

Saúde Baseada em Evidências

Álvaro Jorge Madeiro Leite

Editor da seção

Conduta clínica sobre a saúde da criança e do adolescente baseado em evidências científicas

PEDIATRIA BASEADA EM EVIDÊNCIAS: MONTELUKASTE E BRONQUIOLITE VIRAL

Álvaro Jorge Madeiro Leite

Professor Adjunto Doutor de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Um dos aspectos problemáticos do campo da saúde e em particular, da medicina, na atualidade, diz respeito ao descompasso existente entre a crescente produção de novos conhecimentos, a expectativa de eficácia das novas intervenções descobertas e as habilidades necessárias ao profissional de saúde para manejar uma grande quantidade de informações.

Possuir capacidade para identificar e selecionar as melhores fontes de informação, avaliar criticamente as informações encontradas e decidir quando e como incorporá-las aos cuidados dos pacientes no cotidiano clínico constitui-se um grande desafio educacional. O desempenho desejável é que médicos egressos da escola médica possuam habilidades para aliar a experiência clínica com o conhecimento oriundo da pesquisa científica.

A **Medicina Baseada em Evidências** é uma ferramenta metodológica que auxilia o exercício da prática clínica nos seguintes aspectos:¹

- como se manter atualizado diante da crescente disponibilidade de informações em saúde;
- como identificar e selecionar eficientemente as melhores fontes de informação;
- como avaliar a qualidade das informações disponíveis;
- como sintetizar as evidências encontradas;
- como integrar as evidências selecionadas e a experiência clínica no manejo dos problemas dos pacientes.

COMO PRATICAR MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS?

Suponha que você atende uma criança de cinco meses de idade com sinais e sintomas respiratórios agudos. Após uma adequada anamnese e exame físico, e a partir das experiências prévias com pacientes similares, você conclui tratar-se de um caso de bronquiolite viral aguda (BVA) que necessita ser manejado em ambiente hospitalar. Após a alta, nas duas visitas de seguimento da criança, ela ainda apresenta-se com sibilância expiratória. Conversando com colegas do mesmo ambulatório onde você trabalha você fica sabendo de um estudo publicado recentemente que avaliou a eficácia do montelukast em crianças com problemas similares aos que você está atendendo em seu ambulatório. Você se dispõe a ler, precisa encontrar tempo e possuir conceitos de epidemiologia clínica para avaliar a qualidade dessa investigação científica publicada numa importante revista internacional.

AVALIAR QUALIDADE DA INFORMAÇÃO (QUADRO 1)

Isto significa utilizar-se de métodos objetivos (regras formais de evidência) para avaliar a qualidade da literatura médica, o que implica em avaliar se o artigo tem validade (se o estudo reflete a verdade para os pacientes da amostra que está sendo estudada) e

Quadro 1: Critérios para iniciar a avaliação crítica de um artigo científico.²

INDAGAÇÃO	CONCEITO	COMENTÁRIOS
Os resultados do estudo são válidos?	VALIDADE INTERNA	Avalia a qualidade metodológica do estudo; é a ausência de erros sistemáticos (vícios) na população efetivamente estudada
Quais são os resultados do estudo? (magnitude e precisão)	IMPORTÂNCIA Significância clínica e significância estatística	Significância clínica – refere-se ao impacto que os resultados podem produzir quando adicionado ao corpo de conhecimentos que embasam a conduta médica; Significância estatística – refere-se a probabilidade de que uma diferença, entre os grupos de estudo, da magnitude encontrada tenha ocorrido tão somente ao acaso
Os resultados do estudo são aplicáveis para os pacientes de meu contexto de trabalho?	APLICABILIDADE validade externa	É o grau pelo qual os resultados de uma observação se mantêm verdadeiros em outras situações. É a capacidade de generalização dos resultados além da população de pesquisa

utilidade (aplicabilidade clínica para pacientes assistidos no contexto do médico leitor). Para cumprir essa tarefa, o médico precisa estar familiarizado com as linhas gerais da investigação científica.^{3,4}

Existem disponíveis guias de avaliação crítica para os vários tipos de delineamento de pesquisa ou questões clínicas (diagnóstico, tratamento, prognóstico, risco

etc.). Uma vez que cada estudo apresenta particularidades próprias. Os guias representam ferramenta metodológica importante que permite ao médico fazer a sua própria avaliação da literatura médica original (Quadro 2). Elas procuram avaliar as falhas metodológicas no desenho de pesquisa que são prováveis de enfraquecer a força de inferência, distorcendo seriamente as decisões clínicas baseadas nelas.

