ou um interesse pessoal). Se não for esse o caso, então pergunte para você mesmo se confia que eles encontraram e avaliaram a melhor pesquisa: ela está descrita e referenciada?

Por exemplo, suponha que alguém quer saber se o betacaroteno (relacionado à vitamina A) aumenta ou diminui o risco de câncer. Uma busca no Google com "betacaroteno câncer" exibe mais de 800.000 resultados. Olhando para os dez primeiros, existem quatro pesquisas primárias e seis que são revisões ou opiniões. Desses seis, existem três que contêm anúncios de vitaminas ou medicamentos alternativos na mesma página: um sinal preocupante.

Um deles diz assim:

Pergunta: O betacaroteno previne o câncer? Resposta: Os estudos demonstraram que o betacaroteno pode ajudar a reduzir o risco de câncer. O betacaroteno pode ser encontrado em vegetais amarelos, vermelhos e verdes escuros. Também pode ser encontrado em frutas. É uma crença comum que tomar suplementos de betacaroteno tem o mesmo efeito da ingestão de frutas e vegetais contendo-o. Contudo, isto não vem ao caso. Estudos revelaram um risco aumentado de câncer de pulmão entre os participantes.

Além dos anúncios, os "estudos" são mencionados, mas sem descrição dos mesmos ou sem referências a estudos publicados: isso é um sinal de aviso. É impossível dizer se o escritor pesquisou e avaliou os "estudos" ou se meramente escolheu algumas conclusões que lhe agradaram.

Compare isto com a entrada da Wikipédia (também nos dez primeiros):

Uma revisão de todos os ensaios clínicos randomizados e controlados da literatura científica na Cochrane Collaboration publicada no JAMA em 2007 revelou que o β -caroteno aumentava a mortalidade em algo entre 1 e 8% (Risco relativo 1,05, 95% de intervalo de

confiança 1,01 -1,08).^[15] Contudo, esta metanálise incluía dois estudos grandes de fumantes, por isso não ficou claro se os resultados se aplicam à população geral.^[16]

Esta entrada declara o tipo de evidência (estudo randomizado) e dá as referências (os números entre colchetes). Então, o fato de que não existem anúncios, e de existirem detalhes específicos sobre as evidências, é tranquilizador.

Pergunta 8: Existem fontes confiáveis de informação que podem ser recomendadas? (Ver também Recursos adicionais)

Não existe uma única fonte de informação para todas as doenças e tratamentos. Para aplicar os princípios deste livro, os leitores podem querer desenvolver algumas competências. Por exemplo, além dos Capítulos 6-8 deste livro, o livro *Smart Health Choices*¹⁹⁸ (Escolhas inteligentes de saúde) dá algumas dicas sobre como encontrar boa informação e o que verificar.

Dos sites disponíveis, poucos são amplamente baseados em revisões sistemáticas. Alguns que o são, incluem a *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Base de dados Cochrane de revisões sistemáticas) (www.cochrane.org/reviews), que tem sumários para leigos, e o site IQWIG (em alemão, embora também traduzido em inglês em www.informedhealthonline.org). Além disso, existem vários sites que geralmente oferecem boa informação, mas que nem sempre é baseada em revisões sistemáticas de melhor evidência disponível. Por exemplo, o NHS Choices (www.nhs.uk) e o PubMed Health (www.pubmed.gov/health) oferecem informações de elevada qualidade.

É obvio que existe muita coisa suspeita. Em particular, tenha cuidado com os conflitos de interesses, tais como sites que podem se beneficiar financeiramente de pessoas que acreditam na informação ou outros que tentam vender algo. Isto pode ser difícil de detectar, contudo, por exemplo, como mencionamos no Capítulo 11, alguns grupos de pacientes têm financiamento de empresas farmacêuticas e isso pode corromper a informação fornecida.

Pergunta 9: Como devem as pessoas evitar serem "rotuladas" com uma "doença" e receber tratamentos desnecessários?

A medicina fez avanços incríveis: vacinas e antibióticos para prevenir e tratar infecções, substituições de articulações, cirurgia das cataratas e tratamento de cânceres infantis, apenas para referir alguns. Mas esse sucesso incentiva a medicina a expandir o seu alcance a áreas de menor benefícios. Para uma pessoa com um martelo, o mundo inteiro parece um prego; e para um médico (ou uma empresa de medicamentos!) com um novo tratamento tudo parece uma

doença. Por exemplo, como os melhores tratamentos para a diabetes e para a pressão alta se tornaram disponíveis, a tentação é para os médicos sugerirem o seu uso para pacientes com resultados apenas ligeiramente anormais. Isto aumenta significativamente o número de pessoas rotuladas como diabéticas ou hipertensas, "medicalizando" muitas pessoas que antigamente teriam sido classificadas como normais.

Além de qualquer efeito adverso de tratamento (por vezes desnecessárias), este "ato de rotular" tem consequências psicológicas e sociais que podem afetar o sentido de bem-estar de uma pessoa, bem como criar problemas com o emprego ou com seguradoras. Por isso, é importante para os pacientes e o público reconheçam esta cadeia de eventos, parem e considerem o equilíbrio provável dos prejuízos e benefícios antes de concordarem precipitadamente com um tratamento. Como discutimos no Capítulo 4, o rastreamento causa normalmente estes problemas de rotular as pessoas através do diagnóstico exagerado, e no potencial tratamento exagerado.

QUEM TEM DIABETES?

Então, como decidimos quem tem diabetes? Quando eu estava na faculdade de medicina, a nossa regra numérica era esta: se você tivesse um nível de açúcar no sangue em jejum de mais de 140, então você tinha diabetes. Mas, em 1997, o Comitê de especialistas em diagnóstico e classificação da diabetes mellitus (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus) redefiniu o ponto de corte. Agora, se você tiver um nível de açúcar no sangue em jejum de mais de 126, então você tem diabetes. Por isso, todas as pessoas que têm um nível de açúcar no sangue entre 126 e 140 costumavam ser normais, mas agora têm diabetes. Essa pequena alteração transformou mais de 1,6 milhões de pessoas em pacientes.

Isso é um problema? Talvez seja, talvez não. Só porque alteramos as regras, estamos tratando agora mais pacientes com diabetes. Isso pode indicar que baixamos a chance de complicações diabéticas para alguns desses pacientes. Mas porque esses pacientes têm diabetes mais leves (relativamente níveis baixos de açúcar no sangue entre 126 e 140), estão relativamente com baixo risco de sofrer dessas complicações para começar.

Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health. Boston: Beacon Press, 2011: pp.17-18.

A primeira defesa é ter cuidado com os rótulos e com as investigações adicionais propostas. O ponto de corte aparentemente pertinente de que uma pessoa normal é alguém que

não foi investigado o suficiente, tem um lado bem sério. Então, é sempre sensato perguntar se a doença é considerada como sendo de alto ou baixo risco. E, como sugerimos anteriormente, também é sensato perguntar o que aconteceria se não fosse feito nada imediatamente: como poderia a condição ser monitorada e qual seria o sinal para atuar? Alguns médicos estão aliviados pelos pacientes não quererem tratamento imediato ou testes. Mas outros médicos caem na armadilha dos rótulos — rótulo = doença = tratamento obrigatório – não percebendo que o paciente pode querer aguardar e ver se o problema melhora ou piora por ele mesmo.

Onde vamos chegar a partir daqui?

As questões discutidas acima (sobre as preocupações e valores individuais, sobre a compreensão das estatísticas e de como elas se aplicam aos indivíduos e sobre as preocupações da extensão de tratamentos eficazes a graus cada vez mais moderados da doença) falam todas da necessidade de uma comunicação melhor entre o paciente e o médico, e entre o setor da saúde e os cidadãos que ele serve. Por isso, finalizaremos este capítulo com a Declaração de Salzburgo sobre a tomada de decisão compartilhada, que descreve uma pauta para grupos diferentes com vista a melhorar a forma como trabalhamos em conjunto".^{199 200}

Declaração de Salzburgo sobre a tomada de decisão compartilhada:

Apelamos aos clínicos que:

- Reconheçam que eles têm o dever ético de compartilhar decisões importantes com os pacientes.
- Estimulem um fluxo de informação bidirecional e incentivem os pacientes a fazer perguntas, a explicar as suas circunstâncias e a expressar as suas preferências pessoais.
- Forneçam informações precisas sobre opções e incertezas, benefícios e prejuízos do tratamento alinhado com a melhor prática para a comunicação de riscos.
- Adaptem a informação às necessidades individuais do paciente e permitam que ele tenha tempo suficiente para considerar as opções.
- Reconheçam que a maioria das decisões não têm de ser tomadas imediatamente, e deem aos pacientes e suas famílias os recursos e ajuda para alcançar decisões.

Apelamos aos clínicos, pesquisadores, editores, jornalistas e outros que:

- Garantam que a informação fornecida seja clara, baseada em evidências e atualizada, e que os conflitos de interesses sejam declarados.

Apelamos aos pacientes que:

- Falem sobre suas preocupações, façam perguntas e expressem o que é importante para vocês.
- Reconheçam que têm o direito à igualdade como participantes quando recebendo cuidados.
- Procurem e usem informação de saúde de elevada qualidade.

Apelamos aos legisladores de políticas que:

- Adotem políticas que incentivem a tomada de decisão compartilhada, incluindo a sua medição, como um estímulo para obter melhorias.
- Emendem leis de consentimento livre e esclarecido de modo a apoiar o desenvolvimento de competências e ferramentas para a tomada de decisão compartilhada.

Porque

- Muitos dos cuidados que os pacientes recebem baseiam-se na capacidade e prontidão dos clínicos individuais para prestá-los, e não em padrões de melhores práticas amplamente acordados ou nas preferências dos pacientes por determinado tratamento.
- Os clínicos são por vezes lentos quando se trata de reconhecer em que medida os pacientes desejam envolver-se na compreensão dos seus problemas de saúde, no conhecimento das opções disponíveis e na tomada de decisões que levam em consideração as suas preferências pessoais.
- Muitos pacientes e suas famílias acham difícil ter uma participação ativa nas decisões de saúde. Alguns têm falta de confiança para questionar os profissionais de saúde. Muitos têm apenas uma compreensão limitada sobre a saúde e seus determinantes e não sabem onde encontrar informação que seja clara, fidedigna e de fácil compreensão.

