

# Medicina baseada na evidência e meta-análise: à procura do Santo Graal

## *Evidence based medicine and meta-analysis: in search of the Holy Graal*

Rui Moreno\*, João Paulo Caixinha\*\*, Ricardo Matos\*, Teresa Fevereiro\*

### Resumo

*Os autores reflectem sobre a evolução da formação médica, achando excessiva a ênfase dada actualmente à Medicina baseada na evidência e à meta-análise. Baseados numa análise dos problemas metodológicos dos ensaios clínicos controlados aleatórios e da meta-análise, tecem algumas considerações sobre a utilização destes métodos na prática clínica.*

**Palavras chave:** *Medicina baseada na evidência, meta-análise, ensaios clínicos controlados aleatórios, formação médica*

### Abstract

*The authors reflect on the evolution of medical education, and feel that the emphasis given to evidence-based medicine and meta-analysis is excessive. Based on an analysis of the methodological problems of randomised controlled trials and meta-analysis, the utilisation of these methods in clinical practice is further discussed.*

**Key words:** *Evidence-based medicine, meta-analysis, randomised controlled trials, medical education*

### A formação médica

A formação médica sofreu grandes alterações nos últimos anos. Tradicionalmente, a formação do médico era feita à cabeceira do doente. O apuro progressivo na colheita da história clínica e na realização de um exame objectivo cuidadoso eram as traves mestras a que obedecia a progressiva diferenciação do clínico. O contacto directo com colegas mais velhos e experientes era fundamental. As revistas e livros da especialidade eram

poucos e, na maior parte das vezes, doutrinários, transmitindo apenas informação sedimentada e consensual.

Em meados desde século, a explosão da Imprensa escrita, a que a Medicina não foi alheia, levou ao que podemos chamar a primeira revolução na formação médica. A proliferação e a especialização das revistas médicas permitiu, ao interessado, o acesso directo ao resultado da investigação. Quebrou ainda a ligação directa entre o formando e o formador, sendo este último substituído, em parte, pelos mais conceituados e prolíferos redactores.

Nesta década assistimos ao começo de uma nova revolução. Se as primeiras bases de dados computadorizadas fizeram o seu aparecimento entre nós há cerca de uma década, foi com a massificação do acesso à Internet que se deu a verdadeira revolução. A disponibilidade imediata da pesquisa em bases de dados como a MEDLINE ou a EMBASE possibilitou ao médico o acesso rápido e barato aos resumos das publicações biomédicas<sup>1</sup>.

Estamos hoje a pagar o preço desta juventude. Casos de médicos formados pela leitura de resumos, que raramente leram um livro ou um artigo completo, são cada vez mais frequentes. Substitui-se o estudo cuidadoso de um trabalho de investigação, com especial ênfase na metodologia, essencial para a determinação da validade e aplicabilidade do estudo aos nossos doentes, pela leitura imediata e quantas vezes precipitada dos resultados e das conclusões. Este imediatismo, baseado na ausência de referências e na relatividade das crenças, a que alguns já chamaram a Medicina pós-moderna, é bem exemplificado num recente editorial de Paul Hodgkin<sup>2</sup>: "Faça suficientes pesquisas na MEDLINE e encontrará a resposta às suas orações".

Um fenómeno simultâneo foi a proliferação da informação disponível. Existem hoje mais de 30.000 revistas biomédicas e o número de artigos originais publicados todos os anos ultrapassa qualquer capacidade de o médico ler as publicações da sua área de especialidade. Por exemplo, no campo da Medicina intensiva, uma pesquisa na MEDLINE com as palavras chave "*intensive-care*" ou "*critical-care*" indica-nos a disponibilidade de 2238 artigos no último ano e de 24.165 nos últimos 10 anos.

Por fim, a qualidade da informação publicada é muitas vezes discutível, com os mesmos resultados a serem publicados várias vezes com pequenas diferenças no texto e com artigos de revisão ou de revisão de revisões a serem cada vez mais frequentes.

### A Medicina baseada na evidência

A Medicina baseada na evidência (MBE) surgiu como consequência destes problemas. A MBE é uma abordagem do exercício e ensino da Medicina alicerçada no conhecimento da evidência em que a prática médica é

\*Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

\*\*Hospital Condes de Castro Guimarães, Cascais

Recebido para publicação 28.04.98

baseada e na força dessa evidência. A sua ênfase é colocada na obrigatoriedade de basear as decisões clínicas nos resultados de investigações controladas, alertando para a necessidade de um extremo cuidado sempre que a prática clínica seja baseada exclusivamente nos resultados de estudos animais ou em observações não controladas<sup>3</sup>. A prática da MBE pretende assim integrar a experiência clínica individual com a melhor evidência externa disponível<sup>4</sup>, sendo apresentada como o modo do futuro para ensinar a prática da Medicina. O crescimento desta abordagem tem sido exponencial e hoje existe mesmo uma revista destinada exclusivamente à sua divulgação<sup>5</sup>.

