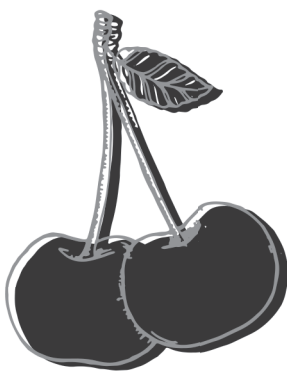


JOSÉ N. ALENCAR

MANUAL DE MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

COMO INTERPRETAR
ARTIGOS CIENTÍFICOS?



Prefácio

O Brasil está preparado para praticar Medicina baseada em evidências? A pergunta não é minha, mas do próprio autor deste livro, o médico e professor José Alencar, em uma postagem no Twitter.

A história da Medicina moderna no Brasil deixa bastante a desejar no que diz respeito às evidências. A inclusão – e aceite incontestado da população e da classe médica e científica – de práticas alternativas no Sistema Único de Saúde demonstra uma falta preocupante de pensamento crítico e científico da sociedade. O reconhecimento da homeopatia e da acupuntura como modalidades médicas, com o endosso do Conselho Federal de Medicina, é algo visto em poucos países do mundo ocidental. As práticas existem, claro. Mas existir como especialização médica, com ensino nas escolas de Medicina, e praticada por médicos, é algo bastante particular e não trivial.

A homeopatia, por exemplo, já foi banida da rede pública de saúde da Austrália e do Reino Unido, regulamentada pelo direito do consumidor nos Estados Unidos (a bula deve obrigatoriamente trazer a informação de que o produto não é respaldado em estudos científicos), deixou de ser reembolsada pelo sistema de saúde francês. Espanha e Alemanha lutam para banir a prática em seus países também.

Isso porque o conjunto de evidências que demonstra que a homeopatia não funciona além de um placebo é sólido e consistente. Não há necessidade de mais estudos. Temos revisões sistemáticas e meta-análises robustas que apontam sempre o mesmo resultado: homeopatia não funciona. E nem poderia funcionar, pois não possui nem plausibilidade biológica para isso. Para que a homeopatia funcionasse, as leis da química e da física teriam de estar erradas.

Ao deparar-se com esse parágrafo, talvez o leitor indague: “ok, mas como eu posso saber de tudo isso? Não entendi metade do que está escrito ali. Conheço vários médicos que juram que a homeopatia funciona, que receitam homeopatia, então como eu vou saber o que funciona e o que não funciona?”. Pior: “como eu, jovem estudante de Medicina ou médico, vou ter esse pensamento crítico, se isso faz parte da minha grade curricular? Como vou ler estas revisões e análises, cheias de cálculos esquisitos?”

Jornalistas de saúde também devem aproveitar este livro. Uma notícia sobre saúde, afinal, também precisa ser baseada em evidências, como o último capítulo aponta com clareza, funcionando inclusive como um minimanual de boas práticas do jornalismo de saúde, que certamente vai ajudar muito os jovens em começo de carreira.

A pandemia de Covid-19 trouxe à tona diversos problemas do Brasil. Escancarou a desigualdade social, a corrupção na política, o desmonte da ciência e da educação. O mais marcante, no entanto, foi perceber como falhamos no treinamento dos nossos profissionais de saúde. Não é por acaso que temos tantos médicos prescrevendo medicamentos inúteis ou mesmo perigosos, com a “certeza” de que estão fazendo o melhor para seus pacientes.

Mas se ensinamos pseudociência nas escolas de Medicina, de Saúde Pública, de Nutrição, de Enfermagem, como esperar que nossos jovens profissionais pensem de forma científica? Se ensinamos pensamento mágico, contrariando as leis da Química e da Física e dizendo que bolinhas de açúcar podem curar doenças, desde que a solução borrifada nelas tenha sido sacudida e diluída um número suficiente de vezes, como esperar que pensem de forma crítica?

Além de todos os problemas políticos que agravaram a pandemia no Brasil, a incapacidade de grande parte dos nossos profissionais de saúde de entender o que são evidências científicas e como elas são construídas certamente colaborou muito para nosso alto número de mortes e sofrimento.

