

## 16. Medicina baseada em evidências

### Em poucas palavras

Durante séculos, os médicos tomaram decisões cruciais baseados em pouca ou nenhuma evidência científica. Os testes de novos tratamentos eram em geral feitos em um pequeno número de pacientes, com resultados muitas vezes contraditórios. A aparição de técnicas estatísticas para dar sentido aos experimentos levou, nos anos 1940, aos ensaios aleatórios controlados (EAC), nos quais os pacientes são escolhidos aleatoriamente para receber o novo tratamento ou o já existente (e às vezes apenas um placebo). Os primeiros desses ensaios, efetuados por cientistas do Conselho de Pesquisa Médica do Reino Unido, foram tão bem-sucedidos que os EAC se tornaram o núcleo de um novo e radical movimento conhecido como medicina baseada em evidências (MBE).

A MBE ajudou a fornecer evidências claras e objetivas sobre quais tratamentos funcionam e quais não – com enormes benefícios para os pacientes. Mesmo assim, os críticos assinalam que ela não conseguiu terminar com as discussões acerca de qual tratamento é melhor para cada paciente em particular.

Considerado o principal consultor do Hospital St. Swithins, sir Lancelot Spratt não gostava de ter sua opinião desafiada. Se ele declarasse que um paciente deveria ser tratado com uma droga específica, era isso e pronto – fim de discussão. A desgraça se anunciava a qualquer médico recém-formado que sugerisse que uma substância nova poderia ser melhor.

Sir Lancelot pode ser apenas um personagem da comédia cinematográfica *Rivals na conquista*, dos anos 1950, mas seu estilo capturou a forma como decisões médicas de vida ou morte eram feitas naquela época (até porque seu criador, Richard Gordon, era médico). Profissionais arrogantes mencionavam os anos de experiência pessoal, conhecimento e visão para alcançar o que eles consideravam decisões infalíveis.

No entanto, embora médicos desse tipo sem dúvida tivessem bastante experiência, poucos pareciam entender o quanto de seu conhecimento já estava com a validade vencida. Os anos após a Segunda Guerra Mundial marcaram o início de um boom na pesquisa médica, o que incentivou o surgimento de inúmeros novos tratamentos para doenças que iam da tuberculose à leucemia.<sup>1</sup>

Os médicos precisavam com urgência de formas para comparar essas terapias e estimar sua efetividade. E os pacientes precisavam de médicos e clínicos gerais que soubessem desses avanços.

Essas demandas levaram à aparição de um dos mais influentes – e controversos – desenvolvimentos médicos da história moderna: a medicina baseada em evidências (MBE). No entanto, por trás desse termo que parece inócuo residem preocupações que provocaram discussões intensas tanto entre médicos quanto entre pesquisadores médicos.

Não é de surpreender que o debate se focasse sobre a confiabilidade da evidência necessária para praticar a MBE. Segundo seus defensores, isso implica fazer, por exemplo, um uso claro e consciente da melhor evidência disponível para o tratamento do câncer, o que significa utilizar evidências tiradas de ensaios clínicos que comparam pacientes tratados com uma nova droga contra a leucemia com aqueles que receberam um tratamento comum ou até mesmo um inútil placebo.

Em teoria, tais ensaios podem fornecer provas claras da eficácia de tratamentos. Mas existe uma crescente preocupação de que esses ensaios não sejam tudo que parecem ser. Muitos médicos suspeitam que os resultados com frequência induzam ao erro, pois os pacientes seriam escolhidos a dedo e assim não poderiam ser considerados pacientes típicos. Os ensaios também são, muitas vezes, financiados por enormes companhias farmacêuticas – levantando suspeitas de que os resultados sejam manipulados para dar a resposta “correta”.

Mesmo assim, muitos médicos insistem que a MBE é muito melhor que as velhas formas de tomar decisões acerca de qual tratamento adotar – e que levou a alguns sucessos espetaculares. Em 1747, o médico escocês James Lind<sup>2</sup> usou um simples ensaio clínico para enfrentar a praga que atingia navios em todo o mundo: o escorbuto.

Desde os dias de Colombo, os médicos notaram que os marinheiros, em longas viagens, eram vitimados por uma doença que começava com a retração das gengivas e com a perda de dentes e depois gerava lassidão, hemorragia e morte. Na época de Lind, o escorbuto roubava a vida de 40% dos marinheiros da Marinha Real Britânica em viagens longas – muito mais do que os que morriam por ferimentos de batalha.

Lind estava convencido de que a causa estava na dieta dos marinheiros. Em maio de 1747, deu início a um estudo que mudaria o curso da história britânica. Ele encontrou seis pares de pacientes com sintomas bem aproximados e deu-lhes dietas idênticas – com tratamentos que acreditou serem eficientes para aliviar os sintomas, variando de garrafas de cidra até uma rígida higiene bucal. Em uma semana, um tratamento se revelou as-

sombrosamente eficaz: uma ração diária de laranjas e limões. Ambos os pacientes que a receberam se recobram por completo.

