

ESTREPTOMICINA, ENSAIOS CLÍNICOS E MEDICINA BASEADA NA EVIDÊNCIA

O ensaio clínico realizado em 1948 pelo Medical Research Council para avaliar a eficácia da estreptomicina no tratamento da tuberculose pulmonar, representou o ponto de viragem das metodologias usadas na investigação com medicamentos¹. Até aí o que mais contava eram as opiniões de clínicos experimentados, que por vezes não iam muito além de avaliações subjectivas ou de comparações “históricas”. A lógica usada baseava-se sobretudo no velho sofisma “*post hoc ergo propter hoc*”, ou seja, na crença de que, se a um acontecimento A se seguia várias vezes um acontecimento B, esta sequência se repetiria no futuro e de que, entre A e B, havia uma relação causa-efeito.

A medicina tinha já registado grandes progressos à custa de “evidências”, umas vezes frágeis outras vezes mais consistentes e, a par de inúmeros êxitos (digitálicos, colchicina, cumarínicos, opiácios, insulina, penicilina), ia contabilizando também alguns desaires (sangrias, metais pesados, papas de linhaça). Esta era uma realidade que se tornara clara para alguns clínicos mais perspicazes, como é o caso de Edward Clark que, já em 1876, se tinha apercebido da completa inutilidade das terapêuticas em uso na febre tifóide. A primeira tentativa de encontrar novos métodos para os ensaios clínicos está historicamente ligada a James Flind que, em 1747, agrupou dois a dois, doze marinheiros com escorbuto e administrou, a cada grupo, um dos seis tratamentos então aconselhados: cidra, ácido sulfúrico, vinagre, água do mar, nós-moscada e duas laranjas e um limão². Desta forma conseguiu demonstrar a superioridade terapêutica dos citrinos e contribuir para o desaparecimento da doença quando, alguns anos mais tarde, a Royal Navy decidiu incluir o sumo de limão no abastecimento dos seus navios.

Menos citado é o ensaio clínico controlado que, em 1931, foi realizado por três fisiologistas do Michigan para tentar esclarecer o efeito terapêutico de um sal de ouro, a Sanocrisina, na tuberculose pulmonar³. Os 24 doentes seleccionados e portadores de lesões muito semelhantes, foram divididos em dois grupos de doze. Recorrendo ao método da moeda-ao-ar, foi decidido qual o grupo que seria tratado com Sanocrisina e qual o que receberia placebo. Ao fim de seis meses ficou demonstrado que a Sanocrisina, além de ser tóxica, não tinha qualquer efeito benéfico na tuberculose pulmonar. Registe-se como curiosidade que, cinco anos após a divulgação deste ensaio, a Sanocrisina continuava a ser usada em Portugal.

¹ Medical Research Council. Streptomycin treatment of tuberculosis. BMJ 1948; 2: 791-2

² Evans I, Thornyon H, Chalmers I. Testing Treatments. The British Library, 2006

³ Amberson JB, McMahon BT, Pinner M. A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. Am Rev Tuberc 1931; 24: 401-35

Depois de Waksman e Schatz terem, em 1944, detectado *in vitro* o efeito bacteriostático da estreptomicina sobre o bacilo tuberculoso, dois investigadores – William Feldman, veterinário e H. Corwin Hinshaw, pneumologista – decidiram iniciar ensaios com o novo medicamento. Trabalhando em conjunto, tinham já acumulado vasta experiência na avaliação de derivados das sulfamidas em animais de laboratório infectados com tuberculose, mas pouca ou nenhuma em ensaios clínicos. Nessa altura já se tornara clara a vantagem de usar metodologias mais rigorosas na avaliação dos medicamentos, tais como a comparação com grupos controlo e a distribuição aleatória dos doentes, embora estas práticas fossem esporádicas e ainda não tivessem entrado nos hábitos e na rotina dos investigadores.

Feldman e Hinshaw começaram por ensaiar a estreptomicina em dois doentes: uma mulher jovem com tuberculose pulmonar e uma criança com meningite. Os resultados não foram concludentes mas pareciam suficientemente animadores para justificar a continuação das experiências.

