

# Aplicação dos Princípios da Medicina Baseada em Evidências em Programas de Avaliação de Procedimentos e Medicamentos de Alto Custo

Edimar Alcides Bocchi, José Antonio Marin Neto

São Paulo, Ribeirão Preto, SP

A determinação da eficácia de tratamentos e procedimentos é de fundamental relevância, pois os recursos econômicos são limitados e, assim, as prioridades sociais devem ser estabelecidas<sup>1</sup>. Apesar do benefício acarretado pelo desenvolvimento contínuo das novas drogas que alcançam sucesso clínico, freqüentemente, este processo é acompanhado de elevação dos custos, devido à necessidade legítima de remuneração e retorno de investimentos na área de pesquisa farmacêutica.

Médicos e instituições privadas e públicas, responsáveis por provimento de programas de saúde, enfrentam muitas vezes o dilema de substituir ou não medicamentos já em uso. De forma análoga, freqüentemente se impõe o dilema de adicionar ou não novas drogas a esquemas terapêuticos tradicionais, sem sofrer influência espúria de interesses desprovidos de embasamento científico e ético, buscando obter uma relação benefício/custo socialmente adequada.

O processo pelo qual se introduzem e se autorizam mudanças na prática médica tem sofrido transformações em seus fundamentos<sup>2</sup>. Duas inovações principais, os estudos clínicos aleatórios e as diretrizes emanadas de sociedades médicas especializadas, deslocaram a ênfase antiga, da aplicação clínica da experiência na prática individual, para o emprego de normas baseadas em evidências científicas. Essas ferramentas essenciais que norteiam a melhor prática médica individualizada atual, devem também, em princípio, ser usadas para otimização da aplicação dos recursos da comunidade, na temática em pauta, para orientar a adoção de medicamentos e procedimentos de alto custo<sup>3</sup>.

A prática da medicina baseada em evidências, consiste na harmonização e integração da melhor evidência clínica

externa, obtida mediante pesquisas sistemáticas sobre estudos especificamente dirigidos à obtenção de resultados conclusivos, usualmente reunida em diretrizes/consensos, com a experiência pessoal e habilidade de individualizar tratamentos e práticas médicas para os pacientes que as requerem. Estas ferramentas se complementam sinergicamente. Grandes estudos clínicos com aleatorização de tratamentos para grupos de pacientes propiciam a obtenção de melhores evidências, que podem ser objeto de revisões sistemáticas e consideradas criticamente pelas diretrizes; estas são a arena onde a importância prática dos estudos pode ser finalmente apurada e determinado o alcance de seu emprego na população de pacientes. Ambos devem ser impessoais, objetivos e desprovidos de interesses não-científicos, sendo estas características cruciais para seu poder de convencimento. A habilidade médica individual deriva da própria experiência pessoal, da capacidade de julgamento clínico, da observação crítica de literatura médica, da participação e discussão em encontros médicos. Quando especialistas dotados dessas qualidades são reunidos sob patrocínio de entidades governamentais e/ou sociedades médicas interessadas, é determinada uma posição conjunta, mais ou menos consensual, em diretrizes que refletem o conjunto desses instrumentos de normatização moderna das condutas médicas<sup>4</sup>. Habitualmente, utiliza-se a classificação de cada procedimento em classes, de acordo com o nível de evidências que a apóia (quadro I).

A elaboração de diretrizes para a prática médica pode possibilitar a diminuição de variabilidade na prática médica, e conseqüente otimização na relação custo/benefício<sup>5</sup>. No entanto, a aplicação isolada destas diretrizes pode estar sujeita a limitações de ordem individual, social, etc, e teria que ser integrada a outras ferramentas para decisões de maior impacto. A utilização de evidências obtidas em estudos clínicos desenvolvidos de maneira sistemática deve constituir o suporte maior para alteração de decisões eficientes e amplamente aplicáveis na literatura médica. A possibilidade de recomendação de procedimentos terapêuticos necessita ser sempre baseada no grau de consistência de evidências

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP e Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP  
Correspondência: Edimar Alcides Bocchi - Rua Oscar Freire, 2077/161 - 05409-011 - São Paulo, SP  
Recebido para publicação em 2/5/00  
Aceito em 16/8/00

Quadro I - Classificação dos procedimentos	
<b>Classe I</b>	Condições para as quais há evidências conclusivas, ou, na sua falta, consenso geral de que o procedimento é útil e/ou efetivo.
<b>Classe II</b>	Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre utilidade/eficácia do procedimento.
<b>Classe IIA</b>	Peso ou evidência/opinião a favor de utilidade/eficácia.
<b>Classe IIB</b>	Utilidade/eficácia menos bem estabelecida por evidência ou opinião.
<b>Classe III</b>	Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/efetivo e, em alguns casos, pode ser nocivo. Adaptado dos critérios utilizados em diretrizes de <i>American College Cardiology/American Heart Association</i> .