O uso pioneiro da MBE por Lind revelou o primeiro tratamento eficaz para o escorbuto (que hoje sabemos que se deve à falta de vitamina C). No entanto, o relato confuso de Lind e a insuficiência de dados não conseguiram convencer o Almirantado, que levou outros 40 anos para tornar as frutas cítricas parte das dietas dos marinheiros. Uma vez introduzidas, elas tiveram efeito significativo tanto na saúde das tripulações como na história: na batalha de Trafalgar, em 1805, a Marinha Real combatia em plena forma, enquanto os franceses tiveram que deixar um terço de seus navios no porto porque suas tripulações estavam com escorbuto.

Apesar dessa clara demonstração do valor da MBE, a idéia de fazer ensaios e coletar dados da maneira mais objetiva possível não convenceu os pesquisadores médicos – que em sua maioria não tinham a habilidade matemática necessária para analisar os resultados. O tipo de técnica requerida começou a aparecer primeiro em outros campos, como na ciência agrícola. Em 1925, o matemático inglês Ronald Fisher, um dos fundadores da estatística moderna, deu aos cientistas um conjunto de ferramentas para obter sentido a partir dos dados, em um livro lapidar chamado *Statistical Methods for Research Workers*. Entre as técnicas, estavam os “testes de significância”, projetados para mostrar se, por exemplo, as diferenças entre pacientes tratados com uma nova droga e aqueles deixados sem tratamento eram de fato convincentes.

Um grande avanço veio nos anos 1940, quando o Conselho de Pesquisa Médica do Reino Unido (MRC, na sigla em inglês) estabeleceu ensaios incorporando conceitos que agora estão no coração da medicina baseada em evidências: “dupla ocultação” e aleatoriedade. Em 1946, o MRC começou ensaios de “dupla ocultação” de uma vacina

#### LARANJAS, LIMÕES E O ESCORBUTO

Por séculos, os sintomas do escorbuto aterrorizaram os marinheiros. Os primeiros sinais pareciam triviais: dores e sensação de cansaço. Mas então os sintomas inconfundíveis começavam a aparecer: pequenas bolhas de sangue e pústulas nas pernas, gengivas inchadas e a perda de dentes. Sem tratamento, a lassidão transformava-se em inconsciência e depois em morte.

As frutas cítricas preveniam e curavam a doença, suprimindo a tripulação com ácido ascórbico (a famosa vitamina C), que é necessário para a reação bioquímica que cria o colágeno, a proteína que forma o tecido conjuntivo e os ossos que mantêm o corpo unido. Sem a vitamina C, o colágeno não fica robusto o bastante para seu papel crucial e começa a se desintegrar.

contra a coqueluche e do uso do antibiótico estreptomicina para tratar a tuberculose – ou seja, nem os pacientes nem os médicos que os tratavam sabiam quem estava recebendo o tratamento, numa tentativa de impedir que os pacientes ou os médicos se enganassem vendo efeitos que não fossem reais. Seguindo recomendações do estatístico médico inglês Austin Bradford Hill, a escolha de quais pacientes seriam tratados também era aleatória. Isso ajudou a diminuir o risco de que os pacientes que recebiam o tratamento se comportassem de forma não habitual, o que poderia passar uma falsa impressão da eficácia da droga.

O sucesso desses estudos fez com que os ensaios aleatórios controlados (EAC) se tornassem o teste-padrão para novos tratamentos médicos. Os EAC agora estão no centro da medicina baseada em evidências, fornecendo aos médicos provas científicas claras para servirem de base para suas decisões.

Mas a realidade está se mostrando mais complexa. Assim que os EAC ficaram conhecidos, logo começaram a surgir temores de que muitos ensaios não incluíam uma quantidade suficiente de pacientes para comprovar se uma droga era de fato útil. O resultado foi uma grande quantidade de “falsos negativos”, nos quais pequenos ensaios não conseguiram revelar o verdadeiro benefício das drogas.

Durante os anos 1980, pesquisadores começaram a utilizar uma técnica desenvolvida anos antes por físicos que prometeram combater o problema dos pequenos ensaios. Conhecida como metanálise, ela permite que os resultados de muitos desses ensaios sejam combinados, aumentando a capacidade de detectar até mesmo pequenos benefícios, que podem salvar milhares de vidas. Em 1985, os pesquisadores aplicaram a metanálise a mais de 30 pequenos ensaios de uma droga chamada estreptoquinase, usada no tratamento de ataques do coração. A maior parte dos ensaios não conseguiu detectar qualquer benefício, mas a metanálise revelava que a droga poderia salvar as vidas de quase um quarto dos pacientes tratados com ela.<sup>3</sup>

No final dos anos 1980, a riqueza das visões que surgiam a partir dos EAC e da metanálise ameaçaram dominar as próprias pessoas que tentavam tirar algum sentido delas. Entre estas pessoas estava um ex-obstetra chamado Iain Chalmers, que decidiu estabelecer um centro em Oxford dedicado a rever e sumariar os últimos dados de tratamentos médicos. Lançado em 1993 com o nome de Colaboração Cochrane, rapidamente ele se tornou parte vital do movimento da MBE, que naquela época dominava a medicina.<sup>4</sup>

Mas apenas dois anos depois, os defensores da MBE sentiram os efeitos das descobertas de um caso que ainda lança uma sombra sobre todo o

conceito. No começo dos anos 1990, a metanálise de pequenos ensaios fez com que os médicos aclamassem o uso do sulfato de magnésio como um “tratamento efetivo, seguro, simples e barato” para vítimas de ataques do coração. Mas em 1995, um enorme EAC envolvendo 58 mil pacientes concluiu que o sulfato de magnésio era inócuo. O que havia dado errado e em que os médicos deveriam acreditar?