Os dois ensaios que realizaram a seguir – um em 1945 com 34 doentes e outro em 1946 com 75 -- incluíam situações heterogêneas, com localizações tuberculosas muito diversas (pulmonar, pleural, renal, meníngea, cutânea, etc.), tratadas com doses calculadas de forma arbitrária e durante períodos de tempo muito variados. Em nenhum dos ensaios foi feita comparação com um grupo controlo ou análise estatística dos dados.

O primeiro destes ensaios, além de mostrar que a estreptomicina tinha um “provável efeito regressivo” sobre as lesões tuberculosas pulmonares e extrapulmonares, continha um apelo à opinião pública, pouco habitual em artigos científicos, para que interpretasse os dados com cautela afim de não criar expectativas que pudessem prejudicar futuras investigações⁴. O segundo concluía também que os resultados eram consistentes com a hipótese de “uma acção regressiva sobre a infecção tuberculosa no homem” mas acrescentava que “ensaios clínicos controlados” seriam “muito difíceis mas altamente desejáveis”⁵.

O que se estava então a passar? A tuberculose era uma doença com elevadas taxas de morbidade e mortalidade e, o boato de que tinha sido descoberto um tratamento eficaz, desencadeara uma forte pressão da opinião pública no sentido de conseguir um acesso rápido ao novo medicamento. O problema era que, por se tratar de uma patologia crónica de evolução imprevisível em que se registavam com frequência curas espontâneas, se tornara indispensável recorrer a ensaios controlados e mais prolongados, afim de avaliar com rigor a eficácia das novas terapêuticas.

⁴ Hinshaw HC, Feldman WH. Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis: a preliminary report. Proc Staff Meet Mayo Clinic 1945;50: 313-18

⁵ Hinshaw HC, Fedman WH, Pfuetze KH. Streptomycin in treatment of pulmonary tuberculosis. Am Rev Tuberc 1946; 54: 191-201

Tudo leva a crer que os investigadores americanos, passada a primeira fase de euforia, tenham tomado consciência disso mesmo. Contudo não se sentiam capazes de resolver as duas questões que então se levantavam. Por um lado o problema ético; por outro lado a recusa dos doentes de participar num projecto de investigação em que podiam correr o risco de não receber o medicamento activo.

Foi neste contexto que surgiu o célebre ensaio do Medical Research Council. O Reino Unido tinha acabado de sair de uma guerra em que consumira grande parte dos seus recursos financeiros e possuía apenas uma quantidade limitada de estreptomicina – 50 quilos -- que lhe tinha sido fornecida pelo governo dos EUA. A impossibilidade de pôr o medicamento à disposição de todos os tuberculosos que necessitavam de terapêutica, permitiu ultrapassar as questões éticas que se estavam a levantar. De facto, do ponto de vista ético, que melhor uso se poderia dar às escassas quantidades de medicamento então disponíveis, do que aplicá-las num ensaio “rigorosamente planeado” que permitisse responder à pergunta crucial: a estreptomicina tem ou não alguma eficácia no tratamento da tuberculose pulmonar?

Com a participação de numerosos médicos ligados à tisiologia, o ensaio foi cuidadosamente planeado por um especialista em estatística, Bradford Hill. Desde 1937 que ele se batia pela introdução de novos métodos na investigação médica os quais tinham, como objectivo central, “conseguir antecipadamente que os grupos, controlo e tratado, fossem idênticos em todos os aspectos relevantes”⁶. Embora inicialmente tenha defendido a alternância na distribuição dos doentes – segundo diria mais tarde, para não assustar os clínicos pouco familiarizados com a complexidade dos métodos estatísticos⁷ --, Bradford Hill estava nessa altura convencido de que só recorrendo à “randomização” seria possível uma distribuição homogénea. O desenho do ensaio previa dois grupos semelhantes de doentes com tuberculose pulmonar, um dos quais submetido apenas a repouso e o outro a repouso e estreptomicina. A distribuição pelos dois grupos foi feita recorrendo a tabelas de números aleatórios, ou seja, à “randomização”. Os resultados finais permitiram concluir sem margem para dúvidas, que a estreptomicina era eficaz no tratamento da tuberculose pulmonar.