O Brasil não está pronto para o livro do José Alencar e colaboradores. Mas Alencar e colaboradores estão prontos para lançar as fundações de uma mudança cultural e educacional necessária. Que este livro seja o primeiro de muitos. A informação de qualidade precisa estar disponível. É nosso papel como cientistas e comunicadores de ciência garantir que a informação de qualidade esteja disponível, em linguagem acessível e de fácil compreensão, e que circule. A informação de qualidade é a base de boas escolhas. Comecem escolhendo este livro.

Natalia Pasternak

Presidente do Instituto Questão de Ciência

Autor e Editor Chefe

José Nunes de Alencar Neto

Cardiologista. Eletrofisiologista intervencionista pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Hospital de Santa Cruz (Lisboa, Portugal). Assistente do serviço de Pronto Socorro do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Coordenador da Medicina de Emergência da Sanar.

Autores colaboradores

Arn Migowski

Especialização em Saúde Pública (IESC-UFRJ), mestrado em Epidemiologia (IMS-UERJ) e doutorado em Saúde Pública (IMS-UERJ). Prática Clínica Baseada em Evidências pela McMaster University/PROCEP. Consultor da International Agency for Research on Cancer (IARC) da Organização Mundial de Saúde (OMS). Chefe da Divisão de Detecção Precoce de Câncer e Apoio à Organização de Rede do Instituto Nacional de Câncer (INCA).

Bruno Halpern

Doutor em Ciências Médicas pela Universidade de São Paulo (USP), Especialista em Endocrinologia e Clínica Médica pela USP.

Bruno Robalinho C. Barbosa

Cardiologista pelo Hospital Agamenon Magalhães (HAM/SUS-PE). Cardiologista intervencionista pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Doutorado em Cardiologia (em curso) pelo InCor/FMUSP/UFPB.

Cristina van Blarcum de Graaff Mello

Residente de Dermatologia pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Especialista em Clínica Médica pela FMABC.

Edmond Raymond Le Campion

Doutor em Cirurgia pela Faculdade de Medicina da USP (FMUSP). Professor Adjunto de Cirurgia Geral da Universidade Federal de Goiás. Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões.

Felipe Nogueira

Doutor em Ciências Médicas pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Mestre e Bacharel em Informática pela PUC-Rio. Divulgador de ciência com contribuições nas revistas Skeptical Inquirer, Skeptic, e Revista Questão de Ciência.

Guilherme Augusto Teodoro Athayde

Cardiologista pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (SP). Especialista em Arritmias Cardíacas pelo InCor/FMUSP. Doutorado em Cardiologia (em curso) pelo InCor-FMUSP.

Jonatas Brito de Alencar Neto

Médico Ortopedista especialista em Cirurgia do Joelho e Trauma Ortopédico. Mestre e Doutor em Ortopedia pela Universidade Federal do Ceará (UFC).

Josikwylkson Costa Brito

Estudante de medicina no Centro Universitário UniFacisa (Campina Grande - PB). CPO da EBM Academy. Integrante e colaborador do grupo Stars, filiado ao Choosing Wisely Brasil.

Luiza Caires

Jornalista e mestre em Comunicação pela USP. Editora de Ciências do Jornal da USP.

Márcio Bezerra Gadelha Lopes

Ortopedista pelo Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Cirurgião de joelho pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Médico do Esporte pelo Centro de Estudo em Fisiologia do Exercício e Treinamento (São Paulo-SP).

Otávio Clark

Médico Oncologista pela Universidade Federal de Uberlândia. Doutorado em Medicina pela UNICAMP. Vice-presidente do serviço de Oncologia na Kantar Health, Nova Iorque.

Paulo Ricardo Criado

Dermatologista. Mestre em Medicina pelo Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de S. Paulo (IAMSPE), Doutor em Ciências (Dermatologia) pela Faculdade de Medicina da USP (FMUSP). Livre-docente em Dermatologia pela FMUSP. Pesquisador Pleno do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC(FMABC).