Ao esquadriharem as provas, os estatísticos fizeram algumas descobertas preocupantes. Havia sinais de que a metanálise não incluía estudos que mostravam resultados negativos – a suspeita era de que os pesquisadores e as revistas simplesmente não quiseram publicar “más notícias”. Por outro lado, o enorme EAC parecia incluir pacientes relativamente saudáveis que haviam começado a se tratar um pouco tarde – o que faria com que o tratamento parecesse menos eficaz do que de fato era.

Em 2002, outro importante EAC também não encontrou benefício algum no magnésio. No entanto, embora isso devesse ter encerrado a discussão, alguns especialistas ainda insistem que os resultados não são conclusivos.

A “desgraça” do sulfato de magnésio ressaltou um fato constrangedor a respeito da medicina baseada em evidências: apesar do uso de métodos aparentemente “objetivos”, os especialistas ainda têm motivos para discutir sobre os resultados e sua confiabilidade. Em 1998, pesquisadores que trabalhavam para a Colaboração Cochrane foram manchete dos jornais com um estudo que sugeria que um tratamento comum para vítimas de queimaduras era na verdade pior do que inócuo, e matava mais pacientes do que salvava. Outros es-

#### A MALDIÇÃO DOS ESTUDOS “LIMITADOS”

Os cientistas consideram os ensaios aleatórios controlados de dupla ocultação (EAC) como o teste definitivo para decidir se uma terapia funciona. No entanto, mesmo os EAC podem produzir resultados muito enganosos se não incluírem pacientes em número suficiente.

Estudos revelaram que muitos ensaios que apresentam resultados negativos são na verdade “limitados”, significando que simplesmente são pequenos demais para detectar benefícios médicos potencialmente importantes.

Uma das vítimas mais comuns dos estudos limitados são as terapias alternativas e complementares como a acupuntura. Sem nenhum grande interesse multinacional para financiar grandes pesquisas, tais terapias são com frequência estudadas em ensaios pequenos e de baixo custo, apoiados por instituições de caridade que, quase inevitavelmente, não conseguem provas contundentes.

tudos não conseguiram confirmar o risco e muitos hospitais ainda usam o tratamento.

Também estão aparecendo provas de que alguns pesquisadores escolheram a dedo pacientes para integrar determinado EAC, enquanto outros procuraram encontrar resultados positivos que provavelmente atrairiam o interesse das revistas científicas. Muitos ensaios também não conseguiram deixar clara a fonte de seu financiamento – embora as provas mostrem que os ensaios apoiados por companhias farmacêuticas são muito mais propensos a forjar resultados positivos do que os estudos independentes.

Desde o trabalho pioneiro de Lind sobre o escorbuto, os métodos da medicina baseada em evidências salvaram inúmeras vidas. Apesar de não serem uma salvação contra todos os males, poucos querem retornar às fanfarrices de sir Lancelot Spratt.

## LINHA DO TEMPO

- 1747 O médico naval escocês James Lind testa vários tratamentos para o escorbuto em uma dúzia de marinheiros e identifica as frutas cítricas como um remédio.
- 1925 O estatístico Ronald Fisher publica *Statistical Methods for Research Workers*, estabelecendo técnicas para testar a “significância” de novas descobertas.
- 1943 O Conselho de Pesquisa Médica do Reino Unido (MRC) começa uma investigação sobre o tratamento com *patulin* para o resfriado comum, em um ensaio controlado pioneiro de “dupla ocultação”.
- 1946 Austin Bradford Hill persuade o MRC a estabelecer ensaios aleatórios controlados da vacina contra a coqueluche e do tratamento com estreptomina.
- 1967 O bioestatístico canadense David Sackett estabelece um departamento na Universidade McMaster que se torna o lar do movimento da medicina baseada em evidências.
- 1976 O estatístico Gene Glass, da Universidade Estadual do Arizona, cunha o termo “metanálise” para as técnicas usadas para tirar conclusões de coleções de ensaios.
- 1993 A Colaboração Cochrane – assim chamada em homenagem ao epidemiologista Archie Cochrane – torna-se um centro mundial para a avaliação das últimas evidências em terapias médicas.
- 1995 Importantes ensaios revelam que as injeções de magnésio são inócuas para as vítimas de ataques do coração – contradizendo resultados da metanálise de muitos pequenos ensaios.
- 1998 Um controverso novo exame das evidências de ensaios clínicos de tratamentos com albumina, amplamente usados para vítimas de queimaduras, mostra que esses na verdade fazem mal.<sup>5</sup>
- 1999 O Instituto Nacional pela Excelência Clínica do Reino Unido se manifesta para assegurar que o Serviço Nacional de Saúde use terapias respaldadas pelas melhores evidências disponíveis.
- 2003 aos  
nossos  
dias Aumentam as evidências de que as companhias farmacêuticas suprimem dados inconvenientes,<sup>6</sup> o que aumenta o risco de conclusões enganosas.