Referências

Capítulo 12. Então o que torna à saúde melhor?

¹⁹⁴ Edwards A, Elwyn G, Atwell C, *et al.* Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation

of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development. Report to Health in Partnership programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice. University of Wales College of Medicine, 2002.

¹⁹⁵ Farrell C, ed. *Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme.* London: Department of Health Publications, April 2004. Disponível a partir de: www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332.

¹⁹⁶ Adaptado de Marshall T. Prevention of cardiovascular disease. Risk and benefit calculator. Disponível a partir de: www.haps.bham.ac.uk/publichealth/cardiovascular/index.shtml.

¹⁹⁷ Evans I, Thornton H. Transparency in numbers: the dangers of statistical illiteracy. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2009; 102:354-6.

¹⁹⁸ Irwig L, Irwig J, Trevena L, et al. *Smart health choices: making sense of health advice.* London: Hammersmith Press, 2008.

¹⁹⁹ Salzburg Global Seminar website: www.salzburgglobal.org.

²⁰⁰ Salzburg statement on shared decision making: Salzburg Global Seminar. *BMJ* 2011; 342:d1745. Disponível a partir de: www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full.

Capítulo 13

Pesquisar pelas razões certas: plano para um futuro melhor

A pesquisa médica contribuiu sem dúvida alguma para uma qualidade de vida melhor e uma maior longevidade. No entanto, ilustramos neste livro como os "motivos" existentes para a pesquisa, sejam eles comerciais ou acadêmicos, ainda não fizeram o suficiente para identificar e abordar as prioridades dos pacientes.

Somas enormes de dinheiro – mais de \$ 100 bilhões cada ano por todo o mundo – são gastas no financiamento da pesquisa médica.²⁰¹ Contudo, a maioria deste financiamento é investido em estudos de laboratório e em animais, em vez de em estudos com probabilidade de produzir evidências mais imediatamente relevantes para os pacientes.

Mesmo quando se trata de decidir quais as perguntas que serão estudadas sobre os efeitos de tratamentos, as prioridades dos pacientes são amplamente ignoradas. O poder financeiro da indústria farmacêutica faz com que ela tenha muita influência em decisões sobre o que é pesquisado. Como a indústria pode pagar muito bem (milhares de libras/dólares) por cada paciente recrutado para os seus experimentos clínicos, os acadêmicos e as instituições onde eles trabalham participam muito frequentemente de experimentos clínicos que tratam de perguntas de interesse da indústria e não dos pacientes.

Lamentavelmente, muito do dinheiro gasto na pesquisa médica é desperdiçado em fases sucessivas: fazendo as perguntas de pesquisa erradas, fazendo estudos que são desnecessários ou mal concebidos, não publicando os resultados de pesquisa e assim não disponibilizando os mesmos de modo completo e produzindo artigos de pesquisa com viés e inúteis. Isso deveria ser importante para todos: pesquisadores, financiadores de pesquisa, clínicos, pagadores de impostos e, acima de tudo, para os pacientes.

Antes de traçar o nosso plano para um futuro melhor, descrevemos resumidamente por que motivo, consideramos que a pesquisa deve ser melhor, é de vital importância:

1. Fazer as perguntas de pesquisa certas.
2. Conceber e realizar a pesquisa adequadamente.
3. Publicar todos os resultados e torná-los acessíveis.
4. Produzir artigos de pesquisa sem viés e úteis.

Desperdício nas quatro fases da pesquisa

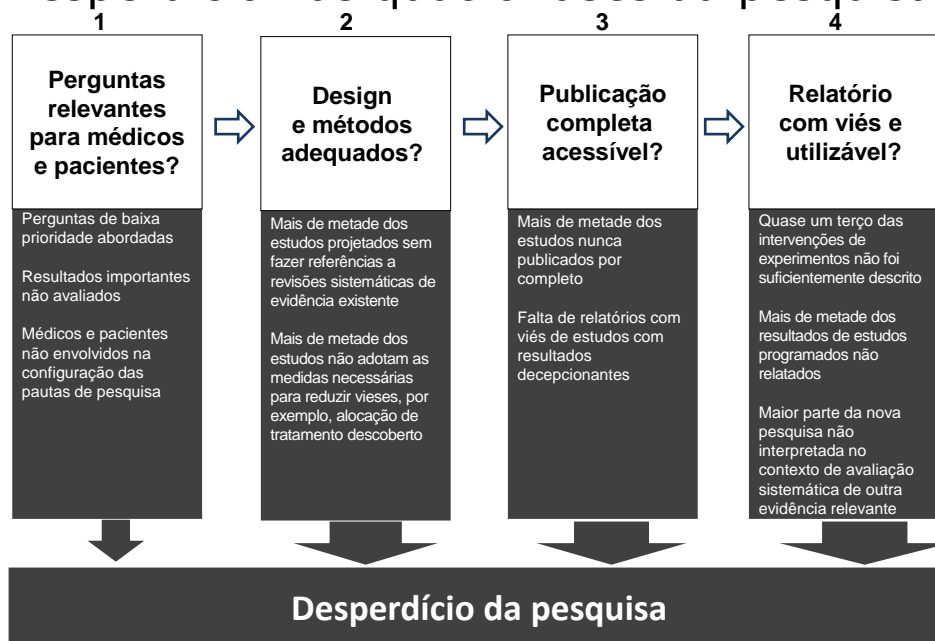


Figura: Como o dinheiro gasto em pesquisa médica é desperdiçado em fases sucessivas.²⁰¹

1. Fazer as perguntas de pesquisa certas

Por vezes, os médicos não sabem qual será o tratamento melhor para os seus pacientes porque as opções disponíveis não foram estudadas adequadamente. Esses estudos, que podem ter implicações importantes nos cuidados do paciente, podem ter pouco ou nenhum interesse para a indústria ou acadêmicos, por isso as perguntas importantes continuam esperando uma resposta. E não responder a estas perguntas pode levar a imensos danos. Vejamos este exemplo: se os medicamentos esteroides administrados a pessoas com lesões cerebrais resultantes de lesão física aumentam ou diminuem as suas chances de sobrevivência. Os esteroides foram usados durante décadas antes de um estudo bem concebido ter demonstrado que este tratamento estabelecido estava provavelmente matando milhares de pacientes com lesões cerebrais.²⁰² As propostas para este estudo inicialmente sofreram a oposição da indústria e de alguns pesquisadores universitários. Por que motivo? Eles estavam engajados em experimentos comerciais avaliando os efeitos dos novos medicamentos caros (conhecidos como agentes neuroprotetores) em desfechos de importância questionável para os pacientes, e eles não queriam competir pelos participantes.

Outro motivo para abordar estas perguntas não respondidas é para ajudar a garantir que os recursos preciosos disponíveis para a saúde não estão sendo desperdiçados. Quando a

solução de albumina humana, administrada como infusão intravenosa, foi introduzida durante a década de 1940 para reanimar pacientes queimados ou gravemente doentes, a teoria sugeria que isso poderia reduzir as suas chances de morrer. O incrível é que esta teoria não foi sujeita a testes imparciais até a década de 1990. Nessa altura, uma revisão sistemática dos estudos randomizados relevantes não conseguiu encontrar evidências de que a solução de albumina humana reduziria o risco de morte quando comparada a simples soluções salinas. O que a revisão sistemática demonstrou, de fato, foi que se a albumina tinha algum efeito no risco de morte era de aumentá-lo.²⁰³ As conclusões desta revisão estimularam os médicos na Austrália e na Nova Zelândia a se reunirem para realizar a primeira comparação imparcial suficientemente grande da solução de albumina humana com a solução salina (água salgada), um fluido de reanimação alternativo.²⁰⁴ Este estudo, que deveria ter sido realizado meio século antes, não conseguiu encontrar qualquer evidência de que a albumina era melhor do que a água salgada. Como a albumina é 20 vezes mais cara do que a solução salina, enormes somas de dinheiro dos orçamentos da saúde por todo o mundo devem ter sido desperdiçadas durante os últimos 50 anos aproximadamente.

2. Conceber e realizar a pesquisa adequadamente

Devido a estudos que revelaram a qualidade pobre de vários artigos de ensaios clínicos, foram desenvolvidos e aplicados padrões para publicações. Esses padrões tornam evidente quantos pacientes foram convidados para participar de um estudo e quantos rejeitaram o convite. Os resultados são apresentados de acordo com os vários grupos de tratamento selecionados no começo. Mas existe ainda um longo caminho a percorrer para melhorar: (a) a escolha das perguntas sendo abordadas na pesquisa; (b) o modo como estas perguntas são formuladas para garantir que os resultados dos tratamentos escolhidos para avaliação são aqueles que os pacientes veem como importantes; e (c) a informação que é disponibilizada para os pacientes. (Consultar os **Capítulos 11 e 12**)

Para explorar a viabilidade e aceitabilidade de um experimento proposto, os estudos preliminares envolvendo grupos de pacientes podem ser úteis. Esses estudos podem realçar deficiências nos desenhos do estudo; ou ajudar a definir os resultados que são mais relevantes; ou até mesmo sugerir que o conceito não tem chances de sucesso.^{205, 206}

Isso pode poupar muito tempo, dinheiro e frustração. O estudo clínico em homens com câncer de próstata que descrevemos no **Capítulo 11** revelou como o projeto da pesquisa foi aperfeiçoado através da consideração cuidadosa dos termos usados pelos clínicos para descrever o propósito do experimento e as opções de tratamento. A exploração das opiniões dos pacientes conduziu a um estudo aceitável porque as preocupações e as necessidades de

informação dos homens sendo convidados para participar haviam sido identificadas, e a informação fornecida aos potenciais participantes levou em consideração estas descobertas.²⁰⁷

3. Publicar todos os resultados e torná-los acessíveis

Reportar seletivamente os resultados da pesquisa podem conduzir a graves vieses. Alguns estudos "negativos" nunca chegam a ser publicados quando os resultados não correspondem às expectativas dos investigadores ou financiadores. Sem um relatório publicado para contar a história, esses experimentos desaparecem sem deixar sinal.²⁰⁸ Além disso, os resultados dos estudos publicados podem ser relatados de modo seletivo, ou seja, alguns dos resultados são excluídos por não serem tão "positivos" para o tratamento sendo testado.²⁰⁹ Houve pacientes que sofreram e morreram por causa de pesquisas com viés sobre os efeitos dos tratamentos. Esta prática é antiética e anticientífica.