Thiago Bosco Mendes

Especialista em Clínica Médica e Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da USP.

Como ler este livro?

Este livro foi pensado para ser um manual de leitura de evidência científica para estudantes de Medicina, médicos, jornalistas e até mesmo cidadãos comuns. Ele está organizado em duas seções: na primeira, chamada “Fundamentos”, demonstramos as bases da Medicina Baseada em Evidências (MBE).

O que é MBE e por que existe? Quais as vantagens e as desvantagens de atuar nesse formato? Onde encontrar as melhores evidências? Por que há estudos bons e estudos sem força estatística? Como interpretar aqueles números? Como interpretar um estudo diante do que você já conhecia sobre aquele assunto? Como interpretar um exame diante do paciente?

Os capítulos 1 a 7, portanto, têm o objetivo de ensinar a interpretação de estudos científicos nas áreas de saúde a ponto de deixar o leitor *independente* na interpretação desses dados científicos. Baseado no raciocínio bayesiano (leia o livro para entender), esperamos que o leitor nunca mais seja enganado por terapias ilusórias. O capítulo 8 fala sobre como raciocinar baseado em evidências pode lhe ajudar a atender um paciente e interpretar os seus exames.

A segunda seção, “Especialidades em Evidência”, é um minicompêndio de evidências em diferentes especialidades médicas e até mesmo em jornalismo. Nessa seção, eu solicitei que os autores escrevessem de modo a convencer você, leitor, de que há boas ou más evidências naquela especialidade. O leitor, já munido do conhecimento necessário para interpretar aquilo que está escrito, decidirá se os autores fizeram ou não um bom trabalho nesse sentido, além de ter uma chance de analisar criticamente várias evidências em várias áreas.

Sendo assim, o livro serve a muitos tipos de leitores. A seguir, deixo um guia de leitura para cada um.

Estudantes de Medicina

Um estudante de Medicina precisa entender que este livro propõe uma mudança de paradigma do ensino e da prática mecanicista (ensinada

na sua graduação e cobrada na sua prova de residência) para a prática baseada em evidências científicas. Neste livro, ele compreenderá que as provas de imunologia e farmacologia são importantes, mas não mais importantes do que as pesquisas clínicas populacionais feitas sobre cada assunto daqueles. Sem as pesquisas clínicas, o conhecimento mecanicista não é suficiente para definir condutas, por mais sentido que aquilo fizer quando o seu professor ensinar.

É seu papel mudar a realidade da Medicina do Brasil. Precisamos muito nos desvencilhar desse modelo que leva ao paternalismo médico, que considero muito danoso em nossa sociedade.

Por isso, ler todos os capítulos da seção “fundamentos” é da maior importância. Não se assuste com o capítulo de estatística. Ao contrário do que a cadeira de bioestatística da sua graduação faz, não obrigaremos você a decorar fórmulas, mas a entendê-las.



Médicos

O médico deve sempre buscar o melhor para os seus pacientes, mas esse melhor deve ser “*comprovadamente melhor*” e não “melhor baseado no que você observa em seus pacientes”. O médico precisa entender que enquanto não houver comprovação científica, também não há maneira de se provar que aquela terapia não é, na verdade, danosa. A consequência não intencional da iliteracia médica é gastarmos energia e dinheiro com ilusões e mentiras. A pandemia de Covid-19 deixou isso escancarado.

Por isso, a leitura de todos os capítulos da seção “Fundamentos” é importante. A seção “Especialidades em Evidências” pode ser um bom pontapé inicial para você conhecer um pouco mais sobre como se faz pensamento crítico em diversas especialidades. Então convido você a ler mesmo aquelas que não sejam a sua.



Leigos com vontade de aprender

A leitura utilizada neste livro foi cuidadosamente pensada para que seja compreendida por todos. Eu ficarei muito feliz quando receber feedbacks de que leigos (pessoas que não entendem sobre evidências e estatística em Medicina) compreenderam bem este livro. Os capítulos da seção “especialidades em evidência” e o capítulo 16 (Jornalismo baseado em evidências) também são bastante interessantes para a sua erudição.



