

Pesquisa e prática clínica cardiovascular: há necessidade de estudos randomizados e epidemiológicos em doença cardiovascular?

Hélio Penna Guimarães¹, Patrícia Smith¹, Leopoldo Piegas², João Manoel Rossi¹, Álvaro Avezum³

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (São Paulo)

Palavras-chave: Epidemiologia, Medicina baseada em evidências, Pesquisa clínica

Introdução

Nas duas últimas décadas a Cardiologia tem se firmado como uma prática clínica profundamente baseada em evidências científicas sedimentadas nos resultados de estudos clínicos randomizados, estratégia poderosa em pesquisa clínica para a avaliação de procedimentos terapêuticos. Sem a realização destes estudos, torna-se improvável a comprovação de maneira confiável dos efeitos de um determinado tratamento sobre uma condição clínica. Adicionalmente, sem hipóteses cientificamente interessantes e promissoras, advindas da realização de estudos epidemiológicos, não haveria também a racionalidade para a realização de estudos randomizados.

A ratificação de hipóteses através da execução de estudos randomizados e o levantamento de questionamentos através de estudos epidemiológicos estão divididos em fases. Provavelmente, durante a próxima década, cada vez mais serão necessários estudos epidemiológicos para gerar questões a serem respondidas confiavelmente por estudos randomizados posteriores. Este artigo tem por objetivo discutir qual a necessidade de estudos randomizados e epidemiológicos como técnicas complementares da investigação científica e seu impacto na prática clínica.

Estudos randomizados: há racionalidade para a sua realização?

Os critérios maiores para um estudo clínico são objetivos para a maioria das doenças cardiovasculares, a saber:

1. Formular e enunciar uma questão clínica importante;
2. Responder a esta questão confiavelmente.

Através destes critérios são sugeridos estudos randomizados amplos e simples, para avaliar os efeitos de vários tratamentos sobre a morbimortalidade, com resposta conclusiva.

Poder-se-ia considerar, didaticamente, seis diretrizes principais para a elaboração de um projeto:

1. A identificação de tratamentos efetivos é provavelmente mais importante se a doença a ser estudada for comum e não rara; estudos sobre doenças comuns podem ser amplos e de maior aplicabilidade;
2. A identificação de tratamentos efetivos para doenças comuns é provavelmente mais importante se o tratamento for largamente simples e aplicável do que complexo; protocolos para tratamento largamente aplicáveis, portanto, podem e devem ser simples;
3. Estudos dos efeitos de tratamento sobre desfechos clínicos relevantes (ex: óbito) são provavelmente mais importantes do que estudos sobre desfechos clínicos menores (ex: evidência por exame complementar de recorrência ou progressão de doença), e os protocolos de

¹ Médicos do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (SP)

² Diretor do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (SP)

³ Coordenador do Centro de Estudos Clínicos do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e Coordenador da Unidade de Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (SP)

seguimento baseados nos desfechos clínicos relevantes podem, freqüentemente, ser simples;

4. A confiabilidade de comparação dos tratamentos é pouco incrementada através dos ajustes para quaisquer desequilíbrios em características prognósticas, sugerindo que os critérios de elegibilidade podem ser simples;
5. O direcionamento, mas não necessariamente a magnitude, de benefícios do tratamento sobre a mortalidade é provavelmente similar em diferentes categorias de pacientes randomizados;
6. A maioria das intervenções terapêuticas em Cardiologia promove reduções moderadas e plausíveis de mortalidade, ou seja, a verdadeira redução de risco encontra-se provavelmente entre 10% e 25%, em vez de 40 a 60% - "Princípio da Moderação" ¹.

Considerando-se que os resultados dos estudos clínicos disponíveis demonstram que, em sua maioria, tratamentos promovem reduções moderadas de eventos, porém plausíveis em mortalidade, quanto este efeito seria relevante se confiavelmente detectado?

Assumindo-se que, por exemplo, a mortalidade no infarto agudo do miocárdio (IAM) é um evento comum, reduções de mortalidade de 10% para 8% poderiam ser clinicamente relevantes e úteis, evitando-se milhares de óbitos anualmente, no mundo. Em termos de ganhos absolutos, a cura de doenças menos comuns teria menos impacto em saúde pública do que uma redução de mortalidade de 20% no IAM.

A redução de erros (vieses) é possível?

Uma grande parte das publicações sobre tratamentos, freqüência de eventos clínicos e padrões de prática clínica são provenientes de registros observacionais, portanto, sujeitos a erros ou vieses de seleção, aferição, intervenção, seguimento, análise e interpretação. Uma das estratégias mais eficientes e úteis de reduzir vieses é a realização de estudos controlados randomizados ^{1,2,3}.