A superioridade da metodologia praticada neste ensaio não tinha deixado dúvidas a ninguém. Por outro lado, a grande quantidade de novas moléculas activas descobertas nas décadas seguintes, cuja margem de benefício era, em muitos casos, relativamente pequena, veio reforçar, ainda mais, a necessidade de utilizar estudos controlados e “randomizados”, na avaliação da eficácia e segurança dos medicamentos.

⁶ Hill AB. Principles of medical statistics: I. The aim of the statistical method. *Lancet* 1937;1:41-3

⁷ Hill AB. Memories of the British streptomycin trial in tuberculosis. *Controlled Clinical Trials* 1990;11: 77-9

A “Medicina Baseada na Evidência” (MBE), anunciada pela primeira vez, de uma forma explícita e formal, num artigo do ACP J Club de 1991⁸, foi um das consequências desta progressiva aplicação e aperfeiçoamento dos ensaios clínicos controlados e “randomizados”, a que se veio a juntar, mais tarde, o recurso às meta-análises. Segundo os seus mentores, a MBE tem como objectivos principais, “a utilização das melhores provas documentais para suportar decisões clínicas”, “a explicitação dos processos pelos quais se tomam decisões”⁹ e o recurso “a critérios e regras de avaliação crítica muito restritos e rigorosos”¹⁰.

Tem sido dito e repetido que o termo “evidência” é, na sua tradução literal, uma péssima designação. Em português “evidência” significa “carácter de um objecto do conhecimento que não comporta nenhuma dúvida ou falsidade”, ou aquilo que é “incontestável, que todos podemos ver e verificar”. Estas definições, retiradas dos dicionários, aplicam-se, sem dúvida, aos axiomas euclidianos (que a soma dos ângulos internos de qualquer triângulo corresponde a 180° é evidente para todos) mas dificilmente se adaptam às provas ou demonstrações feitas através de ensaios clínicos, por mais rigorosos que eles sejam.

Mas, uma vez aceite o termo, é altura de perguntar: será que só agora, graças a estas novas metodologias, foi possível obter “evidências”? É claro que não. “Evidências” existem há muito tempo na medicina, embora de graus variáveis: umas mais fortes, outras mais frágeis. Foi isto que levou várias organizações a criar tabelas de “evidências”. Por exemplo a U. S. Preventive Services Task Force admite vários graus, desde as que são obtidas através de ensaios clínicos controlados e “randomizados”, às mais frágeis em que estão incluídas opiniões de autoridades, relatórios de comissões de peritos ou efeitos dramáticos de medicamentos (por exemplo a insulina na diabetes e as sulfamidas na febre puerperal).

A MBE, e as novas metodologias dos ensaios clínicos em que se apoia, permitiram apenas isto: subir alguns degraus na compreensão da acção dos medicamentos e na avaliação da sua eficácia e segurança. Parafraçando Popper¹¹, dispomos agora de uma rede de malha mais fina “para captar aquilo que chamamos «o mundo»: para o tornar mais racional, o explicar e o dominar”. Neste caso, um mundo que nos oferece inúmeras promessas de novas moléculas e de novas terapêuticas.

A história da estreptomicina, desde os primeiros ensaios realizados com pouco rigor -- mas com os quais foi possível, mesmo assim, obter frágeis “evidências” -- até ao ensaio controlado e “randomizado” de 1948, permite-nos conhecer melhor um dos momentos que esteve na origem das

⁸ Guyatt GH. Evidence-based medicine. ACP J Club 1991; 112 (supl 2): A-16

⁹ Sampaio C, Ferreira JJ. “Cochrane Collaboration” e Medicina-Baseada na Evidência. Acta Med Port 1997; 11: 739-44

¹⁰ Carneiro AV. As bases científicas da medicina. Rev Ordem Médicos, nº 57, Maio 2005

¹¹ Popper K. La logique de la découverte scientifique, p 57. Éditions Payot (1973)

profundas transformações que se iriam verificar posteriormente na área da investigação clínica com medicamentos.

Lisboa, 21 de Dezembro de 2008-12-18

António José de Barros Veloso