Médicos com uma boa base em Medicina baseada em evidências

Este livro possui uma música de fundo que entremeia todos os capítulos: é o raciocínio bayesiano. Este modo de pensar é bastante explorado nos capítulos deste livro, particularmente no seu capítulo específico (o capítulo 5). A leitura deste capítulo pode ser muito interessante para ser o pontapé inicial de uma nova forma de ver o mundo. O capítulo 3 traz uma boa atualização sobre a clássica pirâmide da MBE – que agora é fluida; e os capítulos 6 e 7 trazem a estatística e a interpretação proposta por mim nesse método bayesiano.



Jornalistas

A divulgação de ciências é muito desafiadora e ninguém melhor que uma jornalista para falar das nuances do seu trabalho. A didática é importante, mas se, pela simplificação didática, perdermos precisão dos dados noticiados, isso pode acabar se transformando em uma *fake news* ou *fake science*. Importante: mesmo que a intenção do jornalista não seja essa.

É por isso que eu penso que o jornalista precisa entender os fundamentos da interpretação de estudos científicos e também o pensamento bayesiano. Eu sei que é interessante publicar uma manchete falando que “ovo faz mal, diz estudo”. Mas, com o pensamento bayesiano, você vai entender que essa notícia é, simplesmente, uma “não notícia” ou

uma *fake news*, mesmo que o estudo exista, esteja publicado em uma boa revista e cuja estatística seja convincente.

Recomendo, portanto, a leitura da seção “Fundamentos”, na qual você vai se munir das armas necessárias para interpretar melhor essas evidências, especialmente o capítulo 5 (o que trata sobre essa visão probabilística do mundo) e do brilhante capítulo 16.



Conheça os trabalhos de José Alencar com a Sanar:



linktr.ee/josenalencar

Sumário

Seção 1. Fundamentos

1. Por que precisamos de evidências? Onde encontrá-las? Quando não precisamos delas? 23
2. Medicina enviesada por evidências 35
3. A pirâmide fluida da Medicina Baseada em Evidências e o caminho de uma hipótese até a sua confirmação 43
4. Vieses em estudos científicos..... 67
5. A análise bayesiana dos estudos científicos 95
6. Estatística para quem não gosta de matemática..... 109
7. Como interpretar artigos sobre terapias?..... 141
8. Como interpretar um teste diagnóstico? 187

Seção 2. Especialidades em Evidência

9. Cardiologia baseada em evidências 209
10. Endocrinologia baseada em evidências 255
11. Oncologia baseada em evidências 283
12. Rastreamento de câncer baseado em evidências..... 295
13. Cirurgia baseada em evidências 319
14. Dermatologia baseada em evidências..... 355
15. Ortopedia baseada em evidências..... 381
16. Jornalismo de saúde baseado em evidências..... 397

Fundamentos

1. Por que precisamos de evidências? Onde encontrá-las? Quando não precisamos delas?21
2. Medicina enviesada por evidências..... 33
3. A pirâmide fluida da Medicina Baseada em Evidências e o caminho de uma hipótese até a sua confirmação41
4. Vieses em estudos científicos 65
5. A análise bayesiana dos estudos científicos..... 93
6. Estatística para quem não gosta de matemática107
7. Como interpretar artigos sobre terapias? ..139
8. Como interpretar um teste diagnóstico? ...185

S

E

Ç

Ã

O

1

1

POR QUE PRECISAMOS DE EVIDÊNCIAS? ONDE ENCONTRÁ-LAS? QUANDO NÃO PRECISAMOS DELAS?