4. Produzir relatórios de pesquisa sem viés e úteis

Mesmo quando os estudos são publicados, eles omitem com frequência elementos importantes que permitem que os leitores acessem e apliquem essas descobertas. Uma revisão de 519 estudos randomizados publicados em revistas com boa reputação durante dezembro de 2000 revelou que 82% não descrevia o processo de ocultação da alocação e 52% não fornecia detalhes de medidas para reduzir os vieses do observador – ambas as características que sugerimos no **Capítulo 6** são vitais para os bons estudos.²¹⁰ Estas publicações pobres em detalhes são também extensíveis à descrição dos tratamentos usados. Um experimento mostrando que fornecer um folheto específico (comparado a nenhum folheto) ajudava os pacientes com síndrome do intestino irritável, omitiu a descrição do conteúdo do folheto ou como obtê-lo; o "tratamento" não poderia, assim, ser usado por qualquer outro paciente ou médico. Isto foi apenas um exemplo em uma análise de experimentos em revistas importantes que descobriu que cerca de um terço omite esses detalhes vitais.²¹¹

Finalmente, os estudos mais publicados não definem os seus resultados no contexto de estudos anteriores semelhantes. Sem esta etapa chave, como explicamos no **Capítulo 8**, é impossível saber o que os resultados significam de fato. Quatro verificações anuais de estudos randomizados relatados em cinco revistas médicas importantes durante um período de 12 anos (1997-2009) ilustraram a extensão do problema. No geral, somente 25 de 94 (27%) dos relatórios faziam alguma referência a revisões sistemáticas de estudos semelhantes. Apenas 3 de 94 artigos continham efetivamente revisões atualizadas integrando os novos resultados, mostrando assim a diferença que os novos resultados haviam feito na totalidade das evidências.

Tristemente, não houve qualquer evidência de melhoria na prática de elaboração de relatórios com a passagem do tempo.²¹² Esta falha pode fazer com que os clínicos usem tratamentos diferentes dependendo das revistas científicas que leem.

Plano para um futuro melhor

A pesquisa médica poderia ser realizada pelas razões certas e poderia ser bem conduzida e publicada. Considerar individualmente, nenhuma das sugestões que se seguem é nova. Considerados em conjunto e promovidos conjuntamente pelos pacientes e clínicos, os nossos oito pontos de ação constituem um plano para um futuro melhor no que diz respeito aos testes e à utilização dos tratamentos.

1. Aumentar o conhecimento geral sobre como decidir se as afirmações sobre os efeitos dos tratamentos são ou não fidedignas.

Uma condição para a mudança é a conscientização do grande público das formas como os vieses e o acaso podem distorcer seriamente as evidências sobre os efeitos dos tratamentos. Um dos recursos mais importantes da investigação científica – reconhecer e minimizar os vieses – dificilmente pode ser considerado como sendo do "conhecimento geral". Precisamos de esforços mais determinados para reduzir estas lacunas importantes na compreensão e para tornar estes conceitos uma parte rotineira da educação, da idade escolar em diante.

2. Aumentar a capacidade de preparação, manutenção e disseminação de revisões sistemáticas de evidências de pesquisas sobre os efeitos dos tratamentos

Muitas das respostas às perguntas sobre os efeitos dos tratamentos podem ser prontamente obtidas através da revisão sistemática das evidências que já existem, mantendo essas revisões atualizadas e disseminando os resultados de modo eficaz para profissionais e pacientes. Há ainda um longo caminho a percorrer antes de as mensagens de evidências existentes estarem prontamente disponíveis nas revisões sistemáticas. Abordar esta deficiência deve ser uma das metas principais dos sistemas de saúde, para que a informação confiável sobre os efeitos de tratamentos seja sintetizada e disponibilizada de modo acessível.

3. Encorajar a honestidade quando existem incertezas sobre os efeitos dos tratamentos

Admitir a incerteza é muitas vezes algo difícil para os profissionais de saúde, e que por vezes não é bem aceito pelos pacientes. Como consequência, os pacientes recebem muitas vezes um falso sentido de segurança e não são informados sobre as incertezas na evidência. Para que

os médicos e os pacientes trabalhem juntos com êxito para uma avaliação mais eficiente dos efeitos dos tratamentos, ambas as partes devem estar mais preparadas para reconhecer que os tratamentos avaliados inadequadamente podem causar prejuízos substanciais; eles têm de familiarizar-se mais com os métodos necessários para obter evidência confiável. É necessário descobrir as melhores formas de fazer isso acontecer.

4. Identificar e dar prioridade à pesquisa que aborda questões que são consideradas importantes por pacientes e clínicos

Os portfólios dos financiadores de pesquisas e das instituições acadêmicas são dominados pela pesquisa básica que tem poucas probabilidades de beneficiar os pacientes no futuro próximo e pela pesquisa direcionada para a maximização dos lucros para a indústria. A pesquisa aplicada a perguntas que não oferecem qualquer potencial lucrativo, embora seja importante para os pacientes, tem de lutar por recursos, mesmo quando apoiada publicamente. Devemos assegurar que mais será feito para identificar as perguntas que os pacientes e os médicos estão fazendo sobre os efeitos dos tratamentos, e que os financiadores das pesquisas as levem em consideração ao dar prioridade à pesquisa para reduzir essas incertezas.

5. Confrontar os padrões do duplo consentimento para o tratamento

Os médicos que estão preparados para admitir as incertezas sobre os efeitos dos tratamentos e para encontrar respostas em comparações formais de tratamentos estão sujeitos a regras mais rígidas na sua interação com pacientes do que os seus colegas que não estão preparados para tal. Este perverso padrão duplo é ilógico e indefensável. Quando existem incertezas sobre efeitos de tratamentos, a participação em estudos randomizados ou em outros métodos de avaliação livre de viés deve ser a norma. Devemos assegurar que a participação na pesquisa sobre os efeitos dos tratamentos não seja apresentada necessariamente como um esforço arriscado, o que implica que a prática "padrão" é sempre eficaz e segura.

6. Acabar com as ineficácias dentro da comunidade de pesquisadores

Muitas pessoas ficam surpreendidas por descobrir que os pesquisadores não têm de avaliar sistematicamente o que já é conhecido quando buscam financiamento e aprovação ética para novas pesquisas. A consequência é inevitável: a pesquisa mal concebida e francamente desnecessária continua acontecendo em uma escala inaceitável em termos éticos e científicos. Deveríamos pressionar os financiadores de pesquisas e os comitês de ética em pesquisa a garantir que os pesquisadores não embarquem em novas pesquisas sem consultar revisões

sistemáticas de outras evidências relevantes. Os relatórios de novas pesquisas devem começar por apresentar referências a revisões sistemáticas mostrando porque é necessário realizar a pesquisa adicional e terminar mostrando a diferença que os novos resultados fizeram para a totalidade da evidência.

7. Declarações ilegais das práticas de publicação com viés

Para ajudar a reprimir as práticas de publicação com viés, são necessárias medidas quando os estudos começam e quando terminam. Quando os experimentos começam eles devem ser registrados e os protocolos devem ser disponibilizados publicamente para análise. Na sua conclusão, os resultados de todos os experimentos devem ser publicados e os dados não processados devem ser disponibilizados para serem examinados e analisados mais profundamente.

8. Exigir transparência da informação sobre conflitos comerciais e outros conflitos de interesse

Existe atualmente evidência substancial de que os interesses financeiros pessoais e outros interesses por vezes têm precedência sobre os interesses dos pacientes na concepção, condução, análise, interpretação e utilização da pesquisa. Isto coloca em risco a confiança mútua necessária para garantir que a pesquisa sirva os interesses dos pacientes mais eficazmente. Todas as pessoas envolvidas, desde empresas comerciais a grupos de pressão de pacientes, deviam ter como requisito serem transparentes sobre os interesses pessoais que não sejam o bem-estar dos pacientes.

É necessário agir já

A revolução nos testes de tratamentos já deveria ter ocorrido há muito tempo. Se os profissionais e os pacientes agirem juntos, as etapas que defendemos são eminentemente praticáveis. Vocês, os leitores, devem exigir mudanças – já.

UM PLANO DE AÇÃO – O QUE VOCÊ PODE FAZER

Identifique perguntas sobre efeitos de tratamentos que são importantes para você.

Aprenda a reconhecer a incerteza, mexa-se, faça perguntas, procure respostas honestas.

Não tenha medo de perguntar ao seu médico sobre quais os tratamentos disponíveis, o que pode acontecer se você escolher um determinado tratamento, e o que pode acontecer se você não escolher nenhum tratamento.

Quando tiver de pensar sobre possíveis tratamentos, poderá encontrar informação útil para ajudar na decisão no site www.ohri.ca/DecisionAid. Consulte também: Recursos adicionais (Deseja saber mais sobre a tomada de decisão compartilhada?)

Use sites de confiança como o NHS Choices (www.nhs.uk).

Consulte: Capítulo 12 e a seção Recursos adicionais neste livro.

Seja um cético saudável quanto a afirmações infundadas e relatórios da mídia sobre "progressos" de tratamentos, quanto à forma como os "números" são relatados na mídia, especialmente números grandes nas afirmações em manchetes de jornal!

Questione os tratamentos oferecidos a você ou a sua família que têm como base crenças e dogmas, mas que não foram comprovados pela evidência confiável.

