

MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA X MEDICINA BASEADA EM INTELIGÊNCIA

Lucas Viana Machado

Percebemos com frequência em publicações, reuniões clínicas e congressos, uma louvação excessiva, à denominada “Medicina baseada em evidência”, muitas vezes externada com uma certa empáfia e superioridade acadêmica. Volta e meia ouve-se a sentença: - este não é um ensaio clínico randomizado (clinical trial), portanto não merece credibilidade científica.

Medicina baseada em evidência é o uso consciente, explícito e judicioso da melhor evidência atual na tomada de decisões sobre a conduta individualizada para um determinado paciente. A prática da MBE significa a integração da habilidade clínica individual com a melhor evidência clínica externa disponível das pesquisas sistemáticas.

Por habilidade clínica individual entende-se a competência e julgamento que o clínico adquire através da experiência e prática profissional.

Por melhor evidência clínica externa disponível entende-se a pesquisa clinicamente relevante, muitas vezes das ciências básicas, mas especialmente na pesquisa clínica centrada no paciente. Saber integrar estes requisitos básicos de MBE são fundamentais, pois mesmo uma evidência externa excelente pode ser inaplicável ou imprópria para um paciente individual. (Esta ponderação é particularmente aplicável ao famoso “Estudo WHI”)

A MBE constrói e reforça, mas nunca substitui a habilidade, o julgamento clínico e a experiência clínica. [Sackett DL, Richardson WR, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice & teach EBM. Churchill Livingstone 1997, New York.]

Vamos centrar nossa análise no estudo WHI, por ter sido ele a fonte de uma inesperada conclusão, que até hoje agita a opinião dos estudiosos e das mulheres em todo o mundo. Ele foi precocemente interrompido por ter atingido o limite de segurança estabelecido para o câncer de mama pela “junta de monitoramento de dados e segurança” (data and safety monitoring board). Este minucioso e estatisticamente bem conduzido estudo clínico tem sido alardeado como a palavra definitiva sobre o assunto. É um “clinical trial randomizado”, considerado como o tipo de estudo mais sólido na escala hierárquica de evidências. Segundo Susan L. Hendrix, investigadora principal do WHI, ele fornece uma ilustração de como o resultado de um estudo clínico de alta qualidade pode modificar o “status quo” e ensinar uma lição valiosa aos clínicos (practitioners): - Nunca pare de questionar. [Hendrix SL. The need for evidence-based medicine. The female patient. suppl, 3 Nov 2002.]

Seguindo sua sugestão, vamos então questionar esta arrogante e pretensiosa conclusão da autora.

Incompreensível é a ênfase dada a um único trabalho, jogando por terra centenas de pesquisas científicas, sedimentados ao longo de dezenas de anos, sobre os quais construímos as sólidas bases do nosso conhecimento. Afinal, o que este trabalho tão decantado nos mostrou? A meu juízo, muito pouco. Mostrou simplesmente que 0,625mg de estrogênios conjugados associados de maneira combinada e contínua a 2,5mg de medroxiprogesterona, administrados por 5 anos e meio a mulheres assintomáticas (88%), com idade média de 63,2 anos, índice médio de massa corpórea

de 28,5, não confere uma cardioproteção adequada. Diga-se de passagem que os progestogênicos são os antiestrogênicos naturais, devido a sua ação inibidora da síntese de novos receptores estrogênicos. Desta maneira, a maioria das ações estrogênicas eram, em grau maior ou menor, anuladas pelos mesmos. Os autores deveriam ter conhecimento deste fato fisiológico pois comprometem, de início, os resultados obtidos. A ausência de cardioproteção primária foi a única discrepância constatada, quando comparado com a maioria dos estudos observacionais até então publicados. Os demais resultados referentes ao câncer de mama, câncer colono-retal, fraturas de bacia, trombose venosa profunda e embolia pulmonar foram semelhantes aos encontrados pelos estudos observacionais. Mas espere um pouco. Por que dar este esquema a pacientes com idade média de 63,2 anos de idade, obesas e acima de tudo assintomáticas? Aquelas que apresentavam sintomas severos foram excluídas do estudo devido a impropriedade de tomar o placebo por um longo período (8,5 anos), o que por si só já caracteriza um viés de seleção. Imaginem a pobre coitada ter que agüentar oito anos tomando um placebo. Outro aspecto importante é o fato de ter ocorrido 42% de descontinuidade do tratamento. Isto é certamente inesperado, especialmente quando se considera que 88% das pacientes não apresentavam sintomas vasomotores por ocasião da seleção. Por outro lado, dor mamária, distensão abdominal, sangramento uterino, cefaléia e mudanças do humor seriam motivos suficientes para se interromper o tratamento, uma vez que, pelo protocolo, seus clínicos não poderiam fazer ajustes no tratamento.