JOSÉ NUNES DE ALENCAR NETO

Introdução

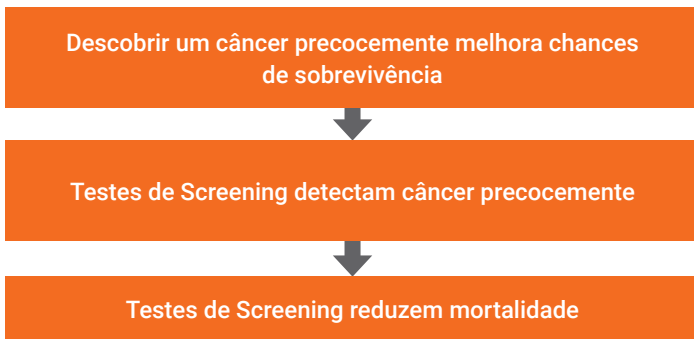
Atuar na filosofia de Medicina Baseada em Evidências (MBE) se confunde com fazer Medicina. Desde a nossa graduação, somos ensinados a entregar aos pacientes a melhor terapia disponível. A MBE só acrescenta que: “faça isso de acordo com os estudos clínicos, porque a simples observação muitas vezes não será suficiente para comprovar o benefício de uma droga”.

É uma questão de mudança de paradigma: na graduação, por falta de tempo hábil para aprofundar em tudo o que a Medicina tem a ensinar, somos ensinados a pensar de maneira **mecanicista**: “se um fármaco bloqueia a molécula que causava câncer, então o indivíduo não terá mais câncer” (Figura 1). É, de certa forma, chocante o momento em que um médico aprende que não é bem assim que funciona: há muito mais entre as moléculas e as sensações do paciente do que pode imaginar nossa vã Medicina. Esse tipo de lição é um daqueles *game changers*: um momento em que a ficha cai; nesse caso, para fazer o médico perceber que ele não era assim tão habilidoso e que a graduação, por melhor que seja, por falta de tempo, não lhe ensinou exatamente tudo o que ele deveria ter conhecido para entregar o melhor aos pacientes.

Dunning e Kruger descreveram, em 1999, um tipo de viés cognitivo que levou os seus nomes e que explica exatamente este “*game changer*”: o momento em que o médico se percebe ignorante.¹ Até ali, ele era superconfiante em suas condutas e acreditava que a Medicina era quase como uma regra, exceto pelo jargão “cada corpo responde de um jeito”. Ao conhecer

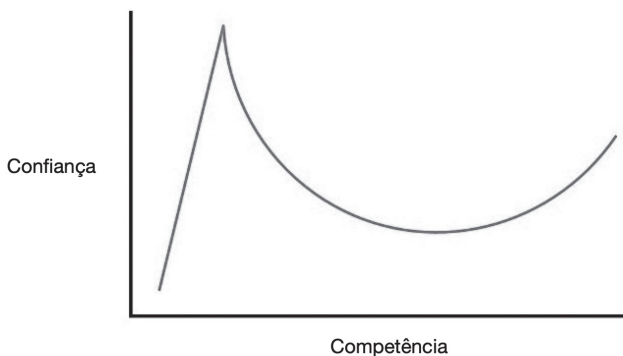
a MBE, o médico é imediatamente jogado em um poço de “desesperança”, muitas vezes chegando a se ver inapto a exercer a profissão da maneira como gostaria. É a partir desse evento que o médico vai, finalmente, fazer aquilo que tanto ouvira antes: “um médico precisa estudar pra sempre”. E, partindo desse poço, o momento mais baixo da curva de confiança, é que ele renovará suas condutas, baseado em evidências científicas (Figura 2). Praticar MBE nada mais é do que praticar boa Medicina.

Figura 1. Pensamento mecanicista ensinado na graduação de Medicina.



Pelas aulas de Farmacologia, Fisiopatologia e Anatomia, somos ensinados a pensar desta maneira: se as coisas fazem sentido, devem funcionar.

Figura 2. Efeito Dunning-Kruger.



O médico mais inexperiente tende a ser superconfiante. No momento em que ele depara com a Medicina Baseada em Evidências, a confiança tende a cair para um vale, o “vale do desespero”. É nesse momento que ele começa a estudar para adquirir cada vez mais competência.

O que é medicina baseada em evidências?

Costumo dizer que William Osler, o pai da Medicina Interna moderna, já praticava MBE antes mesmo da existência dela. Para se convencer disso, basta transcrever uma de suas célebres frases: “a Medicina é uma ciência da incerteza, e a arte da probabilidade”. Vamos destrinchar essa frase?