Os métodos em que se baseia a MBE não são novos ou incorrectos. Desde há muito que a epidemiologia clínica e a bioestatística são pilares fundamentais da Medicina moderna. Mas, se os seus princípios são correctos, outra coisa é a aplicação da MBE na prática clínica. A sua quase exclusiva concentração nos ensaios clínicos controlados aleatórios (ECCA) e nas meta-análises dos mesmos, advogada pelos defensores deste movimento<sup>6</sup>, torna-na restritiva. Portanto, a questão que se deve colocar é: em que evidência é baseada a MBE?

### Os ensaios clínicos controlados aleatórios

Nas últimas décadas, os ECCA emergiram como o paradigma da boa investigação clínica. Efectuados em grandes grupos de doentes, incluem paradoxalmente uma população restrita, constituída por doentes que se espera respondam de modo positivo à terapêutica, com um grau de gravidade intermédio e com relativamente poucas co-morbilidades. O estudo destes ensaios é indiscutivelmente importante, mas deixa aos clínicos o dilema de como aplicar as suas conclusões aos doentes individuais que constituem a sua clínica, visto as conclusões serem apenas válidas num doente médio que satisfaz os critérios de inclusão no estudo. Levantam-se ainda dúvidas, em muitos casos, sobre a sua metodologia e correcção de execução<sup>7,8</sup>.

Em muitas áreas da Medicina os ensaios clínicos são impossíveis de realizar, por falta de suporte financeiro ou por oposição ética. Ficam assim de fora áreas em que a evidência não existe, em que é incompleta ou em que existem resultados contraditórios, as chamadas "zonas cinzentas" da prática médica, entre nós denominadas "buracos negros da medicina"<sup>9</sup> infelizmente tão vastas<sup>10</sup>. Para resolver este último problema, os praticantes da MBE recorrem frequentemente a técnicas de combinação de dados, como a meta-análise<sup>11,13</sup>, embora outras técnicas tenham sido também descritas<sup>14</sup>. Procura-se assim combinar a informação obtida em vários ECCA para se obter uma maior precisão dos resultados<sup>15</sup>.

### A meta-análise

A meta-análise pode ser definida como a combinação, utilizando métodos estatísticos, de um grande número de análises resultantes de estudos individuais com o objectivo de integrar os resultados<sup>16</sup>. Desde o seu aparecimento, tem vindo a suscitar reacções díspares por parte dos investigadores, que variam entre a aversão completa<sup>17,18</sup> e cepticismo<sup>19,20</sup> até ao entusiasmo<sup>13,21,22</sup>.

Esta técnica tem por objectivo principal a revisão da literatura, através do emprego combinado de métodos estatísticos e de uma revisão qualitativa sistemática; como tal, é um método de apresentação e sistematização de dados, agregando os resultados de vários estudos. Para além disso, permite um aumento da potência na estimativa de médias, assumindo que o cálculo destas é apropriado numa determinada situação. É lógico que, combinando os dados de vários estudos, a dimensão da amostra e, portanto o poder estatístico, aumentem. No entanto, esta afirmação é apenas verdadeira se os estudos forem agregáveis, isto é, se a heterogeneidade for pequena. Todavia, isto não é verdade, pois existem sempre diferenças importantes entre os estudos. A prática de desprezar a heterogeneidade é ainda redutora, pois temos provavelmente muito mais a aprender com as razões subjacentes aos resultados aparentemente contraditórios entre os diversos estudos<sup>23</sup>.

Problemas adicionais à prática da meta-análise são a selecção e a qualidade dos estudos analisados, as suas bases estatísticas e a aplicabilidade dos resultados<sup>18,24</sup>. Não admira, portanto, que em vários casos os resultados de uma meta-análise e de um ECCA subsequente sejam opostos<sup>25</sup>. No entanto, aquela que Alvin Feinstein já denominou da alquimia estatística para o século XXI parece ter vindo para ficar<sup>18</sup>.

Criou-se assim um novo paradigma e um novo especialista *paraclínico*: o *meta-analista*. Baseado nos resultados dos ECCA e dotado de profundos conhecimentos nas técnicas de pesquisa bibliográfica, ele aparece como o salvador da clínica. Não investiga, analisa as investigações; não aplica os resultados, publica verdades. Todavia, esta abordagem tem sido apoiada por uma estranha coligação de gestores hospitalares, académicos e médicos afastados há muito da prática clínica. Mais do que um meio de melhorar a prática médica, a MBE tem sido vista como um meio de limitar os custos da saúde e de controlar administrativamente as práticas médicas. Não é talvez por acaso que este movimento se dá numa altura em que se tenta menosprezar a prática clínica e a escolha dos responsáveis dos Serviços esteja a ser cada vez mais baseada em factores administrativos ou até, por vezes, políticos.

### Nota final

A prática da MBE, embora exija experiência na definição precisa dos problemas do doente, na pesquisa

bibliográfica, na avaliação crítica e na aplicação da informação relevante da literatura<sup>3</sup>. esquece a abordagem etiológica e fisiopatológica da doença.