Quadro II - Gradação de recomendações e níveis de evidências	
<b>Grau A</b>	
<b>Nível</b>	1a) Evidências de estudos clínicos randomizados, incluindo grande número de pacientes ou revisão sistemática incluindo metanálise de vários estudos randomizados de médio porte, com número total de pacientes comparável ao da primeira condição.
<b>Nível</b>	1b) Evidência de pelo menos um estudo "tudo ou nada" de população de alta qualidade em que todos os pacientes com terapêutica convencional morreram ou tiveram insucesso (NADA) e alguns/vários sobreviveram/ou tiveram sucesso com a nova terapêutica (TUDO) (ex: quimioterapia para tuberculose, meningite, desfibrilação para fibrilação ventricular, etc) ou estudos em que a terapêutica convencional foi falha ou foi associada ao óbito (TUDO) e nenhum morreu ou teve insucesso com a nova terapêutica (ex: penicilina para infecção por pneumococo, antibioticoterapia para endocardite infecciosa, etc) (NADA).
<b>Nível</b>	1c) Evidência de pelo menos um estudo clínico de moderado porte ou metanálise de estudos com pequeno número de pacientes que coletivamente tem um número moderado de pacientes.
<b>Nível</b>	1d) Evidência de pelo menos um estudo clínico aleatorizado.
<b>Grau B</b>	
<b>Nível</b>	2) Evidência de pelo menos um estudo de alta qualidade com população não randomizada, para receber ou não a nova terapêutica.
<b>Nível</b>	3) Evidência de pelo menos um estudo clínico de alta qualidade com controle.
<b>Nível</b>	4) Evidência de pelo menos um estudo de alta qualidade envolvendo uma série de pacientes, sem grupo controle.
<b>Grau C</b>	
<b>Nível</b>	5) Opiniões de especialistas sem referências, ou utilização de estudos já referidos, ou bases fisiopatológicas ou experimentais. Uma avaliação compreensiva deve considerar múltiplos tipos de evidências (ex: estudos randomizados, não aleatorizados, observações epidemiológicas e experimentais) e examinar a arquitetura da informação para consistência, coerência, clareza, e subgrupos específicos de utilização. Em algumas circunstâncias os resultados mesmo de estudos não aleatorizados são tão claros e biologicamente plausíveis que poderia ser razoável considerá-los como grau A (ex: marcapasso artificial para bloqueio atrioventricular total). Adaptado de Yusuf S, Cairns JA, Camm JA, Fallen EL and Gersh BJ, editors, Evidence Based Cardiology. London: Br Med J Books, 1998.

grandes ou múltiplos estudos randomizados busca-se a melhor evidência disponível, hierarquizada de acordo com os princípios expostos. Estudos de pequeno porte, mesmo randomizados, são geralmente úteis para elucidar mecanismos, gerar e apoiar hipóteses, principalmente quando agrupados em metanálises consistentes. As questões essenciais assim levantadas são finalmente escrutinizadas por estudos randômicos, com elevado número de pacientes, permitindo explorar a incidência, mesmo de desfechos pouco frequentes, mas solidamente influentes na prática clínica (e.g. mortalidade), de forma a eliminar contaminação de fatores espúrios ao tratamento e possibilitando resultados plenamente confiáveis<sup>8,9</sup>. As consequências de novos tratamentos devem ser medidas por resultados que apoiem ou não, de maneira, objetiva e conclusiva, sua aplicação e repercussão na relação custo/benefício, importante em métodos de tratamento com altos custos.

É indispensável comparar as consequências da introdução de novas drogas e identificar pacientes que estão sob alto risco de um evento e que podem responder a essas novas formas de terapêutica. Os índices mais utilizados para medir eficácia ou benefício clínico são: redução de risco relativo, razão de chances (*odds ratio*), redução de risco absoluto, e número de pacientes a ser tratado<sup>10,11</sup> (quadro III). A principal limitação do uso da redução do risco relativo (mais comum por expressar-se de forma numericamente mais impressionante) é que não reflete a magnitude absoluta do risco sem tratamento e pode superestimar ou subestimar o impacto absoluto da terapêutica, quando os eventos são muito raros ou muito frequentes nos grupos. A razão de chances expressa riscos calculados em estudos retrospectivos (geralmente do tipo casos-controle) e, quando os eventos são raros, pode constituir adequada estimativa do risco relativo (que é imediatamente extraído dos resultados de estudos prospectivos). O número necessário de pacientes para tratamento expressa quantos devem ser tratados para evitar um evento, comparativamente, aos não tratados da forma em estudo. Se a taxa de evento é alta, até mesmo com redução de risco relativamente pequena, um número diminuto de pacientes já será suficiente para obter-se o benefício de evitar um evento clinicamente relevante.