Tenha cuidado com os "rótulos" de doenças e investigação exagerada e desnecessária (consultar os Capítulos 2 e 4) – descubra se a doença em questão é considerada de alto risco ou baixo risco para você. Pergunte o que aconteceria caso não fosse feito algo de imediato.

Concorde em participar de um ensaio clínico somente sob certas condições: (i) se o protocolo do estudo tiver sido registrado e disponibilizado ao público; (ii) se o protocolo se referir a revisões sistemáticas de evidência existente mostrando que o estudo se justifica; e (iii) se você receber uma garantia por escrito de como os resultados completos do estudo serão publicados e enviados para todos os participantes que indicarem o desejo de recebê-los.

Incentive e trabalhe com profissionais de saúde, pesquisadores, financiadores de pesquisas e outros que estão tentando promover pesquisas que abordam perguntas respondidas inadequadamente sobre os efeitos de tratamentos que você considera importantes.

Incentive uma educação mais ampla sobre os efeitos do viés e do acaso. Pressione o seu representante político eleito e outros para que faça mais para enfatizar isto no currículo escolar, começando nas escolas primárias.

Referências

Capítulo 13. Pesquisar pelas razões certas: plano para um futuro melhor

²⁰¹ Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009; 374:86-89.

²⁰² Roberts I, Yates D, Sandercock P, *et al*; CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1321-8.

-
- ²⁰³ Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317:235-40.
- ²⁰⁴ Finfer S, Bellomo R, Bryce N, *et al* (SAFE Study Investigators). A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine* 2004; 350:2247-56.
- ²⁰⁵ Edwards A, Elwyn G, Atwell C, *et al*. Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development. Report to Health in Partnership programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice. University of Wales College of Medicine, 2002.
- ²⁰⁶ Farrell C, ed. *Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme*. London: Department of Health Publications, April 2004. Disponível a partir de: www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332.
- ²⁰⁷ Donovan J, Mills N, Smith M, *et al* for the ProtecT Study Group. Improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002; 325:766-70.
- ²⁰⁸ Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organization. James Lind Library, 2010 (www.jameslindlibrary.org).
- ²⁰⁹ Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004; 291:2457-65.
- ²¹⁰ Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet* 2005; 365:1159-62.
- ²¹¹ Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* 2008; 336:1472-4.
- ²¹² Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. *Lancet* 2010; 376:20-21.

Referências

Prefácio - Ben Goldacre

- 1 Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326:1167-70.
- 2 Schwitzer G, Ganapati M, Henry D, et al. What are the roles and responsibilities of the media in disseminating health information? *PLoS Med* 2(7):e215.
- 3 Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, et al. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32.
- 4 Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet* 2005;366:726-32.
- 5 Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD007176.

Introdução

- 1 Nolte E, McKee CM. Does health care save lives? Avoidable mortality revisited. London: Nuffield Trust, 2004.
- 2 Nolte E, McKee CM. Measuring the health of nations: updating an earlier analysis. *Health Affairs* 2008;27(1): 58-77.
- 3 Gigerenzer G. Reckoning with risk. London: Penguin Books, 2003. Citing Franklin B. Letter to Jean Baptiste Le Roy, 13 November 1789. Writings, vol x.
- 4 Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate, 2008, px.
- 5 Matthews A, Dowswell T, Haas DM, et al. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD007575.
- 6 Irwig L, Irwig J, Trevena L, et al. *Smart health choices: making sense of health advice*. London: Hammersmith Press, 2008. pdf freely available at: www.health.usyd.edu.au/shdg/resources/smart_health_choices.php and from www.jameslindlibrary.org.

7 Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. Know your chances: understanding health statistics. Berkeley: University of California Press, 2008. pdf freely available at www.jameslindlibrary.org.

Capítulo 1. Novo nem sempre é sinônimo de melhor

1 Vandembroucke JP. Thalidomide: an unanticipated adverse event. 2003. Available from: www.jameslindlibrary.org.

2 Stephens T, Brynner R. Dark medicine: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine. Cambridge, Mass: Perseus Publishing, 2001.

3 Thomson D, Capstick T. How a risk management programme can ensure safety in thalidomide use. *Pharmaceutical Journal* 2004 Feb 14:194-5.

4 Krumholz HM, Ross JR, Presler AH, et al. What have we learnt from Vioxx? *BMJ* 2007;334:120-3.

5 Merck statements dated 7 December 2009, on Vioxx proceedings in Ontario, Canada, and 4 March 2010 on Vioxx judgment in Australia, available at www.merck.com.

6 Cohen D. Rosiglitazone what went wrong? *BMJ* 2010;341:c4848.

7 Lehman R, Yudkin JS, Krumholz HM. Licensing drugs for diabetes: surrogate end points are not enough, robust evidence of benefits and harms is needed. *BMJ* 2010;341:c4805.

8 Blackstone EH. Could it happen again? The Björk-Shiley convexo-concave heart valve story. *Circulation* 2005;111:2717-19.

9 Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, et al. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32.

10 Timmins N. Drugs watchdog gets harsh treatment. *Financial Times*, 8 October 2005, p6.

11 Hawkes N. Wonder drug is “cure” for cancer, say doctors. *The Times*, 20 October 2005.

12 Press MF, Sauter G, Bernstein L, et al. Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clinical Cancer Research* 2005;11(18):6598-607.

13 NICE draft guidance on trastuzumab (Herceptin) for early breast cancer (press release), 9 June 2006. www.nice.org.uk/page.aspx?o=328789.

14 Cumming J, Mays N, Daubé J. How New Zealand has contained expenditure on drugs. *BMJ* 2010;340:1224-6.

15 NHS NICE Technology Appraisal TA34. Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer. Issue date March 2002; review date April 2005. www.nice.org.uk/TA34.

Capítulo 2. Efeitos esperados que não se concretizam

1 Gilbert R, Salanti G, Harden M, et al. Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of clinicians' recommendations from 1940-2000. *International Journal of Epidemiology* 2005;34:74-87.

2 Furberg CD. Effect of antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1983;52:32C-36C.

3 Chalmers I. In the dark. Drug companies should be forced to publish all the results of clinical trials. How else can we know the truth about their products? *New Scientist* 2004, 6 March, p19. Citing Moore T, *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.

4 Cowley AJ, Skene A, Stainer K, et al. The effect of lorcinide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161-6.

5 Chalmers I. Evaluating the effects of care during pregnancy and childbirth. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, eds. *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford: Oxford University Press, 1989:3-38.

6 Ulfelder H. The stilbestrol disorders in historical perspective. *Cancer* 1980;45:3008-11.

7 Office of Technology Assessment. *Identifying health technologies that work: searching for evidence*. Washington, DC: US Government Printing Office, 1994.

8 Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997;315:149-53.

9 Anonymous. HRT: update on the risk of breast cancer and long-term safety. *Current Problems in Pharmacovigilance* 2003;29:1-3. Citing results of Women's Health Initiative randomized controlled trial (*JAMA* 2003;289:3243-53) and Million Women Study (*Lancet* 2003;362:419-27).

10 Roberts H. Hormone replacement therapy comes full circle. *BMJ* 2007;335:219-20.

11 Williams HC. Evening primrose oil for atopic dermatitis: time to say goodnight (editorial). *BMJ* 2003;327:1358-9.

12 Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatment for atopic eczema. *Health Technology Assessment* 2000;4(37):1-191.

13 Takwale A, Tan E, Agarwal S, et al. Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *BMJ* 2003;327:1385-7.

Capítulo 3. Mais não significa melhor

1 Crile G. A plea against blind fear of cancer. *Life*, 31 October 1955, pp128- 32.

2 Baum M, Houghton J. Contribution of randomised controlled trials to understanding and management of early breast cancer. *BMJ* 1999;319:568-71.

3 Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2002;347:1227-32.

4 Baum M. *Breast beating: a personal odyssey in the quest for an understanding of breast cancer, the meaning of life and other easy questions*. London: Anshan, 2010.

5 Japanese Breast Cancer Society. Results of questionnaires concerning breast cancer surgery in Japan 1980-2003. *Breast Cancer* 2005;12(1).

6 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *New England Journal of Medicine* 1988;319:1681-92.

7 Clinical Trial Service Unit website: www.ctsu.ox.ac.uk.

8 The Cochrane Collaboration website: www.cochrane.org.

9 Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times Special Report*, 2 October 1999.

10 Farquhar C, Marjoribanks J, Basser R, et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.:172

11 Farquhar C, Marjoribanks J, Basser R, et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003142.

12 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1659-72.

- 13 Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1673-84.
- 14 Carlson GW, Woods WC. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *JAMA* 2011;305:606-7.

Capítulo 4. Precoce não é necessariamente melhor

- 1 Raffle A, Gray M. *Screening: evidence and practice*. Oxford: Oxford University Press, rev. repr., 2009.
- 2 Sense About Science. *Making sense of screening*. London: Sense About Science, 2009. Available from www.senseaboutscience.org.
- 3 Goodman MT, Gurney JG, Smith MA, et al. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al (eds). *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No.99- 4649. Bethesda, MD, 1999. SEER Pediatric Monograph available at <http://seer.cancer.gov/publications/childhood>.
- 4 Mullassery D, Dominici C, Jesudason EC, et al. Neuroblastoma: contemporary management. *Archives of Disease in Childhood – Education and Practice* 2009;94:177-85.
- 5 Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56.
- 6 Raffle A, Gray M. op. cit., pp89-92.
- 7 Welch HG. *Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why*. Berkeley and Los Angeles: University of California Press, 2004, p77.
- 8 Cosford PA, Leng GC, Thomas J. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 2, Art. No.: CD002945.
- 9 Welch HG. Screening mammography – a long run for a short slide? *New England Journal of Medicine* 2010; 363:1276-8.
- 10 Heath I. It is not wrong to say no. Why are women told only the benefits of breast screening and none of the possible harms? *BMJ* 2009; 338:1534.
- 11 Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD001877.
- 12 Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003373. (No change, Update, Issue 3, July 2008.)
- 13 McPherson K. Should we screen for breast cancer? *BMJ* 2010;340:c3106.