Limitemos nosso foco aos tópicos referentes à proteção cardiovascular e câncer da mama, já que foram estes os objetivos primários do estudo. Uma visão diferenciada, que eu chamaria de “Medicina Baseada em Inteligência”, procura fazer uma outra leitura, baseada nos mesmos números do estudo WHI. É estranho falar em cardioproteção primária quando se inicia o tratamento aos 63,2 anos (70% das pacientes estavam numa faixa entre 60 e 79anos). Certamente as artérias já estarão com um grau maior ou menor de comprometimento endotelial, embora clinicamente assintomáticas. Por tudo que sabemos e a fisiologia nos mostra, benefícios máximos requerem intervenção em um tecido alvo ainda sadio, para permitir uma resposta efetiva ao medicamento. Esperar uma resposta favorável de uma artéria com o endotélio lesado, mediante administração de estrogênio é querer o impossível. Pior ainda quando associado ao progestogênio. Como nos diz com refinado humor o clínico português Pedro Mayar Garção: - Para que o medicamento seja eficaz, é preciso que o paciente esteja no prazo de validade.

No que diz respeito ao câncer da mama, é importante termos em mente a história natural do mesmo. Sabemos que o câncer se origina de um erro genético durante a mitose de uma determinada célula, dando origem a um genótipo diferente e autônomo do seu hospedeiro. O tempo médio de duplicação de uma célula cancerosa da mama é de 120 dias. Para que o tumor atinja 1 a 2 milímetros de diâmetro, capaz de ser detectado à mamografia, são necessárias 20 duplicações, o que leva cerca de 6 a 7 anos. Para chegar a 1 centímetro (aproximadamente 1 bilhão de células), são necessárias 30 duplicações, o que leva em média 10 anos. [Wertheimer MD, Costanza ME, Dodson TF, D’Orsi C, et al. Increasing the effort toward breast cancer detection.. JAMA 1986; 255:1311-19.] O simples conhecimento deste dado já nos alerta para o fato destes tumores já preexistirem antes do início do tratamento, pois o estudo foi interrompido com o tempo médio de 5,5 anos. Se os tumores detectados eram maiores do que os do grupo placebo, isto reforça a impressão de que eles já estavam presentes e simplesmente tiveram o seu crescimento acelerado pelo estrogênio, pois a maioria era receptor

estrogênico positivo. Mais importante ainda, foi detectado um aumento na incidência do câncer invasivo, que não foi igualmente acompanhado pelo aumento das lesões pré-cancerosas ou “in-situ”. Ora, como pode aumentar o número de lesões invasivas sem ser acompanhado por um aumento das lesões pré-invasivas? Isto só se explicaria pela atuação hormonal no tumor já estabelecido. Outra conclusão do trabalho: - “Os cânceres invasivos diagnosticados no grupo estrogênio + progestogênio eram semelhantes na histologia e no grau”, ou seja, predominantemente carcinoma ductal. Este dado está em desacordo com os trabalhos mais recentes que mostram um aumento do carcinoma lobular com o esquema combinado, o que é óbvio pela ação fisiológica do progestogênio sobre os lóbulos. Este achado não seria mais um forte argumento para mostrar que tais tumores já se encontravam presentes ao se iniciar o tratamento? O uso de um progestogênio atuando num carcinoma ductal estabelecido jamais iria transformá-lo em lobular. E mais, os achados que falam a favor da ação hormonal em tumores preexistentes, incluem uma impressionante concordância em todos os estudos, (incluindo o recente “Million Women Study. Lancet 2003, 362:419-27”), constatando que não houve aumento do risco em ex-usuárias, e o rápido diagnóstico do câncer da mama nos primeiros anos após o início da terapia. Um raciocínio mais diferenciado nos alertaria para o fato de que, se a terapia combinada contínua empregada fosse interrompida, os cânceres eventualmente induzidos por ela continuariam a crescer mais lentamente e seriam diagnosticados nos próximos 10 anos, pois esta é a evolução natural do câncer mamário. Por outro lado, o rápido aparecimento nos primeiros anos de tratamento, diminuindo a incidência nos anos subsequentes, seria explicado pela ação cinética sobre os tumores ainda na fase subclínica, tornando-os detectáveis mais cedo pelos métodos diagnósticos.