Em primeiro lugar, Osler usa um jogo de palavras para colocar na mesma sentença duas palavras que parecem paradoxais: ciência e incerteza. Bem, elas só parecem paradoxais. Este livro vai demonstrar para você, caro leitor, que a ciência sempre foi o ato de lidar com o incerto. E isso em nada diminui o trabalho dos nossos colegas pesquisadores. Pelo contrário, o torna ainda mais fascinante. A Medicina é uma ciência de incerteza porque, pensando de maneira simplória, “cada corpo reage de maneira diferente”, e com um pensamento mais maduro, “quase nada em Medicina é absolutamente previsível”.

Em segundo lugar, Osler introduz, na mesma frase, duas palavras que são, para muitos, antagônicas: arte e probabilidade. “Arte traz prazer, já a probabilidade é uma ciência Matemática e eu fiz Medicina para não precisar usar calculadoras”, pensa o médico que ainda não desceu ao fundo do poço de Dunning-Kruger. Na prática dessa ciência, são as pesquisas populacionais que definem decisões individuais.

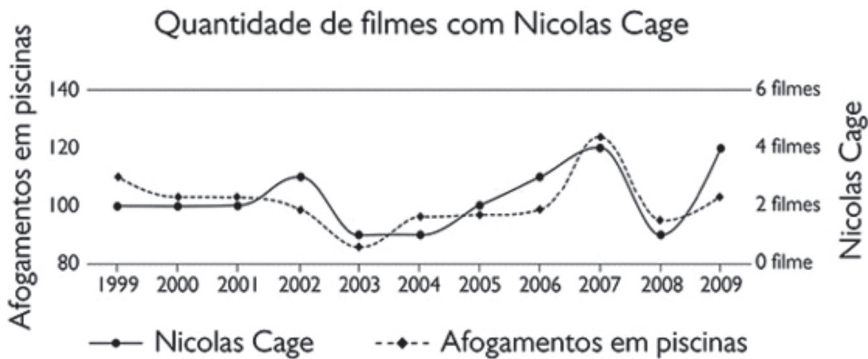
É no fundo do poço de Dunning-Kruger que o médico se depara – e pela primeira vez vê isso de maneira otimista – com o paradoxo da MBE: sendo uma ciência de incerteza, não podemos tratar nossos pacientes como números. Mas, sendo a arte da probabilidade, o médico precisará sim de um pouco (eu prometo que é só um pouco) de matemática para definir se aquele resultado de exame na mão dele é mesmo verdadeiro, ou qual a chance que aquele fármaco tem de salvar a vida do paciente.

O médico precisa aprender um pouco de matemática e estatística para interpretar corretamente os dados, as estatísticas, os gráficos a que é apresentado. Isso porque muitas vezes pode se enganar usando estatística. E, com esse conhecimento, que nem é tão complexo quanto parece (vamos ver no Capítulo 6), o médico percebe que há duas formulações lógicas que impedem que o pensamento mecanicista básico se sobressaia sobre a prática da MBE:

- a. *Post hoc, ergo propter hoc* (depois disso, portanto, por causa disso).
- b. *Cum hoc, ergo propter hoc* (com isso, portanto, por causa disso).

Essas duas falácias de lógica acontecem quando alguém pensa que só porque X aconteceu antes ou ao mesmo tempo de Y, então X levou a Y. E nós sabemos que a vida real não é assim: você tem o hábito de vestir-se antes de sair de casa para trabalhar. Mas vestir-se não é a causa pela qual você trabalha. Você trabalha porque precisa ter dinheiro para se manter. A Figura 3 demonstra um exemplo clássico desse tipo de falácia ao qual o pensamento mecanicista pode levar.

Figura 3. Quantidade de pessoas que se afogaram em piscinas correlaciona com quantidade de filmes de Nicolas Cage



A leitura pouco racional desse gráfico pode fazer alguns pensarem que os filmes lançados por Nicolas Cage estão relacionados com o aumento dos casos de afogamentos em piscinas. Mas isso não é plausível, é?