- 14 Cancer Research UK. Prostate cancer – UK incidence statistics. Updated 23 December 2010. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/prostate/incidence>.
- 15 Chapman S, Barratt A, Stockler M. Let sleeping dogs lie? What men should know before getting tested for prostate cancer. Sydney: Sydney University Press, 2010. pdf available from: <http://ses.library.usyd.edu.au/bitstream/2123/6835/3/Let-sleeping-dogs-lie.pdf>.
- 16 Holmström B, Johansson M, Bergh A, et al. Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ* 2009;339:b3537.
- 17 Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543.
- 18 Stark JR, Mucci L, Rothman KJ, et al. Prostate cancer screening: the controversy continues. *BMJ* 2009;339:b3601.
- 19 National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New England Journal of Medicine* 2011;365:395-409.
- 20 Moynihan R. Beware the fortune tellers peddling genetic tests. *BMJ* 2010;341:c7233.
- 21 Thornton H. The screening debates: time for a broader approach? *European Journal of Cancer* 2003;39:1807-9.
- 22 Adapted from Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public health paper no 34. Geneva: World Health Organization, 1968.
- 23 COMARE 12th Report: The impact of personally initiated X-ray computed tomography scanning for the health assessment of asymptomatic individuals. Press release, 19 December 2007. www.comare.org.uk/12thReportPressRelease.htm.
- 24 Department of Health. Better protection for patients having ‘MOT’ scans: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+/www.dh.gov.uk/en/MediaCentre/Pressreleasesarchive/DH_115243.
- 25 Food and Drug Administration. Radiation-emitting products: Computed tomography and full-body CT scans – what you need to know: www.fda.gov/radiation-emittingProducts.

Capítulo 5. Como lidar com a incerteza relativa aos efeitos dos tratamentos

- 1 Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, et al. Oxygen therapy for acutemyocardial infarction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue6. Art No.: CD007160.
- 2 Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334:349-51.

- 3 Goh CL. Flashlamp-pumped pulsed dye laser (585nm) for the treatment of portwine stains: a study of treatment outcome in 94 Asian patients in Singapore. *Singapore Medical Journal* 2000;41:24-28.
- 4 Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2001;344:1031-7.
- 5 Goldman J for the British Committee for Standards in Haematology. Recommendations for the management of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukaemia. London: BSH, 2007.
- 6 Purohit N, Ray S, Wilson T, et al. The parent's kiss: an effective way to remove paediatric nasal foreign bodies. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2008;90:420-2.
- 7 Sanghavi DM. How should we tell the stories of our medical miracles? *Lancet* 2010;375:2068-9.
- 8 Léauté-Labrèze C, Dumas la Roque E, Hubische T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine* 2008;358:2649-51.
- 9 Huikeshoven M, Koster PHL, de Borgie CAJM, et al. Re-darkening of portwine stains 10 years after pulsed-dye-laser treatment. *New England Journal of Medicine* 2007;356:1235-40.
- 10 Waner M. Recent developments in lasers and the treatment of birthmarks. *Archives of Disease in Childhood* 2003;88:372-4.
- 11 Anti-Thrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Clinical Trial Service Unit website: www.ctsu.ox.ac.uk/projects/att.
- 12 Lin CWC, Moseley AM, Refshauge KM. Rehabilitation for ankle fractures in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD005595.
- 13 Lindley RI. Personal communication, 2005.
- 14 Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD000213.
- 15 Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al; for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine* 2007;357:1893-902.
- 16 Caffeine citrate (Comment) in *Neonatal Formulary* 5. Available from: www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/comment/caffeine1.pdf.
- 17 Kenyon S, Pike, K, Jones DR, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008;372:1310-18.

- 18 Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008;372:1319-27.
- 19 Erythromycin (Comment) in: Neonatal Formulary 5. Available from: www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/commentary/erythromycin.pdf.
- 20 Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-75.
- 21 General Medical Council. Good Medical Practice. London: GMC, 2006, p13.
- 22 Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000;320:1686.
- 23 Pritchard-Jones K, Dixon-Woods M, Naafs-Wilstra M, et al. Improving recruitment to clinical trials for cancer in childhood. *Lancet Oncology* 2008;9:392-9.
- 24 Equator network resource centre for good reporting of health research studies: www.equator-network.org.
- 25 Smithells RW. Iatrogenic hazards and their effects. *Postgraduate Medical Journal* 1975;15:39-52.

Capítulo 6. Testes imparciais de tratamentos

- 1 Hopkins WA. Patulin in the common cold. IV. Biological properties: extended trial in the common cold. *Lancet* 1943;ii:631-5.
- 2 Sanders TAB, Woolfe R, Rantzen E. Controlled evaluation of slimming diets: use of television for recruitment. *Lancet* 1990;336:918-20.
- 3 Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334: 349-51.
- 4 Pocock SJ. Randomised clinical trials. *BMJ* 1977;1:1661.
- 5 Balfour TG. Quoted in West C (1854). *Lectures on the Diseases of Infancy and Childhood*. London: Longman, Brown, Green and Longmans, p600.
- 6 King G, Gakidou E, Imai K, et al. Public policy for the poor? A randomized assessment of the Mexican universal health insurance programme. *Lancet* 2009;373:1447-54.
- 7 Peto J, Eden OB, Lilleyman J, et al. Improvement in treatments for children with acute lymphoblastic leukaemia: The Medical Research Council UKALL Trials, 1972-84. *Lancet* 1986;i:408-11.

- 8 Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK, et al. The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology* 1994;44:16-20.
- 9 Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine* 2002;347:81-8.
- 10 Venning GR. Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarms. *BMJ* 1982;284:249-54.
- 11 McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, et al on behalf of the Yellow Card Collaborative. Adverse drug reaction reporting in the UK: a retrospective observational comparison of Yellow Card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Safety* 2010;33:775-88.
- 12 Kocher T. Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Archiv für Klinische Chirurgie* 1883;29:254-337.
- 13 Silverman WA, Andersen DH, Blanc WA, et al. A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic regimens. *Pediatrics* 1956;18:614-25.
- 14 Zhang J, Ding E, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2006;296:1619-21.
- 15 Vandembroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. *JAMA* 2008;300:2417-9.
- 16 Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.

Capítulo 7. Considerações sobre o efeito do acaso

- 1 Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
- 2 CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomized placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957-9.
- 3 CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.

4 Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, et al and the NeOProm Collaborative Group. NeOProm: Neonatal Oxygenation Prospective Metaanalysis Collaboration study protocol. BMC Pediatrics 2011; 11:6.

Capítulo 8. Avaliação de todas as evidências relevantes e confiáveis

1 ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS- 2. Lancet 1988;332:349-60.

2 Reynolds LA, Tansey EM, eds. Prenatal corticosteroids for reducing morbidity and mortality after preterm birth. London: Wellcome Trust Centre for the History of Medicine, 2005.

3 Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organisation. James Lind Library 2010 (www.jameslindlibrary.org).

4 Cowley AJ, Skene A, Stainer K, et al. The effect of lorcaïnide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. International Journal of Cardiology 1993;40:161-6.

5 Moore T. Deadly Medicine. New York: Simon and Schuster, 1995.

6 Stjernswärd J. Decreased survival related to irradiation postoperatively in early operable breast cancer. Lancet 1974;ii:1285-6.

7 Stjernswärd J. Meta-analysis as a manifestation of ‘bondförmuft’ (‘peasantsense’). JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation 2009 (www.jameslindlibrary.org).

8 Fugh-Berman AJ. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold “HRT”. PLoS Medicine 2010;7(9):e1000335.

9 Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. Lancet 2004;363:1341-5.

10 Spielmans GI, Biehn TL, Sawrey DL. A case study of salami slicing: pooled analysis of duloxetine for depression. Psychotherapy and Psychosomatics 2010;79:97-106.

11 Antman EM, Lau J, Kupelnick B, et al. A comparison of results of metaanalysis of randomized control trials and recommendations of clinical experts. JAMA 1992;268:240-8.

12 Natanson C, Kern SJ, Lurie P, et al. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. JAMA 2008;299(19):2304-12.

- 13 Chalmers I. TGN1412 and The Lancet's solicitation of reports of phase 1 trials. *Lancet* 2006;368:2206-7.
- 14 Jack A. Call to release human drug trial data. *Financial Times*, 8 August 2006.
- 15 Kenter MJH, Cohen AF. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. *Lancet* 2006;368:1387-91.
- 16 McLellan F. 1966 and all that – when is a literature search done? *Lancet* 2001;358:646.
- 17 Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.:CD001928.
- 18 Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.
- 19 O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, et al. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Annals of Neurology* 2006;59:467-77.
- 20 CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomized placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957-9.

Capítulo 9. Regulação dos testes imparciais de tratamentos: ajuda ou obstáculo?

- 1 Emanuel EJ, Menikoff J. Reforming the regulations governing research with human subjects. *New England Journal of Medicine* 2011;10.1056/NEJMs1106942.NEJM.org.
- 2 Chalmers I, Lindley R. Double standards on informed consent to treatment. In: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. London: BMJ Books 2001, pp266-75.
- 3 Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, et al. Efficacy of a Cancer Research UK communicating skills training model for oncologists: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:650-6.
- 4 Chalmers I. Regulation of therapeutic research is compromising the interests of patients. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 2007;21:395-404.
- 5 Roberts I, Prieto-Marino D, Shakur H, et al. Effect of consent rituals on mortality in emergency care research. *Lancet* 2011;377:1071-2.

Capítulo 10. Pesquisa: boa, má e desnecessária

- 1 Equator network resource centre for good reporting of health research studies: www.equator-network.org.

- 2 European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87.
- 3 Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001081.
- 4 The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-90.
- 5 Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD000025.
- 6 Global Report. UNAIDS report on the Global AIDS epidemic 2010: www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm.
- 7 Grimwade K, Swingle G. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in adults with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD003108.
- 8 Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, et al. Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1865
- 9 MRC News Release. Antibiotic drug almost halves AIDS-related death in children. London: MRC, 19 November 2004.
- 10 World Health Organization and UNICEF. Co-trimoxazole prophylaxis for HIV-exposed and HIV-infected infants and children: practical approaches to implementation and scale up. WHO and UNICEF, 2009.
- 11 Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia. *Lancet* 1996;347:1696-7.
- 12 Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998;317:1181-4.
- 13 Howell CJ, Chalmers I. A review of prospectively controlled comparisons of epidural with non-epidural forms of pain relief during labour. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1992;1:93-110.
- 14 Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art No.: CD001928.
- 15 Horn J, de Haan RJ, Vermeulen RD, Luiten PGM, et al. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.