**Metanálise:** Técnica matemática pioneira do astrônomo vitoriano sir George Airy, na qual os resultados dos dados de ensaios independentes, mas similares, são combinados para imitar o efeito de um único e enorme ensaio.

**Viés e confusão:** Dois efeitos cruciais que podem levar os pesquisadores a tirar conclusões erradas de ensaios médicos. O viés é um afastamento sistemático da veracidade dos resultados, causado, por exemplo, pela falta de interesse na publicação de resultados negativos. Confusão é o efeito, no resultado de um ensaio, de algum fator – por exemplo: o status social ou o fato de ser fumante – que os pesquisadores não levam em conta quando projetam os ensaios.

**Dupla ocultação:** Procedimento para proteger os ensaios médicos de vieses ocultos, pois asseguram que tanto os pacientes como os médicos não sabem quem está recebendo a nova terapia e quem está recebendo um placebo ou um tratamento antigo.

**Ensaio aleatórios controlados:** Considerado o padrão da medicina baseada em evidências, um ensaio controlado aleatório é um estudo de alguma nova terapia na qual os pacientes são aleatoriamente alocados em dois grupos: os escolhidos recebem a terapia, grupo de tratamento, os outros recebem a antiga terapia ou o placebo no grupo de controle.

## 17. Epidemiologia

### Em poucas palavras

Por séculos os médicos suspeitaram da existência de ligações entre saúde e fatores como salubridade, profissão e dieta. No entanto, provar esses vínculos é quase sempre muito difícil, pois existem muitas explicações alternativas. A epidemiologia foi inaugurada há cerca de 150 anos com simples descrições dos parapeiros e das condições das pessoas afetadas por certas doenças, e apresentando mapas que revelavam as localizações de maior incidência. No começo do século XX, os métodos descritivos começaram a dar lugar a formas sofisticadas de comparar grupos de pessoas para revelar os fatores de risco envolvidos em enfermidades específicas ou os fatores em comum entre aqueles que não contraíram a doença. Os métodos estatísticos ajudaram a estimar a chance de as descobertas serem meros golpes de sorte ou resultado de alguma outra causa oculta. Hoje, a epidemiologia é confiável e crucial na investigação de diversas questões, dos perigos dos telefones celulares aos benefícios de beber vinho tinto.

**A** cada ano, milhões de turistas visitam a região noroeste de Gales para desfrutar da espetacular paisagem campestre de Gwynedd. Com seu famoso Parque Nacional de Snowdonia e uma linda costa, o lugar parece idílico – uma parte do mundo imune aos problemas de nossa época.

A realidade, contudo, não é bem assim. A região ainda é afetada pelas conseqüências do desastre nuclear de Chernobyl em 1986, cuja precipitação radioativa afetou essa linda e chuvosa parte da Europa. Até agora, os efeitos foram sentidos principalmente pelos fazendeiros das colinas de Gwynedd, cujo gado está sob restrições de movimentação e venda. Mas no começo de 2004, uma possibilidade muito mais preocupante apareceu. Estatísticas oficiais revelaram que os habitantes da região apresentavam uma incidência de câncer acima da média.

Após 18 anos do incidente de Chernobyl, existe um medo compreensível de que isso seja o resultado direto da precipitação radioativa. Mas mesmo sendo compreensível, tal medo é de fato justificado? Para descobrir, cientistas estão usando as técnicas de uma das mais importantes – e controversas – disciplinas científicas modernas: a epidemiologia.

Seu significado literal é estudo das epidemias, mas são as raízes gregas da palavra – “entre o povo” – que melhor captam a verdade mais ampla

de que a epidemiologia é o estudo da difusão de doenças em grupos de pessoas. Embora suas origens estejam na tentativa de compreender as enfermidades contagiosas, ela veio a abranger muito mais, desde identificar o risco de um fumante contrair câncer até investigar os efeitos das dietas vegetarianas.

Isso com frequência é um desafio árduo, que envolve um cuidadoso seguimento de milhares de pessoas durante muitos anos. Também existem muitas armadilhas. Um aparente crescimento nas taxas de câncer pode ser ocasionado até mesmo pelo acaso – uma possibilidade que só pode ser abandonada se fizermos uma análise estatística sofisticada. Em Gwynedd, por exemplo, a incidência de câncer retal é 50% mais alta do que no resto do País de Gales – o que parece dramático mas na verdade significa apenas um caso extra a cada dez mil pessoas.