Quadro 2: Guia para avaliação de um artigo sobre tratamento.^{5,6}

Os resultados do estudo são válidos?
<ul style="list-style-type: none"> - A seleção dos pacientes foi randomizada? - Todos os pacientes incluídos no estudo foram seguidos por tempo apropriado? - Os pacientes foram analisados nos grupos de estudo para os quais foram randomizados (princípio da “intenção de tratar”)? - Os pacientes e os pesquisadores envolvidos no estudo estavam mascarados em relação aos grupos de tratamento? - No início do estudo, os grupos de estudo eram comparáveis em relação aos fatores prognósticos conhecidos? - A ocorrência de outros tratamentos foi a mesma para todos os grupos de tratamento?
Quais são os resultados do estudo?
<ul style="list-style-type: none"> - Qual a magnitude do efeito decorrente do tratamento? (risco relativo, redução de risco relativo, redução de risco absoluto, número necessário para tratamento) - Qual a precisão da estimativa do efeito do tratamento? (intervalo de confiança)
Os resultados podem me ajudar na resolução dos problemas de meus pacientes?
<ul style="list-style-type: none"> - Podem os resultados ser aplicados para meus pacientes? - Foram considerados ou medidos todos os eventos de saúde clinicamente importantes? - Os benefícios do tratamento superam os riscos e os custos do tratamento?

Assim, através da avaliação crítica, vale dizer, da qualidade da informação, o médico encontra um sólido apoio para decidir que novas informações incorporar em sua prática clínica.

BUSCAR A INFORMAÇÃO RELEVANTE

Com a introdução e o desenvolvimento dos recursos da informática médica, identificar a literatura científica mais relevante e de melhor qualidade se transformou em um processo substancialmente mais fácil do que era há alguns anos. Uma busca eficiente da literatura significa identificar os artigos mais relevantes para responder a questão clínica.

Apresentarei aqui, um modelo de resumo estruturado que auxilia a análise crítica do estudo em questão que pode ser arquivado e recuperado facilmente.

REFERÊNCIA⁷

Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice MP, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178: 854-60.

RESUMO ESTRUTURADO:

Objetivos; Delineamento; População do estudo; Intervenção; Desfechos mensurados; Principais resultados; Conclusão; Relevância e Aplicabilidade na prática clínica.

Objetivo: determinar se o montelukast é eficaz para diminuir a recorrência de sintomas respiratórios após um episódio de bronquiolite aguda (BA) causada por vírus sincicial respiratório (VSR).

Delineamento: ensaio clínico randomizado (ECR), duplo cego controlado com placebo.

Local do estudo: base hospitalar, multicêntrico (118 centros de 26 países distribuídos em todos os continentes).

População do estudo: crianças entre 3 e 24 meses hospitalizados pelo primeiro ou segundo episódio de BA por VSR. O diagnóstico de BA foi realizado

por médico e precisava cumprir ao menos dois dos seguintes critérios: frequência respiratória > 40 rpm, tosse, sibilância, ausculta de estertores crepitantes e/ou roncos, e retrações costais.

Crítérios de exclusão: mais de 8 dias de duração dos sintomas e mais de um episódio de BA prévio a hospitalização. A admissão deveria ser de 24 horas ou mais; alguns pacientes foram estudados se admitidos com menos de < 24 horas caso apresentassem maior gravidade definida segundo uma escala específica (gravidade ≥ 5 de uma pontuação até 8).

Intervenção: período de estudo (julho de 2003-outubro de 2006) foram randomizados 979 crianças em 3 grupos: uma dose/dia de montelukast 4 mg granulado (n = 327), uma dose/dia de montelukast 8 mg granulado (n = 324) e placebo (n = 328). Completaram o estudo 745 pacientes (248, 236 e 261 em cada grupo, respectivamente). O estudo foi realizado em dois períodos: quatro semanas (período I) e 20 semanas (período II).