- 16 Fergusson D, Glass KC, Hutton B, et al. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: using clinical equipoise to stop the bleeding. *Clinical Trials* 2005;2:218-32.
- 17 Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000;355:2037-40.
- 18 Cream J, Cayton H. New drugs for Alzheimer's disease – a consumer perspective. *CPD Bulletin Old Age Psychiatry* 2001;2:80-2.
- 19 Cohen CI, D'Onofrio A, Larkin L, et al. A comparison of consumer and provider preferences for research on homeless veterans. *Community Mental Health Journal* 1999;35:273-9.
- 20 Griffiths KM, Jorm AF, Christensen H, et al. Research priorities in mental health, Part 2: an evaluation of the current research effort against stakeholders' priorities. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2002;36:327-39.
- 21 Oliver S, Gray J. A bibliography of research reports about patients', clinicians' and researchers' priorities for new research. London: James Lind Alliance, December, 2006.
- 22 Chalmers I. Current controlled trials: an opportunity to help improve the quality of clinical research. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2000;1:3-8. Available from: <http://cvm.controlled-trials.com/content/1/1/3>.
- 23 Editorial. Safeguarding participants in controlled trials. *Lancet* 2000;355:1455-63.
- 24 Fugh-Berman A. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold "HRT". *PLoS Medicine* 2010;7(9):e10000335.
- 25 Heimans L, van Hylckama V, Dekker FW. Are claims of advertisements in medical journals supported by RCTs? *Netherlands Journal of Medicine* 2010;68:46-9.
- 26 Lexchin J, Bero LA, Djulbeovic B, et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-76.
- 27 Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. 179 *Lancet* 2000;355:1574.
- 28 Angell M. Is academic medicine for sale? *New England Journal of Medicine* 2000;342:1516-8.
- 29 Grant J, Green L, Mason B. From bench to bedside: Comroe and Dripps revisited. HERG Research Report No. 30. Uxbridge, Middlesex: Brunel University Health Economics Research Group, 2003.
- 30 Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, et al. Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ* 2004;328:514-7.
- 31 Weatherall D. The quiet art revisited. *Lancet* 2011;377:1912-13.
- 32 Pirmohamed M. Cited in Mayor S. Fitting the drug to the patient. *BMJ* 2007;334:452-3.

- 33 Editorial. The human genome at ten. *Nature* 2010;464:649-50.
- 34 Mackillop WJ, Palmer MJ, O'Sullivan B, et al. Clinical trials in cancer: the role of surrogate patients in defining what constitutes an ethically acceptable clinical experiment. *British Journal of Cancer* 1989;59:388-95.
- 35 The Psoriasis Association: www.psoriasis-association.org.uk.
- 36 National Psoriasis Association. Statistics about psoriasis: www.psoriasis.org/netcommunity/learn_statistics.
- 37 Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. In: Rawlins M, Littlejohns P, ed. *Delivering quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp53-6.

Capítulo 11. Fazer com que a pesquisa certa se realize é responsabilidade de todos

- 1 Oliver S, Clarke-Jones L, Rees R, et al. Involving consumers in research and development agenda setting for the NHS: developing an evidence-based approach. *Health Technology Assessment Report* 2004;8(15).
- 2 NIHR Guy's and St. Thomas' and King's College London's Biomedical Research Centre. Involving users in the research process: a 'how to' guide for researchers. Version 1, April 2010. Available from: www.biomedicalresearchcentre.org.
- 3 Cartwright J, Crowe S. *Patient and public involvement toolkit*. London: Wiley-Blackwell and BMJI Books, 2011.
- 4 European Science Foundation/EMRC. *Implementation of medical research in clinical practice – a growing challenge*. Strasbourg: ESF, 2011.
- 5 Hanley B, Truesdale A, King A, et al. Involving consumers in designing, conducting, and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *BMJ* 2001;322:519-23.
- 6 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:415-7.
- 7 Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research*. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Available from: www.invo.org.uk.
- 8 Petit-Zeman S, Firkins L, Scadding JW. The James Lind Alliance: tackling research mismatches. *Lancet* 2010;376:667-9.
- 9 Patient Partner Project. An EU programme 'Identifying the needs for patients partnering in clinical research': www.patientpartner-europe.eu.

10 Thornton H, Edwards A, Elwyn G. Evolving the multiple roles of ‘patients’ in health-care research: reflections after involvement in a trial of shared decision-making. *Health Expectations* 2003;6:189-97.

11 Dixon-Woods M, Agarwal S, Young B et al. Integrative approaches to qualitative and quantitative evidence. NHS Health Development Agency, 2004.

12 Kushner R. Breast cancer: a personal history and an investigative report. New York: Harcourt Brace Jovanovitch, 1975.

13 Lerner BH. The breast cancer wars: hope, fear, and the pursuit of a cure in twentieth-century America. New York: Oxford University Press, 2003.

14 Institute of Medical Ethics Working Party on the ethical implications of AIDS: AIDS, ethics, and clinical trials. *BMJ* 1992;305:699-701.

15 Thornton H. The patient’s role in research. [Paper given at The Lancet ‘Challenge of Breast Cancer’ Conference, Brugge, April 1994.] In: Health Committee Third Report. Breast cancer services. Volume II. Minutes of evidence and appendices. London: HMSO, July 1995, 112-4.

16 Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomized double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994;343:871-81.

17 Perehudoff K, Alves TL. Patient and consumer organisations at the European Medicines Agency: financial disclosure and transparency. Amsterdam: Health Action International, 2010. Available from www.haieurope.org.

18 Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients’ organisations. *BMJ* 2003;326:1208-10.

19 Consumers’ Association. Who’s injecting the cash? Which? 2003, April, pp24-25.

20 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:415-7.

21 Donovan J, Mills N, Smith M, et al for the ProtecT Study Group. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002;325:766-70.

Capítulo 12. Então o que torna a saúde melhor?

1 Edwards A, Elwyn G, Atwell C, et al. Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster

randomised trial of professional skill development. Report to Health in Partnership programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice. University of Wales College of Medicine, 2002.

2 Farrell C, ed. Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme. London: Department of Health Publications, April 2004. Available from: www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332.

3 Adapted from Marshall T. Prevention of cardiovascular disease. Risk and benefit calculator. Available from: www.haps.bham.ac.uk/publichealth/cardiovascular/index.shtml.

4 Evans I, Thornton H. Transparency in numbers: the dangers of statistical illiteracy. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2009;102:354-6.

5 Irwig L, Irwig J, Trevena L, et al. Smart health choices: making sense of health advice. London: Hammersmith Press, 2008.

6 Salzburg Global Seminar website: www.salzburgglobal.org.

7 Salzburg statement on shared decision making: Salzburg Global Seminar. *BMJ* 2011;342:d1745. Available from: www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full.

Capítulo 13. Pesquisar pelas razões certas: plano para um futuro melhor

1 Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86-89.

2 Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al; CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2004;364:1321-8.

3 Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998;317:235-40.

4 Finfer S, Bellomo R, Bryce N, et al (SAFE Study Investigators). A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine* 2004;350:2247-56.

5 Edwards A, Elwyn G, Atwell C, et al. Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development. Report to Health in Partnership programme,

UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice. University of Wales College of Medicine, 2002.

6 Farrell C, ed. Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme. London: Department of Health Publications, April 2004. Available from: www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332.

7 Donovan J, Mills N, Smith M, et al for the ProtecT Study Group. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002;325:766-70.

8 Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organization. James Lind Library, 2010 (www.jameslindlibrary.org).

9 Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.

10 Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet* 2005;365:1159-62.

11 Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* 2008;336:1472-4.

12 Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. *Lancet* 2010;376:20-21.

Recursos adicionais relevantes

Deseja obter mais informações gerais sobre como avaliar tratamentos de saúde?

Sites

Avaliação de tratamentos de saúde

www.testingtreatments.org é onde vai encontrar uma versão eletrônica gratuita da segunda edição de *Avaliação de tratamentos de saúde* e onde serão adicionadas traduções e outros materiais ao longo dos próximos anos. Existem traduções de *Avaliação de tratamentos de saúde* disponíveis no site em árabe, chinês, alemão, italiano, polonês, português e espanhol.

James Lind Library (Biblioteca James Lind)

www.jameslindlibrary.org

Cochrane Collaboration (Colaboração Cochrane)

www.cochrane.org

Escolhas do NHS

www.nhs.uk (digite "pesquisa" na janela de pesquisa)

UK Clinical Research (Pesquisa clínica do Reino Unido)

www.ukcrc.org

Healthtalkonline (Falando de saúde online)

www.healthtalkonline.org

US National Cancer Institute (Instituto nacional do Câncer dos EUA)

Material educativo sobre ensaios clínicos

<http://cancertrials.nci.nih.gov/clinicaltrials/learning>

Livros

Ben Goldacre. *Bad science*. London: Harper Perennial, 2009.

Bengt D Furberg, Curt D Furberg. *Evaluating clinical research: all that glitters is not gold*. 2nd edition. New York: Springer, 2007.

Steven Woloshin, Lisa Schwartz, Gilbert Welch. *Know your chances: understanding health statistics*. Berkeley: University of California Press, 2008. Disponível gratuitamente em www.jameslindlibrary.org.

Les Irwig, Judy Irwig, Lyndal Trevena, Melissa Sweet. *Smart health choices: making sense of health advice*. London: Hammersmith Press, 2008. Disponível gratuitamente em www.jameslindlibrary.org.

Trish Greenhalgh. *How to read a paper: the basics of evidence-based medicine*. 4th edition. Oxford and London: Wiley-Blackwell and BMJI Books, 2010.