Assim como investigam se esses casos extras podem ser causados apenas pelo acaso, os cientistas estimam suas possibilidades de ocorrência. Os cânceres de reto e de mama que assustam a população local não são do tipo normalmente vinculado à exposição à radioatividade. Por outro lado, a taxa de leucemia – que está ligada à radiação – é mais baixa do que a média. Isso levou alguns cientistas a suspeitar que os cânceres de Gwynedd sejam na verdade ocasionados por fatores como a dieta.

Embora os epidemiologistas usem os mais modernos métodos estatísticos e a tecnologia de computação para testar essas possibilidades, a meta deles é a mesma dos pioneiros da epidemiologia: resolver o mistério da falta de saúde em um grupo de pessoas.

Foi o mistério de um tipo de câncer que estava afetando os limpadores de chaminés de Londres que atraiu a atenção do eminente cirurgião do século XVIII sir Percivall Pott,<sup>1</sup> do Hospital St. Bartholomew. Pott notou que os limpadores de chaminés pareciam especialmente propensos a uma forma de câncer de pele. Como a doença parecia afetar apenas os limpadores adultos, uma explicação plausível era a doença ser venérea. Mas Pott suspeitou que a causa verdadeira era a exposição constante à fuligem. Seu relatório sobre a prevalência da doença, publicado em 1775, foi o primeiro a identificar uma causa de câncer em um grupo específico de pessoas – fazendo dele o primeiro estudo epidemiológico. Em comum com muitos estudos posteriores, ele também indicava ações para proteger aqueles que estavam em risco, embora a causa exata do risco fosse desconhecida (e no caso da fuligem, só foi identificada 150 anos depois).

No final dos anos 1850, a causa das doenças infecciosas ainda era desconhecida, e os cientistas se agarravam a noções medievais como os “miasmas”.<sup>2</sup> A epidemiologia forneceu pistas cruciais. Em 1842, um estudo das

condições da força de trabalho inglesa, feito por Edwin Chadwick, descobriu um vínculo direto entre a saúde ruim e o mau saneamento. Uma comissão real foi formada, levando à criação de uma junta nacional de saúde para coordenar questões básicas de saneamento, indo da limpeza de ruas ao tratamento de esgotos.

Na mesma época, um estudo da disseminação do sarampo nas ilhas Faroé, entre a Islândia e as ilhas Shetlands, levou o físico dinamarquês Peter Panum a concluir que a doença estava sendo espalhada por algum tipo de agente contagioso. Foi uma teoria que recebeu uma dramática confirmação durante um surto de cólera em Londres no ano de 1854.

John Snow, um médico que vivia no Soho, acreditava que a causa era a água contaminada, uma vez que já havia estudado um surto anterior no sul da capital e notado que os sintomas correspondiam aos de um agente ingerido. Três dias após o começo do novo surto, mais de 100 pessoas da vizinhança de Snow tinham morrido. Enquanto outros fugiam da área, Snow ficou e recolheu dados na esperança de substanciar sua teoria.

Marcando a localização de cada caso, Snow descobriu que a maioria das mortes ocorreu nas proximidades de uma bomba d'água na esquina das ruas Broad e Cambridge. Ele levou suas descobertas para o conselho paroquial local e o persuadiu a retirar a manivela da bomba. Em poucos dias, o surto cessou, deixando Snow convencido de que havia encontrado a causa. Ele teve, contudo, dificuldades para convencer as pessoas – e ao que parece, não sem razão. Um relatório oficial concluiu que os dados de Snow eram um respaldo inadequado para suas afirmações a respeito da infecção originada na água – e as fossas sanitárias e os esgotos a céu aberto continuaram a contaminar o abastecimento de água.

O estudo epidemiológico pioneiro de Snow foi simples para os padrões modernos; infelizmente, bastou um mero caso de causa e efeito para defendê-lo. Durante o final dos anos 1850, um massivo programa de construção de esgotos teve início, e em dez anos havia água não contaminada disponível para quase todos os habitantes de Londres. Exceto em East End, que em 1866 foi a única parte da capital atacada pelo cólera.

A ciência da epidemiologia recebeu um importante impulso há cerca de um século, com a aparição dos métodos estatísticos. Em 1912, Janet Lane-Clayton,<sup>3</sup> da Escola de Medicina de Londres, publicou um estudo inovador sobre dois grupos – “coortes” – de bebês. Um deles era alimentado com leite de vaca e o outro com leite materno. Ela descobriu que as crianças alimentadas com leite materno ganharam mais peso e usou métodos estatísticos para mostrar que não era provável que a diferença ocorresse apenas por um golpe de sorte. Ela também investigou se algo além

## O LADO OSCURO DE SNOW

Por ter pesquisado a fonte da epidemia de cólera em Londres em 1854, John Snow é considerado um dos heróis da epidemiologia. Até mesmo um pub no Soho, situado perto do lugar da infame bomba d'água que fornecia a água contaminada, leva seu nome. No entanto, pesquisas históricas recentes levantaram questões a respeito de seu trabalho e sua reputação.