Praticar MBE é praticar Medicina de acordo com a correta e idônea interpretação das evidências que surgem por meio de pesquisas clínicas, porque elas saem do pensamento mecanicista para tentar encontrar correlações clínicas verdadeiras e comprováveis estatisticamente. É aprender a raciocinar criticamente sobre uma hipótese, sobre como uma pesquisa foi desenhada e sobre a veracidade daquele resultado. E depois de tudo isso, considerar os valores e as preferências do paciente, para entregar a melhor terapia disponível, causando o menor dano possível. Como definiu David Sackett, MBE é “o uso consciente, explícito e judicioso

das melhores evidências atuais na tomada de decisões sobre o cuidado de pacientes individuais”.²

Importância da medicina baseada em evidências

Não precisamos ir muito longe para imaginar como era a prática médica antes das pesquisas clínicas. Os médicos não tinham evidências para guiar o seu trabalho. A fisiologia e a farmacologia começaram a ganhar impulso maior no último século. Mas isso não é suficiente (como exemplifico mais à frente). O resultado é que os cuidados eram baseados apenas no seu próprio julgamento, na sua experiência (que pode ser enviesada, Capítulo 2) e no que ele aprendeu na universidade.

Nem sempre os médicos conseguem saber o que é melhor para seus pacientes. Por exemplo, um médico, por má formação, por crença, por preguiça, ou por má-fé, pode achar que a seguinte frase faça sentido: “O remédio x é vendido há anos e nunca fez mal a ninguém”. Entenda, meu caro leitor, que muitas práticas consagradas da Medicina foram, depois de anos, comprovadas como danosas (Tabela 1).

Tabela 1. Exemplos de medicamentos/terapias que tiveram sua prática restrita com o advento de melhores evidências científicas.

Tempo aproximado em que começou a se usar	Prática que era realizada	Tempo em que foi demonstrada que a prática causava dano	Impacto na prática clínica
Desde 500 antes de Cristo	Sangria.	1820	Interrupção do seu uso.
1957	Talidomida para enjojo em gestantes, que levou ao nascimento de mais de 8 mil bebês malformados.	1960	Interrupção do seu uso para esse nicho de pacientes. Uso restrito na atualidade.

Tempo aproximado em que começou a se usar	Prática que era realizada	Tempo em que foi demonstrada que a prática causava dano	Impacto na prática clínica
Desde os anos 1980	Flecainida para arritmias ventriculares complexas em pacientes pós-infarto. O CAST trial mostrou que havia aumento de mortalidade entre os usuários dessa classe de drogas.	1989	Interrupção do seu uso para esse fim.
Final dos anos 1990	Inibidores da Cox-2 introduzidos para o tratamento de artrite. Depois foram associados a um maior risco de infarto e acidente vascular encefálico.	2004	Inibidores da Cox-2 tiveram sua prescrição restrita.

O exemplo mais ilustrativo de “*Medical reversal*”, que é quando um medicamento há muito usado se comprova maléfico, é o da flecainida. É um antiarrítmico potente usado em pacientes que haviam sobrevivido a um infarto e tinham arritmias ventriculares complexas. O intuito da prescrição era reduzir a chance (que, até hoje, é muito alta) de morte súbita nessa população. E fazia muito sentido que ela funcionasse, pois os médicos conseguiam perceber facilmente que, ao prescrever flecainida, o Holter (um exame que mede a quantidade de arritmias diárias) passava a ser normal. O pensamento era: “se normaliza o Holter, o paciente deixa de ter arritmias, logo, tem menos morte súbita”. Ledo engano. Em 1989 foram lançados os resultados preliminares e em 1991 os resultados completos do CAST trial,³ um estudo que demonstrou que essa classe de drogas aumentava o risco de morte súbita, apesar do Holter. Esse foi considerado como um dos maiores desastres farmacológicos da história, por ter causado dezenas de milhares de mortes apenas nos Estados Unidos.⁴

A transição do pensamento “mecanicista” para o pensamento “baseado em evidências” é urgente no pensamento dos médicos. Há muito mar para se navegar (Figura 4)!