H Gilbert Welch, Lisa M. Schwartz, Steven Woloshin. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Boston: Beacon Press, 2011.

Deseja obter informações sobre o que se sabe sobre os efeitos dos tratamentos?

Cochrane Library

www.thecochranelibrary.com

Evidência do NHS

www.evidence.nhs.uk

Informed Health Online (Informação para saúde on-line)

www.informedhealthonline.org

Deseja obter informações sobre o que não se sabe sobre os efeitos dos tratamentos?

Banco de dados britânico das incertezas sobre os efeitos dos tratamentos (UK DUETs)

www.library.nhs.uk/duets

Deseja obter informações sobre a pesquisa atual que está estudando e as incertezas quanto aos efeitos dos tratamentos?

Plataforma internacional de registro de ensaios clínicos da OMS

www.who.int/trialsearch

Registro de ensaios clínicos da UE

<https://www.clinicaltrialsregister.eu>

Registro de ensaios clínicos dos Institutos nacionais de saúde dos EUA

www.clinicaltrials.gov

Estudos de câncer em australianos

www.australiancancertrials.gov.au

Deseja participar de investigações para a melhoria da relevância e da qualidade da pesquisa sobre os efeitos dos tratamentos?

James Lind Alliance (Aliança James Lind)

www.lindalliance.org

Promove a colaboração entre pacientes e médicos para identificar e dar prioridade às incertezas importantes sobre os efeitos dos tratamentos.

National Institute for Health Research (Instituto Nacional para Pesquisa em Saúde)

NIHR Health Technology Assessment (Avaliação tecnológica em saúde)

www.nchta.org

Envolve ativamente os usuários do serviço em todas as fases do seu trabalho.

NIHR Clinical Research Network Coordinating Centre (Centro Coordenador da Rede de Pesquisas Clínicas)

www.crncc.nihr.ac.uk/ppi

Pretende engajar os pacientes, os cuidadores e o público como voluntários para estudos clínicos, levando-os a participar ativamente como pesquisadores.

Cochrane Consumer Network (Rede Cochrane de consumidores)

www.cochrane.org/consumers/homepage.htm

Promove contribuições dos pacientes para revisões sistemáticas de tratamentos preparados pela Colaboração Cochrane.

UK Clinical Research Network (Rede de investigação clínica do Reino Unido)

www.ukcrn.org.uk

Deseja obter treinamento sobre avaliação de pesquisa?

Programa de competências para avaliação crítica

www.casp-uk.net

Organiza workshops e outros recursos para ajudar os indivíduos a desenvolverem competências para descobrir e dar sentido à evidência de pesquisas.

United States Cochrane Center: *Understanding Evidence-based Healthcare: A Foundation for Action* (Centro Cochrane dos Estados Unidos: *Entendendo saúde baseada em evidência: uma fundação para ação*.)

<http://us.cochrane.org/understanding-evidence-based-healthcare-foundation-action>

Um curso na Web projetado para ajudar os indivíduos a entenderem os princípios dos conceitos e competências da saúde baseada em evidência.

Deseja saber mais sobre a tomada de decisão compartilhada?

The Foundation for Informed Medical Decision Making (Fundação para Tomada de Decisão Informada)

www.informedmedicaldecisions.org

Dartmouth-Hitchcock Medical Center: Center for Shared Decision Making (Centro Médico Dartmouth-Hitchcock: Centro para tomada de decisão compartilhada)

http://patients.dartmouth-hitchcock.org/shared_decision_making.html

Salzburg Statement

www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full

www.salzburgglobal.org

Deseja obter informações sem viés sobre pesquisa em animais?

www.sabre.org.uk

www.camarades.info

Lista de vinhetas por capítulo

Introdução

Não tenha certeza de nada

Xenófanes, séc. VI a.C.

Charlie ("Minduim") Brown, séc. XX d.C.

Susser M. *Causal thinking in the health sciences*. Oxford: Oxford University Press, 1983.

Capítulo 1. Novo nem sempre é sinônimo de melhor

Relatos são relatos

Prólogo de Ross N. Em: Ernst E, ed. *Healing, hype, or harm? A critical analysis of complementary or alternative medicine*. Exeter: Societas, 2008:vi-vii.

Uma epidemia trágica de cegueira em bebês

Silverman WA. *Human experimentation: a guided step into the unknown*. Oxford: Oxford University Press, 1985:vii-viii.

Sendo engolido por um furacão

Cooper J. Herceptin (resposta rápida). *BMJ*. Postado no dia 29 de novembro de 2006 em www.bmj.com.

Capítulo 2. Efeitos esperados que não se concretizam

Não é de admirar que ela estivesse confusa

Huntingford CA. Confusion over benefits of hormone replacement therapy. *Lancet* 2004; 363:332.

Capítulo 3. Mais não é necessariamente melhor

Fazemos certas coisas porque...

Parmar MS. We do things because (rapid response). *BMJ*. Postado no dia 1 de março de 2004 em www.bmj.com.

Os tratamentos drásticos nem sempre são os melhores

Brewin T in Rees G, ed. *The friendly professional: selected writings of Thurstan Brewin*. Bognor Regis: Eurocommunica, 1996.

Mastectomia radical clássica (de Halsted)/Mastectomias radicais expandidas

Adaptado de Lerner BH. *The breast cancer wars: hope, fear and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. New York: Oxford University Press, 2003.

Alocação randomizada – uma explicação simples

Harrison J. Presentation to Consumers' Advisory Group for Clinical Trials, 1995.

A luta pela evidência sem viés

Adaptado de Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times Special Report 1*, 2 October 1999.

Capítulo 4. Precoce não é necessariamente melhor

De pessoa a paciente

Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. *British Medical Bulletin* 1971; 27:3-8.

Não assumo que a detecção precoce é compensadora

Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002; 9:56.

Sobrediagnosticar o câncer de próstata

Chapman S, Barratt A, Stockler M. Let sleeping dogs lie? *What men should know before getting tested for prostate cancer*. Sydney: Sydney University Press, 2010: p.25.

O descobridor do PSA expressa-se

Ablin RJ. The great prostate mistake. *New York Times*, March 10, 2010.

Como atrair pessoas para o rastreamento

Woloshin S, Schwartz LM. Numbers needed to decide. *Journal of the National Cancer Institute* 2009; 101:1163-5.

Não jogue pôquer com seus genes

Sense About Science. Making sense of testing: a guide to why scans and other health tests for well people aren't always a good idea. London; *Sense About Science* 2008, p.7. Disponível a partir de www.senseaboutscience.org

O circo do rastreamento

Warlow C. The new religion: screening at your parish church. *BMJ* 2009; 338:b1940.

Capítulo 5. Como lidar com a incerteza relativa aos efeitos dos tratamentos

O progresso gradual não chega as manchetes

Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate, 2008, p.219.

Como enfrentar às incertezas: uma questão de vida ou de morte

Chalmers I. Addressing uncertainties about the effects of treatments offered to NHS patients: whose responsibility? *Journal of the Royal Society of Medicine* 2007; 100:440.

Abordar a incerteza é ser profissional

De: Medical Research Council response to Royal College of Physicians consultation on medical professionalism. 2005.

Médicos falando sobre adivinhação nas prescrições

Adaptado de Petit-Zeman S. *Doctor, what's wrong? Making the NHS human again*. London: Routledge, 2005, pp.79-80.

Será que os pacientes conseguem lidar com a incerteza?

Evans I. More nearly certain. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2005; 98:195-6.

Capítulo 6. Testes imparciais de tratamentos

Errando a cura

James Stuart, King of Great Britaine, France and Ireland. A counterblaste to tobacco. In: *The workes of the most high and mightie prince, James*. Published by James, Bishop of Winton, and Deane of his Majesties Chappel Royall. London: printed by Robert Barker and John Bill, printers to the Kings most excellent Majestie, 1616: pp. 214-222.

Ver para crer

Asher R. Talking sense (Lettsomian lecture, 16 Feb, 1959). *Transactions of the Medical Society of London*, vol LXXV, 1958-59. Reproduced in: Jones, FA, ed. *Richard Asher talking sense*. London: Pitman Medical, 1972.

O programa do Cartão amarelo

Bowser A. A patient's view of the Yellow Card Scheme. In: *Medicines & Medical Devices Regulation: what you need to know*. London: MHRA, 2008. Disponível em www.mhra.gov.uk.

Capítulo 7. Considerações sobre o efeito do acaso

O que significa "estatisticamente significante"?

Spiegelhalter D, citado em: *Making Sense of Statistics*. 2010. www.senseaboutscience.org.

Capítulo 8. Avaliação de todas as evidências relevantes e confiáveis

Por que você começou?

Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine* 2011;154:50-55.

Síntese da informação de pesquisas

Rayleigh, Lord. In: *Report of the fifty-fourth meeting of the British Association for the Advancement of Science; held at Montreal in August and September 1884*. London: John Murray, 1884: pp.3-23.

A importância das revisões sistemáticas

Moher D, Liberati A, Tetzlaff, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement (www.equator-network.org), 2009.

Medicina baseada em marketing

Spielmanns GI, Parry PI. *From Evidence-based Medicine to Marketing-based Medicine: Evidence from Internal Industry Documents. Journal of Bioethical Inquiry* 2010; 7(1):13-29. Disponível on-line: <http://tinyurl.com/Spielmanns>.

A ciência é cumulativa, mas os cientistas não acumulam evidências cientificamente

Goldacre B. Bad Science: How pools of blood trials could save lives. *The Guardian*, 10 May 2008, p.16.

Se as evidências tivessem sido verificadas primeiro, isso teria evitado a morte?

Perkins E. Johns Hopkins Tragedy. *Information Today* 2001; 18:51.54.

Instruções para os autores colocarem os resultados de pesquisas em contexto pelos editores da revista médica *THE LANCET*

Clark S, Horton R. Putting research in context – revisited. *Lancet* 2010; 376:10-11.

Capítulo 9. Regulação dos testes imparciais de tratamentos: ajuda ou obstáculo?