Estudos sobre os próprios dados de Snow acerca da localização e das datas das mortes no Soho revelaram que a epidemia de cólera estava diminuindo, mesmo antes de a bomba ser desativada. Hoje, parece que as conclusões estavam baseadas primariamente não em provas, mas em sua crença na então impopular teoria do germe.

O surto de cólera criou pedidos por novas leis de higiene – algumas das quais ameaçavam fábricas que jorravam fumaça sobre as cidades. Assombrosamente, Snow saiu em defesa das companhias que lutavam contra a legislação, alegando que os trabalhadores não podiam ser afetados pela poluição do ar. Ele baseou seu argumento em sua pesquisa sobre o cólera, insistindo que todas as outras enfermidades também eram transmissíveis pela água.

A absurda extrapolação de Snow foi muito criticada por outros cientistas. Mesmo assim, quando as novas leis foram promulgadas, elas eram muito menos draconianas do que temiam os donos de fábricas.

do tipo de leite poderia influir na diferença, um efeito conhecido como “confusão”.

Tendo demonstrado o poder dos estudos de coorte, Lane-Claypon chegou a desenvolver um outro tipo de investigação epidemiológica, o chamado estudo de “caso-controle”. Em 1923, como parte de uma investigação do governo sobre a causa e o tratamento do câncer, ela acompanhou centenas de mulheres com um histórico de câncer de mama – os “casos” – e os comparou com mulheres que não tinham a doença mas que tinham perfis similares, conhecidas como “controles”. Isso lhe permitiu identificar muitos fatores de risco, como o número de filhos e a menopausa, ainda hoje reconhecidos como importantes.

Em outro inovador estudo de coortes publicado em 1926, Lane-Claypon mostrou que o tratamento imediato era a chave para a sobrevivência de mulheres com câncer de mama. No entanto, apesar de obter enormes avanços, o trabalho dela não teve o impacto que deveria – também porque ela casou logo depois e se retirou da ciência, não deixando acólitos para continuar seu brilhante trabalho.

Nos anos 1950, pesquisadores redescobriram os estudos de coorte e de caso-controle e estavam usando-os para inves-

tigar importantes questões médicas. No Reino Unido, o dramático crescimento dos casos de câncer de pulmão – em geral uma forma rara da doença – levou Richard Doll e Austin Bradford Hill a estabelecerem um estudo de caso-controle para identificar a causa. Ao comparar 1.465 pessoas com câncer de pulmão a um número similar sem a doença, Doll e Hill revelaram o fator-chave envolvido: fumar cigarros.

Uma ligação similar entre fumar e doenças do coração foi descoberto em 1960 por um grande estudo de coorte montado em 1948 pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos. Detalhes sobre a saúde e o estilo de vida de mais de cinco mil homens e mulheres que viviam na cidade de Framingham, em Massachusetts, foram coletados em uma tentativa de descobrir fatores de risco para doenças do coração. A pesquisa logo identificou a pressão sanguínea alta, a obesidade e o colesterol alto como fatores que contribuíam para as doenças de coração, enquanto mostravam a importância da dieta e do exercício físico para a saúde.

O estudo continua até hoje, com diversas outras pesquisas epidemiológicas sobre os efeitos de tudo que se possa imaginar, do café e do celular ao tipo de personalidade e classe social. Os resultados são com frequência surpreendentes. Por exemplo: foi comprovado que beber um copo de vinho por dia é mais saudável do que não beber nenhum, pois reduz o risco de doenças do coração. Outros causam perplexidade, como a possibilidade de que a falta de exposição a germes na infância aumente o risco de alergias e asma. Enunciada pela primeira vez em 1989, essa “hipótese da higiene” permanece um tanto controversa.<sup>4</sup>

A epidemiologia continua a dar forma às políticas nacionais de saúde.

## FUMAR CIGARROS – 50 ANOS DESDE A DESCOBERTA DO VÍNCULO ENTRE O CÂNCER DE PULMÃO E OS CIGARROS

A publicação do estudo de Doll e Hill em 1954 vinculando o câncer de pulmão aos cigarros deu início a uma das maiores campanhas de saúde pública da história. Embora o Conselho Médico Britânico tenha imediatamente declarado que os cigarros eram uma causa direta de câncer, as primeiras advertências do governo só apareceram nos maços de cigarros em 1971. No começo dos anos 1980, a atenção começou a se deslocar para os riscos de os fumantes passivos contraírem essas doenças. Uma revisão dos resultados publicados em 1997 por pesquisadores do Hospital St. Bartholomew, em Londres, ressaltou a existência de um risco significativo tanto de câncer de pulmão como de doenças de coração em fumantes passivos, gerando pedidos para que fosse proibido fumar em escritórios e locais públicos.



Estudos sobre a incidência de câncer de pulmão e doenças de coração entre aqueles que vivem com fumantes – os “fumantes passivos” – levaram a movimentos mundiais para banir o fumo de lugares públicos. Trabalhadores de muitas indústrias desfrutam de uma saúde melhor depois da realização de estudos epidemiológicos dos riscos que eles enfrentam com a exposição a muitos materiais, do asbesto ao pó de madeira.

