

Medicina Baseada em Evidências

À BEIRA DO LEITO, OS DESFECHOS PODEM SER DE MAIOR GRAVIDADE DO QUE AQUELES OBTIDOS NAS PESQUISAS CLÍNICAS?

Atualmente, consideramos mais seguras as decisões médicas sustentadas por informações científicas originadas em ensaio clínico randomizado (ECR).

Entretanto, constantemente, a validade externa ou aplicabilidade dos resultados desses estudos é questionada, particularmente por que eles tendem a recrutar populações altamente selecionadas e de menor risco prognóstico, que podem não ser representativas dos pacientes encontrados na prática diária. E mesmo grandes ensaios podem selecionar populações que geram resultados que não podem ser generalizados para outras populações.

Um modo de avaliar se os desfechos podem variar de acordo com a população testada, seria através de estudo de coorte, incluindo todos os pacientes recrutados em ensaios de mesma situação clínica, seguindo três subgrupos: pacientes elegíveis e incluídos no ensaio, pacientes elegíveis, mas não incluídos no ensaio, e pacientes não elegíveis.

A análise observacional e longitudinal de base multinacional de dados referentes à pacientes hospitalizados com suspeita de síndrome coronariana aguda, em relação ao risco, intervenção e desfecho, conhecida como GRACE, pode ser um bom exemplo¹:

- Risco de pior prognóstico foi mais freqüentemente observado em pacientes não elegíveis que em pacientes elegíveis; e em pacientes elegíveis não incluídos que nos incluídos;
- Pacientes elegíveis incluídos foram mais submetidos à angiografia e intervenção coronária percutânea do que pacientes não incluídos;
- Pacientes elegíveis incluídos receberam mais aspirina e beta-bloqueadores, e foram mais submetidos à terapia de reperfusão do que pacientes não incluídos;

- Os desfechos hospitalares (mortalidade, fibrilação ventricular ou parada cardíaca, e choque cardiogênico), e a mortalidade de seis meses após a alta, foi consistentemente maior entre os pacientes não elegíveis, intermediária entre os pacientes elegíveis, e inferior nos elegíveis incluídos;
- Como esperado em cada grupo, pacientes idosos, e mulheres tiveram índices maiores de morte do que pacientes jovens e homens. Mas em cada categoria (idade ou sexo), a mortalidade foi inferior em pacientes elegíveis incluídos, intermediária em elegíveis não incluídos, e superior em pacientes inelegíveis.

É usualmente considerado que os desfechos dos ECR podem ser extrapolados para pacientes da vida real, os quais apesar de não terem participado do estudo, cumprem os critérios principais de inclusão e exclusão. Entretanto, mesmo em ensaios pragmáticos, com critérios menos rígidos de inclusão e exclusão, existem importantes diferenças entre as características de base, o risco de base, e os desfechos entre pacientes elegíveis incluídos, não incluídos e inelegíveis.

É desconhecido em que condição os benefícios de terapias demonstrados em participantes de ECR podem ser estendidos seguramente às populações marcadamente diferentes, em termos de risco e desfechos. Os melhores desfechos obtidos em pacientes incluídos podem ser explicados de várias maneiras:

- Os pacientes incluídos apresentam menor risco prognóstico;
- Os resultados podem ser devidos ao impacto benéfico das terapêuticas e intervenções experimentais testadas no ECR;
- Os resultados podem ser resultado da maior atenção e melhores cuidados dispensados aos pacientes participantes dos ensaios comparados aos pacientes não elegíveis, como na diferença observada quanto ao uso de terapêuticas baseadas em evidência (aspirina, beta-bloqueadores, e terapia de reperfusão) ou na revascularização do miocárdio;
- Ou ainda à presença de variáveis residuais de confusão.

Revisão sistemática, de ECR e estudos de coortes com populações, intervenções e desfechos semelhantes², concluiu que a participação em ECR não está associada a riscos maiores, nem produz dano, nem beneficia os participantes quando comparado a receber o tratamento semelhante fora do ensaio. Entretanto, o valor de uma

revisão sistemática é limitado, neste contexto, ao fato de que a representatividade de amostras de ECR deve ser avaliada individualmente, ensaio por ensaio³.

Esta análise não reduz o valor do ECR, em função de estudos observacionais menos rigorosos, mas sim provê um exemplo de problema prático com a generalização de ensaios clínicos randomizados. Sendo assim, os desfechos dos ECR devem ser extrapolados com cuidado aos pacientes da vida real. Isto é consistente com a observação de que a mortalidade é marcadamente superior em coortes de pacientes com infarto agudo do miocárdio que em ECR.

Modelos de risco, derivados de populações de ECR, podem representar inadequadamente o risco atual de desfechos adversos, ou podem ser aplicáveis somente a pacientes com características semelhantes aos pacientes do ensaio. Modelos derivados de populações menos selecionadas têm maior probabilidade de serem generalizados à prática clínica. Da mesma forma, as estimativas de evento derivadas de registros podem hiperestimar os índices de eventos observados em ECR, que são usualmente menores do que aqueles observados em registros.

Esforços contínuos são necessários para aumentar a validade externa dos resultados de ECR, incluindo a simplificação dos critérios de seleção e a inclusão de pacientes como se apresentam na prática diária, com maior ênfase aos ensaios de planejamento pragmático do que os de características explanatórias.

WANDERLEY MARQUES BERNARDO
MOACYR ROBERTO CUCE NOBRE

Referências

1. Steg PG, Lopez-Sendon J, Lopez de Sa E, Goodman SG, Gore JM, Anderson FA Jr, et al. External validity of clinical trials in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2007;167:68-73.
2. Vist G, Hagen K, Devereaux P, Bryant D, Kristoffersen D, Oxman A. Outcomes of patients who participate in randomised controlled trials compared to similar patients receiving similar interventions who do not participate. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):MR000009.
3. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?" *Lancet.* 2005;365:82-93.