Os vieses também podem ser minimizados se os tratamentos em avaliação estiverem sob a condição cega. Desta maneira, a habilidade dos investigadores em reconhecer qual dos tratamentos o paciente está recebendo será limitada, o que naturalmente aumenta a validade do estudo.

Reduções moderadas e plausíveis devem ser consideradas?

Uma etapa necessária para o desenvolvimento do conceito de estudos clínicos amplos e simples é a aceitação da hipótese de que reduções moderadas proporcionais em risco relativo (15%-25%) em desfechos clínicos relevantes (ex. óbito, infarto do miocárdio, re-hospitalização por IC) proporcionariam um impacto importante sobre a prática clínica². Estas reduções moderadas podem ser clinicamente valiosas se causarem impacto em condições clínicas associadas com significativa morbimortalidade, como por exemplo, IAM, angina instável, IC e outros.

Adicionalmente, se os tratamentos avaliados forem simples e amplamente aplicáveis, de custos relativamente baixos, o impacto deste benefício moderado poderá ser substancial. Detecções confiáveis de diferenças moderadas requerem estudos com tamanho de amostra suficiente para ter maior poder estatístico. As estimativas de tamanho de amostras para estudos são consideradas satisfatórias quando aptas a detectar reduções de risco de 10%, 20% e 33%.

Portanto, os dois vieses mais problemáticos na avaliação clínica podem ser solucionados em estudos clínicos se os erros causados por interpretação subjetiva dos dados forem reduzidos através de randomização; e o de erros aleatórios (*noise*), causados por variabilidade biológica natural de respostas, forem reduzidos através da realização de estudos suficientemente amplos para que diferenças moderadas possam ser detectadas ⁴.

Quais as necessidades para a avaliação confiável de efeitos moderados de tratamentos?

A confiabilidade da investigação científica^{3,4} quanto às diferentes estratégias terapêuticas pode ser considerada satisfatória se :

1. O objetivo de minimização de erros sistemáticos (vieses) for cumprido;
2. A estratégia de randomização adequada for mantida;
3. A análise por "intenção-de-tratar" (análise por tratamento designado) for avaliada nos resultados;
4. Os resultados globais forem priorizados (evitar análises de subgrupos sem hipótese pré-especificada);
5. Revisões sistemáticas forem adequadamente realizadas.

Um estudo clínico apresenta algum perfil adequado?

Um estudo clínico de boa qualidade e, portanto, com resultados válidos e confiáveis^{2,3} deverá ser amplo, randomizado, finalizado corretamente, descrito sem omissões ou exclusões, analisado e interpretado cautelosamente.

A mortalidade é um desfecho clínico importante? A literatura científica através de estudos experimentais ou clínicos, muitos deles com resultados supostamente promissores, modifica favoravelmente mecanismos importantes envolvidos no processo da doença em avaliação. Há que citar, porém, que alguns marcadores indiretos de eficácia não necessariamente fornecem, ao profissional de saúde, uma evidência confiável e conclusiva que justifique o emprego desta terapia na prática clínica diária.

A confiável redução de mortalidade deve ser o alvo avaliado entre benefícios e riscos associados a um novo procedimento terapêutico estudado. Frequentemente faz-se necessário avaliar o benefício de uma intervenção através da análise de desfechos clínicos combinados como objetivo primário em um estudo, desde que sejam linearmente relacionados ao prognóstico em uma determinada situação clínica. Por exemplo, a avaliação de mortalidade combinada com infarto em estudos de angina instável ou a mortalidade combinada com hospitalização por IC congestiva em estudos de IC.

Há impacto dos estudos randomizados na prática clínica?

Milhares de óbitos prematuros anualmente poderiam ser evitados através da busca da evidência de estudos controlados randomizados sobre diversos tratamentos eficazes e aplicáveis: estima-se, por exemplo, que a utilização ampla e disseminada do ácido acetilsalicílico na doença cardiovascular (DCV) evitaria cerca de 100 mil óbitos anualmente em países desenvolvidos, e que provavelmente um número maior em países em desenvolvimento⁴. A prevenção primária e a secundária também têm sido facilitadas por demonstrações da eficácia de várias intervenções, como a cessação do tabagismo, a redução de lípidos e da pressão arterial. Igual importância deve ser dada para a demonstração de ineficácia ou mesmo de risco de muitas intervenções “promissoras”, quando submetidas à avaliação através de protocolos de estudo randomizados adequadamente conduzidos.