O trabalho dos epidemiologistas agora abrange o mundo inteiro, enquanto eles mantêm vigilância sobre padrões incomuns de doenças e soam o alarme quando aparecem novas infecções mortais. Um assombroso aumento de mortes por formas incomuns de pneumonia e câncer entre consumidores de drogas e homossexuais norte-americanos no final dos anos 1970 pressagiou a epidemia global de AIDS. Os epidemiologistas recentemente tiveram um papel crucial ao medir a disseminação do vírus da síndrome respiratória aguda grave.

Não existe cura para nenhuma dessas doenças mortais, mas os epidemiologistas sem dúvida salvaram milhares de vidas com suas descobertas. Em questões de saúde pública, ser alertado é estar armado de antemão.

## LINHA DO TEMPO

- 1775 O cirurgião inglês Percivall Pott nota a alta incidência de feridas escrotais entre limpadores de chaminés e conclui que é câncer causado pela fuligem.
- 1842 A publicação do livro *Sanitary Conditions of the Labouring Population*, de Edwin Chadwick, revela a ligação entre condições de vida e doenças.
- 1846 Estudo feito pelo médico dinamarquês Peter Panum acerca de uma epidemia de sarampo nas ilhas Faroe revela o efeito protetor de uma infecção prévia e sua natureza contagiosa.
- 1854 John Snow usa métodos epidemiológicos simples para identificar uma bomba d'água na rua Broad como a fonte do surto de cólera em Londres.
- 1912 Janet Elizabeth Lane-Claypon publica um estudo pioneiro de “coorte”, com uma comparação estatística dos efeitos da amamentação com leite materno ou com leite de vaca.
- 1948 Cientistas do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos iniciam um estudo com os cidadãos de Framingham, Massachusetts, para descobrir as causas das doenças de coração.
- 1950 Richard Doll e Austin Bradford Hill comparam as incidências de câncer de pulmão entre fumantes e não-fumantes e mostram que os cigarros são a causa.
- 1981 Epidemiologistas em Nova York e Los Angeles descrevem um grande crescimento da incidência de formas raras de pneumonia e de câncer entre homossexuais – pressagiando a epidemia global de AIDS.
- 1989 Estudos dos registros de 17 mil crianças sugerem que as alergias podem ser causadas por exposições inadequadas a vírus, lançando a “hipótese da higiene”.
- 1997 Pesquisadores do Hospital St. Bartholomew, em Londres, usam a metanálise para revelar os riscos de câncer e doenças de coração nos fumantes passivos.
- 2003 Um alerta mundial foi feito após a descoberta de uma nova forma de vírus que apareceu na China, conhecido como o vírus da gripe aviária.

**Estudo de coorte:** Técnica para revelar as possíveis causas de uma doença, na qual dois grupos – coortes – de pessoas são identificados, sendo que um dos quais teve exposição a um fator de risco suspeito. A saúde de cada grupo então é acompanhada e as taxas relativas de morte ou doença são comparadas.

**Estudo de caso-controle:** Outro método para identificar as causas de uma doença, na qual as pessoas que já têm a enfermidade – os “casos” – são comparadas a pessoas sãs – “os controles” – e suas histórias passadas são analisadas para identificar prováveis causas.

**“Confundidor”:** Fator que pode enganar os pesquisadores, fazendo-os relacionar uma doença a alguma causa aparente, quando na verdade o vínculo não existe. Por exemplo: estudos demonstraram que os vegetarianos são mais saudáveis que os onívoros. Embora isso possa ser o resultado da dieta, um possível “confundidor” é o fato de os vegetarianos que tomaram parte nesses estudos virem de camadas socioeconômicas mais altas e, por conseguinte, com estilos de vida mais saudáveis.

**Epidemiologia descritiva:** Estudo das causas dos efeitos sobre a saúde por meio do uso de uma análise de dados simples, baseada em tempo, lugar e detalhes pessoais.

**Epidemiologia analítica:** Procura pela causa dos efeitos relacionados à saúde utilizando a análise estatística dos resultados de estudos de coorte ou de caso-controle.

hora. As rotas dos aviões tiveram de ser alteradas para evitar o aumento da radiação cósmica.

2. As companhias de seguro por muito tempo se basearam simplesmente em maneiras práticas de proceder para estimar as possibilidades de receber severos golpes por desastres. A teoria do valor extremo ajuda a encontrar regras mais confiáveis para ameaças específicas, tais como tormentas tropicais.

3. O operador de bolsa Nick Leeson foi responsável por um dos mais notórios eventos financeiros extremos da história. Uma série de más operações no banco de investimentos Barings o levou a acumular perdas de quase 900 milhões de libras.

4. A francesa Jeanne Calment chegou às manchetes dos jornais em 1995, quando tornou-se a pessoa mais velha da história, com 120 anos. Ela morreu dois anos mais tarde, aos 122 anos de idade. De acordo com a teoria do valor extremo, os humanos podem viver ainda mais.