Mensuração dos desfechos: as crianças foram acompanhadas por intermédio de um diário de sintomas e avaliação clínica. A principal variável de desfecho foi a percentagem de dias livre sintomas (DLS: ausência de tosse diurna, tosse noturna, sibilância e dispnéia) no período I. Como variáveis secundárias: percentagem de dias livres de bronquiolite (DLB: sem sintomas diurnos nem noturnos, sem uso de beta-agonistas e sem necessidade de atendimento nos serviços de saúde), exacerbações, média de pontuação clínica dos sintomas individuais, dias com uso de beta-agonistas e dias com uso de corticóides.

Resultados principais: percentagens de DLS entre os 3 grupos forma similares no período I: 38,6 no grupo 1; 38,5 no grupo 2; e 37,0 no grupo placebo. Diferencia entre as médias não significância estatística; todas com intervalo de confiança incluindo o valor zero (médias entre grupo 1 e grupo placebo: 1,9% (intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: -2,9 a 6,7); Grupo 2 e grupo placebo: 1,6% (IC 95%: -3,2 a 6,5). Não se encontraram diferenças significativas entre DLS no período 1 + 2. Também, nenhuma diferença significativa foi observada entre os 3

grupos em todas as variáveis secundárias. Ambas as doses de tratamento foram bem toleradas, com efeitos adversos similares ao grupo placebo.

Conclusão: montelukast não melhora os sintomas respiratórios pós-bronquiolite causados por infecções respiratórias pelo VSR em crianças.

Conflito de interesse: a maioria dos autores tem recebido patrocínio de laboratórios comerciais e cinco autores pertencem ao Laboratório de Pesquisas Merck.

Fonte de financiamento: bolsa de pesquisas do Laboratório de Pesquisas Merck.

COMENTÁRIO CRÍTICO

Após um episódio de bronquiolite viral aguda muitas crianças irão desenvolver sintomas respiratórios de hiperatividade brônquica durante meses ou anos. Ainda não está solucionada as causas implicadas nesse modo de reação à infecção pelo VS; trata-se de uma possível resposta imune ao VRS que aumenta o risco posterior de asma, ou a susceptibilidade a

uma resposta grave à infecção pelo VSR decorre de uma resposta imune alterada preexistente.

Validade interna: utilizando-se a escala de Jadad *et al*⁸ para avaliar a validade de um ensaio clínico randomizado e controlado o estudo obtém pontuação máxima. Bom tamanho amostral com esquemas alternativos de tratamento. O cálculo de tamanho amostral foi adequado para a variável principal de interesse (dias livres de sintomas - DLS); a análise foi por intenção de tratar (perdas após a randomização são, convencionalmente, consideradas altas - 24%).

Aplicabilidade na prática clínica: o uso de montelukast na prevenção da doença reativa das vias aéreas pós-bronquiolite não foi eficaz, aspecto importante pelo fato de o medicamento já ser habitualmente prescrito com esse objetivo terapêutico. Na ausência de novos estudos que apoiem o uso de montelukast em crianças com bronquiolite viral acompanhadas em ambulatório com sintomas respiratórios persistentes não deve ser recomendado, lembrando sempre de avaliar a situação particular de cada paciente ante as diferentes alternativas de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Sackett DL, Rosenberg W, Haynes RB, Richardson S. Evidence-Based Medicine: what it is and what isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
2. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH for Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to the medical literature: I. How to get started. *JAMA* 1993; 270(17):2093-2095.
3. Schmidt MI, Duncan BB. O método epidemiológico na conduta e na pesquisa clínica. In: Rouquayrol MZ. *Epidemiologia & Saúde*. 4a ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1994, 185-207.
4. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*. Tradução por Schmidt MI, Duncan BB, Duncan MS, Preissler L. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996, 281p. Tradução de *Clinical Epidemiology: the essentials*. 3a ed.
5. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ for Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to the medical literature: II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1993; 270(21):2598-2601.
6. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ for Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to the medical literature: II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me caring for my patients. *JAMA* 1994;271(1):59-63.
7. Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice MP, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 854-60.
8. Jadad AR, Moore RA, Carrol D, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17:1-12.

Conflito de Interesse: Não declarado

Endereço para correspondência

Álvaro Jorge Madeiro Leite

E-mail: alvaromadeiro@gmail.com