Portanto, estudos clínicos randomizados podem ser considerados como o padrão-ouro para avaliar a eficácia da maioria das intervenções terapêuticas em DCV.

A Cardiologia baseada em evidências tem se validado em estudos controlados randomizados⁵: a utilização de tratamentos, tais como: a terapia fibrinolítica⁵, os betabloqueadores, o ácido acetilsalicílico e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) têm suas indicações embasadas em estudos amplos e com poder estatístico para demonstrar reduções moderadas, porém plausíveis em mortalidade. Adicionalmente, as condutas terapêuticas em disfunção ventricular⁶ também têm sido modificadas através dos resultados de estudos randomizados, envolvendo tratamentos como IECA (*SOLVD-Treatment, SOLVD-Prevention, SAVE, AIRE, TRACE, SMILE, CONSENSUS I*) digital (*DIG, PROVED, RADIANCE*), betabloqueadores (*US Carvedilol, CIBIS-2, MERIT*) e espirolactona (*RALES*), permitindo assim reduções de eventos importantes sobre desfechos clínicos relevantes, como óbito e hospitalização por IC.

Conclui-se assim que, na terapêutica clínica em Cardiologia, o benefício clínico relevante e confiável somente emerge de estudos randomizados, planejados e controlados, com poder estatístico^{3,7,8}. Novamente, ressalta-se que na aplicação do princípio “muito bom para ser verdade”, devem sempre fazer parte as análises e interpretações sobre reduções exageradas em desfechos clínicos relevantes (ex: óbito, infarto). A regra é aceitar o direcionamento do efeito de tratamento (redução ou aumento), mas questionar e até desconfiar de estrondosos benefícios. Portanto, quando por exemplo, se testam dois tratamentos, um com reconhecida eficácia e um tratamento novo com eficácia promissora, se deve esperar pequenas reduções sobre desfechos clínicos relevantes em torno de 10% a 15%. Em resumo, ser conservador ao se investigar ou interpretar uma comparação entre dois tratamentos eficazes é postura mais prudente e adequada.

Estudos epidemiológicos: qual a sua importância?

Com a chegada do 3º milênio, é evidente que a DCV se tornou indubitavelmente uma causa de morbidade, contribuindo de maneira destacada para as taxas de mortalidade na maioria dos países^{9,10,11}. O aumento e o declínio recentes de DCV epidêmica em países desenvolvidos já foram bem documentados. A identificação de fatores de risco

principais, através de estudos baseados em população e estratégias de controle efetivo combinando educação da comunidade e manuseio direcionado para indivíduos de alto risco, têm contribuído para a queda em mortalidade por DCV, principalmente em países industrializados.

Estima-se que durante o período de 1965 a 1990, as taxas de mortalidade relacionadas à DCV foram reduzidas aproximadamente em 50% na Austrália, no Canadá, na França e nos Estados Unidos, e cerca de 60% no Japão^{9,10}. Países da Europa ocidental apresentaram declínios mais modestos (20-25%). Durante os últimos anos, uma elevação relativamente rápida das taxas de morbimortalidade tem sido observada em países em desenvolvimento, incluindo o Brasil. Este aumento é explicado pela denominada transição epidemiológica, ou seja, transição demográfica e de saúde caracterizadas por redução nas taxas de mortalidade decorrentes de doenças infecciosas, do aumento da expectativa de vida e de mudanças no estilo de vida, associadas à urbanização. Desde que mais regiões submetam-se à chamada transição epidemiológica, óbitos, particularmente óbitos prematuros entre a população adulta, tornar-se-ão de maneira crescente a maior preocupação de saúde pública¹⁰.

Observa-se, portanto, que a riqueza de informações em larga escala só se torna possível com métodos de pesquisa para a avaliação e para a monitoração confiáveis da população¹². Estima-se, por exemplo, que países em desenvolvimento experimentarão durante um período pré e pós-transição, uma duplicação dos problemas relacionados com as taxas de morbimortalidade por DCV¹³, envolvendo custos sociais, custos atribuídos à avaliação clínica e manuseio da DCV, como também perda de produtividade com impacto em nível individual, familiar e da sociedade como um todo. Somando-se a este fato, cerca de 5,3 milhões de óbitos atribuíveis à DCV ocorreram em países desenvolvidos em 1990, enquanto que em países em desenvolvimento ocorreram entre 8 e 9 milhões, ou seja, um excesso relativo de 70%^{7,10,11}.