#### 16. Medicina baseada em evidências, p.147-54

1. Os últimos 50 anos têm sido uma época de ouro para a descoberta de novas drogas. Antibióticos como a estreptomicina derrotam doenças como a tuberculose, enquanto a levodopa e a clorpromazina ajudam a combater doenças como o mal de Parkinson e a esquizofrenia. Enquanto isso, os remédios anticâncer como a vincristina aumentaram em mil vezes as taxas de sobrevivência à leucemia infantil.

2. Nascido em Edimburgo em 1716, James Lind era apenas um ajudante de cirurgião quando levou a cabo seu famoso estudo comparativo de remédios para o escorbuto em 1747. No ano seguinte, Lind começou um estudo médico formal, publicando sua pesquisa sobre o escorbuto em 1753. O fracasso de Lind em convencer o Almirantado dos benefícios das frutas cítricas não foi de todo causado pela estupidez burocrática: seus resultados de pesquisa eram confusos – e nem mesmo Lind pôde explicar por que as frutas cítricas funcionavam. Foram mais de 50 anos para o caso ser aceito e as frutas cítricas serem incluídas nas rações da Marinha Real, em 1795 – um ano depois da morte de Lind.

3. Uma das drogas da era do pós-guerra, a enzima estreptoquinase salvou a vida de milhares de pessoas ao dissolver coágulos potencialmente fatais que circulavam na corrente sanguínea. A estreptoquinase trabalha combinando-se com o plasminogênio, um constituinte do plasma sanguíneo, para formar a enzima que ataca a fibrina, o material fibroso que forma a base dos coágulos sanguíneos.

4. O poder da medicina baseada em evidências é refletido na logomarca da Colaboração Cochrane, que mostra os resultados dos ensaios de corticosteróides ministrados a uma mulher prestes a dar à luz prematuramente. Resultados positivos apareceram ainda em 1972, mas a falta de uma organização como a Cochrane significou que a maioria dos médicos não os conheciam – levando a milhares de mortes evitáveis.

5. Sendo a mais abundante proteína no sangue, a albumina é fundamental para manter a pressão dos fluidos nas células e permitir o fluxo de compostos vitais para dentro e para fora delas. Como as vítimas de queimaduras com frequência sofrem uma perda massiva de fluido e proteína, os médicos acreditavam que fazia sentido substituir a albumina. No entanto, essa prática foi posta em dúvida por estudos recentes.

6. A relutância de pesquisadores e revistas em publicar descobertas negativas é conhecida como viés de publicação, e pode ter um importante impacto nas tentativas de estimar a verdadeira eficácia de uma droga. Os estatísticos inventaram meios de detectar o viés de publicação, mas compensar a visão falsamente otimista da eficácia de uma droga criada por este viés está longe de ser simples.

#### 17. Epidemiologia, p.155-62

1. Nascido em Londres em 1714, Percivall Pott ergueu-se de sua humilde origem para virar um dos mais celebrados cirurgiões de sua época. Depois de fazer residência no Hospital St. Bartholomew, tornou-se um cirurgião completo aos 35 anos e tratou muitos homens famosos, incluindo Samuel Johnson e Thomas Gainsborough. Ele é mais conhecido hoje por identificar a fratura de tornozelo de Pott.

2. Até cerca de um século atrás, as causas das doenças infecciosas ainda eram amplamente atribuídas a um ar fedorento conhecido como “miasma”, do termo grego que designa poluição. A antiga crença não era de todo infundada: a água ou materiais sólidos carregados de bactérias com frequência têm um cheiro horrível. Em junho de 1858, a notória epidemia de cólera de Londres coincidiu com o “grande fedor”, que durou semanas. Mas alguns cientistas vitorianos foram além, culpando os miasmas por outras condições; em 1844, um professor declarou: “De tanto inalar o cheiro do bife, a mulher do açougueiro obtém sua obesidade.” No final do século XIX, uma pesquisa de Louis Pasteur provou que os miasmas eram apenas um subproduto da causa real: germes, na forma de bactérias ou vírus.

3. Uma das pioneiras da moderna ciência médica, Janet Lane-Claydon nasceu em 1877 em uma opulenta família de Lincolnshire. Brilhante estudante da Escola de Medicina para Mulheres, em Londres, sua primeira pesquisa foi em bioquímica e no controle hormonal da lactação. Depois, passou para a epidemiologia, levando a cabo pesquisas pioneiras sobre as causas do câncer. Ela morreu em 1967.

4. A ideia de que limpeza demais poderia não ser saudável capturou a atenção do público, mas permaneceu profundamente controversa entre cientistas médicos. Tentativas de confirmar a “hipótese da higiene” produziram resultados contraditórios e descobriram alguns possíveis “confundidores” – efeitos que podem enganar os cientistas que tentam encontrar a causa das enfermidades. Por exemplo: a pesquisa sugere que crianças que vivem com animais de estimação são menos propensas a ter alergias. Como os animais trazem insetos e sujeira, isso parece apoiar a hipótese da higiene. No entanto, um estudo publicado por pesquisadores da Universidade Karlstad, da Suécia, revelou uma outra explicação, bem menos interessante: as famílias cujas crianças sofrem de alergias simplesmente evitam ter animais de estimação.