Estudos clínicos com alocação aleatorizada de pacientes para cada modalidade de tratamento são poderosas ferra-

Quadro III - Medidas de benefício clínico	
1) Redução de risco relativo (RRR)	$\frac{\text{taxa de eventos no grupo controle} - \text{taxa de eventos no grupo tratamento}}{\text{taxa de eventos no controle}}$
2) Razão de chances ( <i>odds ratio</i> = OR)	$\text{Chance ("Odd")} = \frac{P(\text{probabilidade de um evento})}{(1-P)}$
Razão de chances (OR)	$= \frac{\text{Chance no grupo controle}}{\text{Chance no grupo tratamento}}$
3) Redução absoluta de risco (RAR) = taxa de eventos no grupo controle – taxa de eventos no grupo tratamento.	
4) Número a ser tratado para evitar um evento (NNT) = recíproco da redução absoluta do risco = (100/RAR).	

obtidas, a partir de estudos, que podem ser graduadas conforme a metodologia utilizada (quadro II)<sup>6,7</sup>. Na ausência de

mentas para testar novas terapêuticas, mas vários aspectos necessitam ser considerados na análise dos resultados<sup>12,13</sup>. Existem limitações fundamentais e de aplicabilidade dos estudos. Em relação às limitações fundamentais destacam-se: 1) restrição do período de tratamento e tempo de seguimento limitado: quando o tempo de seguimento é curto, embora possa haver resultado benéfico inicial, tardiamente este efeito pode ser perdido. O tempo de tratamento é importante. Extrapolação dos seus resultados pode não ser correta, se rotineiramente realizada<sup>14</sup>; 2) ausência de testes com diferentes doses e combinações medicamentosas não estudadas; 3) validade dos resultados não inteiramente assegurada. Os estudos devem ser adequadamente randomizados e o nível de significância apropriadamente fixado no contexto clínico. Um resultado com  $p < 0,05$  tem chance de 50% de ser replicado em outro estudo, com  $p < 0,01$ , 70% e com  $p < 0,001$ , 90% de probabilidade de comprovação em estudo similar. É fundamental também que se valorize o intervalo de confiança, pela precisão que empresta ou não à estimativa dos resultados estatísticos. Aderência à análise do objetivo primário, preferencialmente englobando ou exclusivamente contemplando desfechos absolutos e objetivos, como mortalidade, é essencial. Quando o objetivo principal é melhora da morbidade, os resultados devem ser avaliados com maior cuidado; 4) o tamanho da amostra é importante, desde a concepção até o término do estudo randomizado; análise em subgrupos, principalmente se não previamente estabelecida como meta, análise de resultados derivados, etc., podem aumentar as chances de erros e devem ser sempre encaradas com reservas; 5) replicação dos resultados por vários estudos independentes é também muito importante; 6) relevância clínica: o tamanho da amostra deve ser suficiente e o valor da redução do risco relativo deve ser avaliado frente ao risco do evento, principalmente se o procedimento é caro. Se o procedimento é de baixo custo modula-se essa influência e menores reduções de risco podem ser aceitáveis; 7) desfechos de baixo risco: quando a taxa de eventos é inerentemente reduzida, o poder do estudo diminui e um número grande de pacientes deve ser estudado. A prevalência do evento na população é, assim, decisiva para planejamento dos estudos com características, como as aqui discutidas.

A outra categoria fundamental de limitações dos estudos consiste na baixa aplicabilidade à prática médica e frequentemente é negligenciada. Destacam-se: 1) os critérios de inclusão de muitos estudos reduzem intensamente sua aplicabilidade a muitos pacientes. A possibilidade de aplicação final dos resultados do estudo depende, assim, das características dos pacientes incluídos e dos tratamentos dispensados. Em outros termos, um tratamento certo deve ser dispensado ao paciente apropriado, por períodos adequados, e na fase corretamente estabelecida pelos estudos. O benefício do procedimento é proporcional ao risco incorrido pela condição clínica, e estratificação do risco apropriada se impõe sempre para correta identificação de pacientes a serem beneficiados pelo procedimento. A extrapolação para a prática médica é justificada quando pacientes apre-