Estudos controlados randomizados permanecem como uma das estratégias mais adequadas para se avaliar benefícios e riscos de tratamentos promissores em grandes populações de pacientes. Há uma necessidade contínua de tornar estudos factíveis sob custos razoáveis. A elaboração cuidadosa inclui o conhecimento da fisiopatologia da doença, a racionalidade biológica para o tratamento, a compreensão adequada da metodologia utilizada em estudos clínicos e a realização parcimoniosa de estudos-piloto.

Durante as décadas de 1940-50 grandes estudos epidemiológicos foram realizados, e durante as décadas de 1970, 1980 e 1990 grandes estudos randomizados foram realizados para comprovar de modo confiável as hipóteses oriundas desses estudos epidemiológicos e de pequenos estudos randomizados. No final da década de 1990 e durante a década atual novamente estão sendo realizados novos estudos epidemiológicos para a discussão de outras hipóteses, para a identificação de novos fatores de risco e questões clinicamente importantes, que mereçam avaliação, fornecendo resultados clinicamente relevantes para ratificarem a incorporação na prática clínica.

Provavelmente, o estudo clínico controlado randomizado foi o desenvolvimento mais importante da Medicina neste século. Encontrase claramente estabelecido, tornando-se, conseqüentemente, poderoso e essencial procedimento para direcionar a prática clínica à Medicina na qual a demonstração clara e sólida de benefício, embasando a decisão clínica, vem ocupando o lugar da opinião médica isolada e sem referência às evidências científicas disponíveis.

Incorporando evidências à prática clínica

Tanto quanto a identificação de novos tratamentos, é fundamental também a incorporação dos tratamentos eficazes já existentes. Tornar tratamentos eficazes em efetivos, ou seja, eficazes em condições reais da prática clínica diária e não apenas no cenário ideal do estudo controlado randomizado, é um desafio adicional da boa prática clínica baseada em evidências.

A utilização insatisfatória de terapêuticas comprovadamente eficazes na prática clínica cardiológica mundial demonstra o quão dificultosa pode ser a incorporação da evidência à prática clínica diária. O estudo multicêntrico GRACE¹⁴, que objetivou registrar a prática clínica no manejo das síndromes coronarianas agudas (SCA), documentou a prática de 94 hospitais em 14 países, arrolando 9251 pacientes, dos quais 1763 apresentaram sinais e sintomas de SCA com elevação de segmento ST passíveis de terapia de reperfusão que, porém, não foi realizada em cerca de 30% dos casos sem justificativa plausível, demonstrando assim que recursos terapêuticos de eficácia clínica indiscutível não estão efetivamente incorporados ao atendimento rotineiro dos pacientes, mesmo na ausência de contra-indicações à sua utilização.

Considerações finais

Em conclusão, a investigação científica aliada à prática rotineira cardiológica reveste-se atualmente em alguns pilares da boa prática clínica: 1) estudos epidemiológicos; 2) estudos visando à incorporação de terapias eficazes na prática clínica; 3) estudos de farmacoeconomia; 4) epidemiologia molecular; e 5) cardiologia baseada em evidências como paradigma da decisão clínica em Cardiologia.

Referências bibliográficas:

1. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple, randomized trials? *Stat Med* 1984;3:409-20.
2. Peto R. Clinical trial methodology. *Biomedicine* 1978;28:24-36.
3. Friedland DJ, Go AS, Davoren JB, et al. Evidence – Based Medicine. Stanford: Lange; 1998:263.
4. Peto R, Collins R, Gray R. Large-scale randomized evidence: large, simple trials and overviews of trials In: Warren KS, Mosteller F (eds). *Doing more Good than Harm: The Evaluation of Interventions*. Proceedings of the New York Acad Sci 1993:703.
5. GUSTO Investigators. A international randomized trials comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
6. Avezum A, Sousa AG, Guimarães HP, et al. O que os estudos clínicos randomizados nos ensinaram quanto ao tratamento da insuficiência cardíaca? *Rev SOCESP* 2000;10(1):109-118.
7. Avezum A. Cardiologia baseada em evidências e avaliação crítica de literatura cardiológica: princípios de epidemiologia clínica aplicados à Cardiologia. *Rev SOCESP* 1996;3:241-9.
8. Flather MD, Farkouh ME, Yusuf S. Large simple trials in cardiovascular disease: their impact on medical practice In: Califf R. *Cardiovasc Dis* 1996:131-44.
9. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-42.
10. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-76.
11. Lopes AD. Assessing the burden of mortality from cardiovascular disease. *World Health Stat Q* 1993;46:91-6.
12. Murray CJL, Lopez AD. *Global Comparative Assessment in the Health Sector*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1994.
13. Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1998;97:596-601.
14. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, et al. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002;359(9304):373-377.