Derivada quase exclusivamente de ECCA e de meta-análises, os seus dados não incluem muitos tipos de tratamentos ou doentes observados na prática diária, os resultados que demonstram a eficácia comparativa no tratamento de um doente “médio” no estudo não são pertinentes na maioria dos casos na clínica, e as análises omitem geralmente acontecimentos importantes ocorridos após a inclusão no estudo. A informação baseada em ECCA está raramente disponível para questões acerca da etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e prognóstico. O objectivo louvável de tomar decisões clínicas baseadas na evidência pode ser assim comprometido pela qualidade restrita e pelo âmbito daquela que é a “melhor evidência disponível”. A aura autoritária dada à sua colecção pode, todavia, levar a abusos

que conduzam a protocolos incorrectos ou a dogmas doutrinários, infelizmente tão frequentes no meio académico, que se parece mover mais pela moda do que pela ciência<sup>26,27</sup>.

Hoje, como os cruzados que percorriam o Mundo à procura do Santo Graal, partimos em peregrinação ao mundo das revistas para encontrar a resposta às nossas dúvidas e preces. Mas, ontem como hoje, é mais provável encontrá-la dentro de nós. O que, aplicado à Medicina, significa encontrar a resposta numa prática clínica racional, alicerçada numa semiologia cuidada e num conhecimento profundo dos mecanismos etiológicos e fisiopatológicos das doenças mais do que em qualquer, por muito sagrada que seja, evidência.

É, noutras palavras, aquilo que J. André Knottnerus nos dizia quando afirmava que a evidência baseada na Medicina é um pré-requisito para a Medicina baseada na evidência<sup>28</sup>.

## Bibliografia

- Haynes RB, McKibbin A, Alker CJ, Ryan N, Fitzgerald D, Ramsden ME. Online access to MEDLINE in clinical settings: a study of use and usefulness. *Ann Intern Med* 1990; 112: 78-84.
- Hodgkin P. Medicine, postmodernism, and the end of certainty. *Br Med J* 1996; 313: 1568-1569.
- Cook DJ, Sibbald WJ, Vincent J-L, Cerra FB, Group ftEBMiCC. Evidence based critical care medicine: what is it and what can it do for us? *Crit Care Med* 1996; 24: 334-337.
- Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 1994; 271: 226-233.
- Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R. Evidence-based medicine. *Br Med J* 1995; 310: 1085-1086.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Grat JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Br Med J* 1996; 312: 71-72.
- Hellman S, Hellman DS. Of mice but not men. Problems of the randomized clinical trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 1585-1589.
- Schulz KF. Subverting randomization in controlled trials. *JAMA* 1995; 274: 1456-1458.
- Veloso A. "Evidence-based medicine": a arte e o ofício. *Tempo Medicina* 2 Fev. 1998.
- Naylor CD. Grey zones of clinical practice: some limits to evidenced-based medicine. *Lancet* 1995; 345: 840-842.
- Bailar III JC. The practice of meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 149-157.
- Olkin I. Meta-analysis: reconciling the results of independent studies. *Stat Med* 1995; 14: 457-472.
- Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analyses of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987; 316: 450-455.
- Slavin RE. Best evidence synthesis: an intelligent alternative to meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 9-18.
- Peto R, Collins R, Gray R. Large-scale randomized evidence: large, simple trials and overviews of trials. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 23-40.
- Glass GV. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educ Res* 1976; 5: 3-8.
- Goldman L, Feinstein AR. Anticoagulants and myocardial infarction. The problems of pooling, drowning and floating. *Ann Intern Med* 1979; 90: 92-94.
- Feinstein AR. Meta-analysis: statistical alchemy for the 21st century. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 71-79.
- Meinert CL. Meta-analysis: science or religion? *Control Clin Trials* 1989; 10(Supp. 4): 257S-263S.
- Spitzer WO. Meta-meta-analysis: unanswered questions about aggregating data. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 103-107.
- Chalmers TC, Matta RJ, Smith Jr. HJ, et al. Evidence favoring the use of anticoagulants in the hospital phase of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1977; 297: 1091-1096.
- Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam consultation on meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 167-171.
- Lau J, Ionnidis JP, Schmid CH. Summing up evidence: one answer is not always enough. *Lancet* 1998; 351: 123-127.
- Grégoire G, Derderian F, Le Lorier J. Selecting the language of the publications included in a meta-analysis: is there a tower of babel bias? *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 159-163.
- LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, et al. Discrepancies between meta-analysis and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1997; 337: 536-542.
- Feinstein AR, Horwitz RI. Problems in the "evidence" of "evidence-based medicine". *Am J Med* 1997; 103: 529-535.
- Fowler PB. Evidence-based everything. *J Eval Clin Pract* 1997; 3: 239-243.
- Knottnerus JA, Dinant GJ. Medicine based evidence, a prerequisite for evidenced based medicine. *Br Med J* 1997; 315: 1109-1110.