sentam o mesmo perfil geral daqueles incluídos nos estudos, principalmente em termos de risco, idade, gênero, etiologia, gravidade da condição clínica. As populações estudadas devem ser homogêneas, devendo ser tratados somente aqueles com real potencial de benefício; 2) os resultados dos estudos expressam probabilidades de risco e benefícios em médias, aplicáveis a grupos populacionais. Assim a redução de risco relativa seria aplicável a categorias de pacientes incluídas no estudo e a decisão clínica deve ser sempre aferida em relação às características de individualização de cada paciente; 3) riscos e custos do tratamento devem ser criteriosamente avaliados em relação aos benefícios potenciais; 4) avaliação da coerência dos resultados com estudos biológicos e experimentais; 5) os estudos podem, por seu próprio critério de seleção, não conseguir resolver as áreas “cinzas” da prática clínica, quando a relação custo/benefício de opções que competem é incompletamente determinada ou mesmo leva a resultados contraditórios; 6) existem circunstâncias em que estudos apropriados simplesmente não são passíveis de execução, por envolverem aspectos anti-éticos, de custo inadmissível, ou ambos; 7) a maioria dos estudos clínicos é financiado por entidades (e.g. indústrias farmacêuticas, de equipamentos, etc), que, embora mantenha legítimos interesses na aplicabilidade de seus resultados, por isso mesmo devem se conservar alheias aos processos de análise e divulgação final dos trabalhos científicos. Como nem sempre este princípio crucial é seguido, verifica-se que estudos com financiamento externo mais comumente obtêm resultado positivo, em comparação com os que não têm essa influência econômica<sup>15,16</sup>. Neste sentido, como os interesses dos que produzem a medicação são distintos dos que a prescrevem ou consomem, após a finalização e divulgação do estudo científico, torna-se imperativo também a monitorização de como o *marketing* o aproveitará.

As diretrizes ou consensos também podem ter limitações que devem ser consideradas. Resultados de estudos clínicos aleatorizados dirigem a decisão do consenso e, por sua vez, o consenso dirige a prática médica. Um consenso é um processo social e científico, onde devem ser destacados 1) as comunicações objetivas e impessoais; 2) todas as evidências clínicas consideradas; 3) conclusões simples e o produto direto das evidências; 4) até mesmo a melhor evidência limitada e conclusões, demandando julgamento e interpretação; 5) os participantes que tendem a advogar pontos de vista particulares e esta tendência deve ser judiciosamente atenuada.

**Recomendações** - Estudos clínicos e diretrizes são insubstituíveis e valiosos. Apesar das limitações inerentes discutidas, são as melhores ferramentas para orientar a aplicação de novos procedimentos terapêuticos. Também se deve determinar a relação custo-benefício para aplicação social. Para otimizar a aplicação dos limitados recursos da comunidade, a medicina baseada em evidências deveria ser sempre usada em programas de implementação de novos e antigos procedimentos e medicamentos de alto custo.

## Referências

1. Fletcher A, Spiegelhalter D, Staessen J, Thijs L, Bulpitt C. Implications for trials in progress of publication of positive results. *Lancet* 1993; 342: 653-7.
2. Sniderman AD. Clinical trials, consensus conferences, and clinical practice. *Lancet* 1999; 327-30.
3. Feinstein AR, Horwitz RI. Problems in the "Evidence" of "Evidence-based Medicine". *Am J Med* 1997; 103: 529-35.
4. Bocchi EA. I Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol* 1999; 73: 5.
5. Heffner JE. Does evidence-based medicine help the development of clinical practice guidelines? *Chest* 1998; 113: 172S-8S.
6. Bjorn M, Brendstrup C, Karlsen S, Carlsen JE. Consecutive screening and enrollment in clinical trials: the way to representative patient samples. *J Cardiac Failure* 1998; 4: 225-30.
7. Kitching A, Sackett D, Yusuf S. Approaches to evaluating evidence. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ. *Evidence Based Medicine*. Ed. London: Br Med J Books, 1998: 3-23.
8. Kennedy HL. The importance of randomized clinical trials and evidence-based medicine: a clinician's perspective. *Clin Cardiol* 1999; 22: 6-12.
9. Yusuf S, Kitching AD. From journal to bedside: application of clinical trial results to individual patients. *Evidence-Based Cardiovascular Medicine*, 1998; June: 29-31.
10. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. Na assessment of clinically useful measures of the consequence of treatment. *N Engl J Med* 1988; 318: 1728-33.
11. McQuay HJ, Moore RA. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med* 1997; 126: 712-20.
12. I. Conti CR. Clinical Trials: Are really useful for clinical decision making? *Clin Cardiol* 1996; 19: 763-4.
13. Avezum A, Rossi-Neto JM, Piegas L. Por que precisamos de estudos randomizados e de estudos epidemiológicos em doença cardiovascular? *Cardiologia baseada em evidências VII*. *Arq Bras Cardiol* 1999; 72: 281-8.
14. Pocock S, White IAN. Trials stopped early: too good to be true? *Lancet* 1999; 353: 943-4.
15. Davidson RA. Source of funding and outcome of clinical trials. *J Gen Intern Med* 1986; 1: 155-8.
16. Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Destsky DA. Conflicts of interest in the debate over calcium antagonists. *N Engl J Med* 1998; 338: 101-06.