Quem disse que a pesquisa médica é má para a sua saúde?

Hope T. *Medical ethics: a very short introduction*. Oxford: Oxford University Press, 2004, p.99.

Em um mundo ideal

Goldacre B. Pharmaco-epidemiology would be fascinating enough even if society didn't manage it really really badly. *The Guardian*, 17 July 2010. Disponível on-line: [www.badscience.net/2010/07/pharmaco-epidemiology-would-be-fascinating-enough-even-if-society-didn't-manage-it-really-really-badly](http://www.badscience.net/2010/07/pharmaco-epidemiology-would-be-fascinating-enough-even-if-society-didn-t-manage-it-really-really-badly).

Ética com viés

Lantos J. Ethical issues – how can we distinguish clinical research from innovative therapy? *American Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1994; 16: 72-75.

Repensando o consentimento livre e esclarecido

Manson NC, O'Neill O. *Rethinking informed consent in bioethics*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007, p.200.

Uma abordagem sensata do consentimento livre e esclarecido na boa prática médica

Gill R. How to seek consent and gain understanding. *BMJ* 2010; 341:c4000.

Delicadeza acadêmica - ou escolha sensata?

Harrison J. Testing times for clinical research. *Lancet* 2006; 368:909-910.

O que a regulação da pesquisa deve fazer

Ashcroft, R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000; 320:1686.

Capítulo 10. Pesquisa: boa, má e desnecessária

A minha experiência do Magpie

MRC News Release. Magnesium sulphate halves risk of eclampsia and can save lives of pregnant women. London: MRC, May 31, 2002.

Impacto dos medicamentos "Me-Too" (Semelhantes) no Canadá

Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, *et al.* 'Breakthrough' drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ* 2005; 331:815-6.

Médicos e a indústria farmacêutica

Angell M. Drug companies & doctors: a story of corruption. *New York Review of Books*, 15 January 2009.

Duvidoso, desonesto e enganador?

Sackett DL, Oxman AD. HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ* 2003; 327:1442-5.

Basta encontrar o gene

Iannucci A. *The Audacity of Hype*. London: Little, Brown, 2009, pp.270-1.

Pacientes com psoríase pouco beneficiados pela pesquisa

Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. In: Rawlins M, Littlejohns P, eds. *Delivering quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp.53-6.

Capítulo 11. Fazer com que a pesquisa certa se realize é responsabilidade de todos

A escolha dos pacientes: Davi e Golias

Refractor. Patients' choice: David and Goliath. *Lancet* 2001; 358:768.

Uma parceria chave

Professor Dame Sally Davies. Foreword to Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research*. Eastleigh: INVOLVE, 2009.

Pessoas leigas ajudam a repensar à AIDS

Epstein S. *Impure science: AIDS, activism and the politics of knowledge*. London: University of California Press, 1996.

Poder incômodo e novos medicamentos

Wilson PM, Booth AM, Eastwood A. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-132.

Envolvimento dos cidadãos para melhorar à saúde

Moynihan R. Power to the people. *BMJ* 2011; 342:d2002.

Capítulo 12. Então o que torna à saúde melhor?

Tomada de decisão compartilhada

Thornton H. Evidence-based healthcare. What roles for patients? In: Edwards A, Elwyn G, eds. *Shared decision-making in health care. Achieving evidence-based patient choice*. Second edition. Oxford: Oxford University Press, 2009, p.39.

Não se deixe enganar pelas estatísticas chamativas

Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate, 2008, pp.239-40.

Quem tem diabetes?

Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Boston: Beacon Press, 2011, pp.17-18.

Pontos principais – resumo

Capítulo 1. Novo nem sempre significa melhor

PONTOS PRINCIPAIS

- É necessário testar novos tratamentos porque os novos tratamentos podem ser piores ou melhores do que os tratamentos existentes.
- Os testes com viés de tratamentos podem levar ao sofrimento e morte dos pacientes. O fato de um tratamento ser licenciado não garante que ele seja seguro.
- Os efeitos colaterais dos tratamentos muitas vezes levam algum tempo para manifestar-se.
- Os efeitos benéficos dos tratamentos são muitas vezes realçados em detrimento dos efeitos prejudiciais.

Capítulo 2. Efeitos esperados que não se concretizam

PONTOS PRINCIPAIS

- Nenhuma teoria ou opinião profissional é um guia confiável de tratamentos seguros e eficazes.
- Só porque um tratamento está "estabelecido" não significa que ele seja mais benéfico do que danoso.
- Mesmo que os pacientes não sofram por causa de tratamentos testados de forma inadequada, usá-los pode causar desperdício de recursos individuais e da comunidade.

Capítulo 3. Mais não significa melhor

PONTO PRINCIPAL

- Um tratamento intensivo não é necessariamente benéfico, e pode por vezes ser mais danoso do que benéfico.

Capítulo 4. Precoce não é necessariamente melhor

PONTOS PRINCIPAIS

- O diagnóstico precoce não conduz necessariamente a melhores resultados; por vezes, até piora as situações.

- Os programas de rastreamento deveriam ser somente introduzidos com base em evidência sólida relacionadas aos seus efeitos.
- A não introdução de um programa de rastreamento pode ser a melhor escolha.
- As pessoas convidadas para fazer um rastreamento precisam de informação equilibrada.
- Os benefícios do rastreamento são muitas vezes exagerados.
- Os prejuízos do rastreamento são, muitas vezes, minimizados ou ignorados.
- A boa comunicação sobre os benefícios, danos e riscos do rastreamento é essencial.

Capítulo 5. Como lidar com a incerteza relativa aos efeitos dos tratamentos

PONTOS PRINCIPAIS

- Os efeitos significantes dos tratamentos são raros.
- As incertezas relativas aos efeitos dos tratamentos são bastante comuns.
- As diferenças pequenas nos efeitos de tratamentos diferentes são habituais e é importante detectá-las com confiabilidade.
- Quando ninguém sabe a resposta para uma incerteza importante referente aos efeitos de um tratamento é necessário adotar medidas para reduzir a incerteza.
- Muito mais poderia ser feito para ajudar os pacientes a contribuir para a redução das incertezas referentes aos efeitos dos tratamentos.

Capítulo 6. Testes imparciais de tratamentos

PONTOS PRINCIPAIS

- Os testes imparciais de tratamentos são necessários porque, caso contrário, concluiremos por vezes que os tratamentos são úteis quando na verdade não o são, e vice-versa.
- As comparações são fundamentais para todos os testes imparciais de tratamentos.
- Quando os tratamentos são comparados (ou um tratamento é comparado a nenhum tratamento), o princípio de comparação de "semelhante a semelhante" é essencial.
- Devem ser feitas tentativas para limitar os vieses na interpretação dos resultados dos tratamentos.

Capítulo 7. Considerações sobre o efeito do acaso

PONTO PRINCIPAL

- O "efeito do acaso" deve ser levado em consideração através da avaliação da confiança que pode ser depositada na qualidade e quantidade de evidência disponível

Capítulo 8. Avaliação de todas as evidências relevantes e confiáveis

PONTOS PRINCIPAIS

- Um único estudo raramente fornece evidências suficientes para orientar as escolhas de tratamento na saúde.
- As avaliações dos méritos relativos de tratamentos alternativos devem basear-se em revisões sistemáticas de todas as evidências relevantes e confiáveis.
- Como nos estudos individuais que testam tratamentos, existem medidas que precisam ser tomadas para reduzir as influências enganadoras dos vieses e do acaso.
- A não consideração das conclusões das revisões sistemáticas resultou em prejuízo evitável para pacientes e desperdiçou recursos da saúde e nas pesquisas.

Capítulo 9. Regulação dos testes imparciais de tratamentos: ajuda ou obstáculo?

PONTOS PRINCIPAIS

- A regulação da pesquisa é desnecessariamente complexa.
- Os sistemas atuais da regulação de pesquisas desmotivam a realização de testes imparciais de tratamentos que melhorariam a atenção à saúde.
- Apesar dos requisitos regulatórios onerosos colocados aos pesquisadores, os sistemas regulatórios fazem pouco para garantir que os estudos propostos sejam legitimamente necessários.
- A regulação das pesquisas faz pouco para controlar e seguir pesquisas aprovadas.

Capítulo 10. Pesquisa: boa, má e desnecessária

PONTOS PRINCIPAIS

- A pesquisa desnecessária é uma perda de tempo, esforço, dinheiro e de outros recursos; é também pouco ética e potencialmente prejudicial para os pacientes.
- A nova pesquisa deve somente prosseguir se uma revisão atualizada de pesquisa anterior demonstrar que ela é necessária.
- A evidência de nova pesquisa deve ser usada para atualizar uma revisão anterior de todas as evidências relevantes.
- Muita pesquisa é de baixa qualidade e realizada por razões questionáveis.
- Existem influências perversas sobre o objetivo da pesquisa por parte da indústria e da academia.
- As perguntas que importam para os pacientes muitas vezes não são abordadas

Capítulo 11. Fazer com que a pesquisa certa se realize é responsabilidade de todos

PONTOS PRINCIPAIS

- Pacientes e pesquisadores trabalhando juntos podem ajudar a identificar e a reduzir as incertezas quanto aos tratamentos.
- A colaboração dos pacientes pode conduzir a uma pesquisa melhor.
- Por vezes, os pacientes podem inadvertidamente colocar em risco os testes imparciais de tratamentos.
- As relações entre organizações de pacientes e a indústria farmacêutica podem resultar em informação distorcida sobre os efeitos dos tratamentos.
- Para contribuir de forma eficaz, os pacientes precisam ter melhores conhecimentos gerais sobre a pesquisa e acesso mais rápido à informação imparcial.
- Não existe uma "forma certa" para alcançar a participação colaborativa na pesquisa.
- A participação dos pacientes deve ser adequada ao propósito específico da pesquisa.
- Os métodos de envolvimento dos pacientes estão em constante evolução.

Capítulo 12. Então o que torna a saúde melhor? (Sem pontos principais)

Capítulo 13. Pesquisar pelas razões certas: plano para um futuro melhor (Sem pontos principais)