

17. Medicina baseada em evidências e ECCRs (Estudos Clínicos Controlados e Randomizados)

François Noël, agosto 2020

“*Ciência, ciência, ciência*” Quem não se lembra do ex-ministro da Saúde clamando para que a ciência norteie o tratamento a ser aplicado no combate à COVID-19? Mas o que significa exatamente escolher um tratamento baseado na Ciência?

A **Medicina Baseada em Evidências** (*Evidence-based medicine*) foi originalmente definida pelo pioneiro Dr. Sackett (1996) como sendo “*o uso consciente, explícito e criterioso das melhores evidências atuais na tomada de decisões sobre o atendimento de pacientes individuais*”. Notem que Sackett chamou logo a atenção sobre o fato que a experiência clínica individual era tão importante quanto a melhor evidência clínica disponível, sendo que nenhuma delas era suficiente: “*Trata-se de integrar a experiência clínica individual e as melhores evidências externas*”.

Qual seria atualmente o "padrão ouro" para julgar a eficácia e segurança de um tratamento? Sem dúvida, encontramos no topo da pirâmide de hierarquia das evidências, os **Estudos Clínicos Controlados e Randomizados (ECCR) realizados em duplo-cego** e mais ainda, as revisões sistemáticas de vários ECCRs (Akobeng, 2005).

Quais são as características dos ensaios clínicos controlados e randomizados?

Um ECCR é um tipo de estudo no qual os participantes são designados de **forma aleatória (randômica)** para receber uma ou outra intervenção clínica (Akobeng, 2005). De forma simplificada, em um estudo paralelo com dois braços, um grupo de voluntários recebe um tratamento (um medicamento teste, por exemplo) enquanto o outro grupo (**controle**) recebe um placebo ou um tratamento padrão (um medicamento de referência usado como comparador). O principal objetivo da atribuição aleatória é impedir um viés de seleção, distribuindo as características basais dos pacientes aleatoriamente entre os grupos, para que qualquer diferença no resultado possa ser explicada apenas pelo tratamento (Akobeng, 2005). Desta forma, é mais provável que haja um equilíbrio entre os voluntários selecionados nos dois grupos no que se refere a fatores que podem afetar o resultado, tais como idade, sexo, atividade e duração da doença. Por outro lado, tais vieses (fatores de confusão) que influenciam os resultados são muito difíceis de serem evitados em estudos retrospectivos, como nós pudemos constatar com vários estudos retrospectivos publicados às pressas sobre o uso de medicamentos para tratamento da COVID-19.

Para ser devidamente controlado, um ensaio clínico deve também ser realizado em condição de **mascaramento** (*blinding*). É dito que um estudo é realizado em “duplo-cego” quando tanto o paciente quanto os membros da equipe clínica ignoram o tipo de tratamento que esta sendo administrado. Caso os analistas dos dados também ignorem a chave do mascaramento, o estudo é dito ser realizado em “triplo-cego”. O mascaramento é muito importante já que perspectivas quanto às vantagens de um tratamento sobre outro podem influenciar os resultados, particularmente quando

medidas subjetivas de resultados estão sendo usados, como escalas de dor, levando aos chamados vieses de avaliação.

Parêntese histórico: o primeiro ensaio clínico que usou grupos controle randomizados de forma correta e análise de dados totalmente cega foi realizado em 1948, quando foi avaliada a utilidade da estreptomicina como tratamento para a infecção por *mycobacterium tuberculosis* (Blass, 2015).

Apesar da indiscutível importância dos ECCRs, há de convir que algumas perguntas sobre terapia não requerem ensaios clínicos randomizados (Sackett, 1996):

- ou porque há clara eficácia de alguma intervenção sem a qual o risco de morte é evidente, lembrando que o uso de paraquedas nunca foi comprovado em algum ECCR, conforme humorística provocação feita por Smith e Pell (2003);

- ou porque estas perguntas não podem esperar pela realização de ensaios clínicos rigorosos e demorados, como em situações de pandemias.

Como nada é perfeito no mundo real, vale a pena prestar atenção ao alerta feito por Ioannidis (2005), o famoso pesquisador (fator H=199) que ousou questionar a qualidade da ciência produzida, em artigo que teve mais de três milhões de acessos e colocou a (falta de) reprodutibilidade em questão, tanto na pesquisa básica como clínica. Em reflexão mais recente, Ioannidis (2016) relatou que mesmos os proponentes da Medicina baseada em evidências suspeitam agora que algo saiu dos trilhos, pois é a indústria que realiza uma grande parte dos ensaios randomizados mais influentes e que estes são realizados para seu próprio benefício. Talvez de forma um pouco exagerada, Ioannidis (2016) considera que a maioria destes estudos costuma fazer as perguntas erradas, com desfechos substitutos (*surrogate outcomes*) de curto prazo errados, usar critérios incorretos para avaliar o sucesso de um tratamento e fazer inferências erradas, mesmo que cumprindo as exigências da agência regulatória (FDA). Desta forma, o autor conclui que “a Medicina baseada em evidências continua sendo uma meta não atendida, digna de ser alcançada”.

Referências

Akobeng A.K. Understanding randomised controlled trials. *Arch. Dis. Child* 90:840–844, 2005. doi: [10.1136/adc.2004.058222](https://doi.org/10.1136/adc.2004.058222)

Blass, B.E. - Chapter 9 – Basics of clinical trials. Pp. 383-413. In: *Basic Principles of Drug Discovery and Development*. ISBN 978-0-12-411508-8, 2015 Elsevier Inc., 2015. Doi: [10.1016/B978-0-12-411508-8.00001-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411508-8.00001-3)

Ioannidis J.P.A. Why most published research findings are false. *Plos Med.* 2(8):e124 Published online 2005 Aug 30. doi: [10.1371/journal.pmed.0020124](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020124)

Ioannidis J.P.A. Evidence-based Medicine Has Been Hijacked: A Report to David Sackett. *J. Clin. Epidemiol.* 73:82-6, 2016. doi: [10.1016/j.jclinepi.2016.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.02.012).

Sackett D.L. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 312:71-72, 1996.

Smith G.C.S. & Pell J.P. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 327(7429):1459–1461, 2003. doi: [10.1136/bmj.327.7429.1459](https://doi.org/10.1136/bmj.327.7429.1459)