Não nos esqueçamos também que no braço das 10 mil pacientes em uso de estrogênios conjugados isolados, até o momento, não foi observado um aumento significativo do câncer mamário.

Embora fora da proposta deste texto, por abordar efeitos sobre a qualidade de vida e memória publicados posteriormente como extensões do estudo WHI, pelo aspecto absurdo do mesmo, merecem uma observação. Como pode um “clinical trial” avaliar os efeitos de uma intervenção farmacológica na qualidade de vida de um grupo de mulheres, que não foram recrutadas devido à má qualidade de vida. Na verdade, tais pacientes eram excluídas do estudo. Avaliar um tratamento em mulheres menopausadas assintomáticas é o mesmo que prescrever um antimicótico e um placebo, em estudo duplo cego, randomizado, a mulheres sem candidíase e depois levantar os dados para saber qual grupo obteve melhor resultado.

Em síntese, o estudo WHI é uma pesquisa importante, contudo ele não introduz novas regras à boa prática clínica. Privar uma paciente dos benefícios de uma terapia hormonal racional e bem individualizada, por causa de medo de raros efeitos colaterais, não parece ser uma medicina satisfatória. Como diz Manuel Neves-e-Castro:- “Primum non nocere, nem por excesso nem por abstenção”.

Para finalizar, permitam me transcrever fielmente as palavras do Professor Leon Speroff, por ocasião do Simpósio Internacional sobre “Controvérsias em Endocrinologia Ginecológica e Climatério”, transmitido via satélite pela “Conexão Médica” em 30 de outubro de 2003:

- Lucas, eu realmente gostei da sua frase “Medicina Baseada em Inteligência”. Parece-me que chegamos a este extremo, nesta era da “Medicina Baseada em Evidência”, onde nós achamos que somente dados dos “clinical trials” são válidos e

devem orientar nossa tomada de decisões. Nossa tomada de decisão é mais ampla do que isto e apesar dos esforços dos epidemiologistas, não nos esqueçamos que nós aprendemos com cada paciente que nós vemos. Nossa tomada de decisão é baseada no conhecimento, que inclui nossa educação, nossa literatura e nossa experiência. Isto é “Medicina Baseada em Inteligência” e eu penso que precisamos enfatizar a importância do clínico e não dos epidemiologistas. É o clínico que, em última análise, tem o impacto na paciente e isto é a arte e a ciência da prática médica. E a razão pela qual nós temos o prazer de sermos clínicos e é a razão pela qual as pacientes nos valorizam como clínicos. Não abramos mão desta responsabilidade. Voltemos a enfatizar este importante papel do clínico. Desde a publicação do WHI, desde a investida violenta da MBE, nós perdemos de vista a real importância de sermos bons clínicos fazendo julgamentos médicos clínicos. É somente o clínico que tem o conhecimento e a compreensão do paciente individualmente e nossos julgamentos clínicos poderão ser modificados por estes conhecimentos. Ninguém, nenhum epidemiologista encontra-se nesta posição e isto nos torna muitíssimo importantes para a prática da medicina e para nossas pacientes. Coloquemos de volta os clínicos nesta posição muito importante.