

Comentário crítico sobre Revisão Sistemática baseado no artigo: Benzodiazepínicos e drogas relacionadas para insônia no cuidado paliativo*

*Critical comments about Systematic Review based in paper: Benzodiazepines and related drugs for insomnia in palliative care (Cochrane Review)**

Fernando Rodrigues de Carvalho¹, Débora Aparecida Lentini-Oliveira¹, Marco Antonio Cardoso Machado², João Eduardo Coin de Carvalho³, Márcia Regina Barros⁴, Lucila Bizari Fernandes do Prado⁵, Luciane B Coin de Carvalho⁶, Gilmar Fernandes do Prado⁷

RESUMO

Introdução. A quantidade de informação científica disponível é muito grande e crescente. As revisões sistemáticas (RS) auxiliam no processo de aproveitar essas informações na prática clínica. Uma RS pode agrupar os resultados dos estudos que a originaram por um método estatístico da metanálise. O objetivo foi discutir o conceito de RS a partir do artigo de Hirst & Sloan, sobre o uso de benzodiazepínicos para insônia em pacientes com doença crônica. **Método.** Foi realizada busca na Cochrane Library; Medline; Embase; PsychInfo; segundo estratégia elaborada pelo “Cochrane Pain, Palliative Care And Supportive Care Group Search Strategy”. **Resultados.** Não foram encontrados ensaios clínicos sobre esse assunto. **Conclusão.** Não há como se recomendar qualquer intervenção para a insônia em pacientes “terminais” que seja indiscutivelmente qualificada. Resultados negativos como este não significam que a medicação não tem efeito. Pode-se dizer que não é possível saber se o efeito observado foi pela medicação, mas não foi possível demonstrá-lo. **Comentário.** Esta é ainda a mais frequente conclusão de Revisão Sistemática, ensejando sensação de descrédito e perda ao mesmo leitor que busca sua fortaleza na ciência. O desconhecimento de princípios científicos fundadores cega-lhe a alma frente ao que se lhe desvela.

Unitermos. Revisão Sistemática, Metanálise, Insônia, Benzodiazepina.

Citação. Carvalho FR, Lentini-Oliveira DA, Machado MAC, Carvalho JEC, Barros MR, Prado LBF, Carvalho LBC, Prado GF. Comentário crítico sobre Revisão Sistemática baseado no artigo: Benzodiazepínicos e drogas relacionadas para insônia no cuidado paliativo.

Trabalho realizado no setor Neuro-Sono, da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo - Unifesp, São Paulo-SP, Brasil.

1. Cirurgião dentista, Doutorando, UNIFESP, São Paulo-SP, Brasil; 2. Cirurgião dentista, Doutor, Setor Neuro-Sono, UNIFESP, São Paulo-SP, Brasil; 3. Psicólogo, Doutor, Setor Neuro-Sono, UNIFESP, Professor da UNIP, São Paulo-SP, Brasil; 4. Historiadora, Doutora, FFLCH da USP, São Paulo-SP, Brasil; 5. Médica, Doutora, Diretora do Laboratório Neuro-Sono, UNIFESP, São Paulo-SP, Brasil; 6. Psicóloga, Doutora, Professora Afiada, UNIFESP, São Paulo-SP, Brasil; 7. Neurologista, Professor Livre-Docente da UNIFESP, chefe do setor Neuro-Sono da Disciplina de Neurologia, São Paulo-SP, Brasil.

ABSTRACT

Introduction. The amount of available scientific information is great and increasing. The systematic revisions (SR) assist in the process to use the advantage in the practical clinic. The RS can group the study's results with meta-analysis. The objective was to argue the concept of SR from the article of Hirst and Sloan, about the use of benzodiazepine for insomnia in end stage patients. **Method.** The search was carried through in the Cochrane Library; Medline; Embase; PsychInfo; according to strategy elaborated by the “Cochrane Pain, Palliative Care And Supportive Care Group Search Strategy”. **Results.** There was no clinical trial on this subject. **Conclusion.** There is no recommended intervention for insomnia in end stage patient that is unquestionably qualified. There are no studies that could have been analyzed for rigorous criteria of decision taking. Negative results like these do not mean that the medication does not have effect. It is not possible to know if the observed effect was for the medication, but was not possible to demonstrate it. **Comment.** This is yet the more frequent conclusion of a Systematic Review, allowing a sensation of loss and to the same reader that wants to build his/her “fort” inside the science.

Keywords. Review Systematic, Meta-analysis, Insomnia, Benzodiazepine.

Citation. Carvalho FR, Lentini-Oliveira DA, Machado MAC, Carvalho JEC, Barros MR, Prado LBF, Carvalho LBC, Prado GF. Critical comments about Systematic Review based in paper: Benzodiazepines and related drugs for insomnia in palliative care (Cochrane Review).

***Análise do artigo publicado:** Hirst A, Sloan R. Benzodiazepines and related drugs for insomnia in palliative care (Cochrane Review). *Cochrane Database Sys Rev* 2002; 4: CD003346. doi: 10.1002/14651858.CD003346.1

Endereço para correspondência:

Gilmar F Prado
Rua Claudio Rossi, 394
CEP 01547000, São Paulo-SP, Brasil.
E-mail: neuro.sono.unifesp@gmail.com

Revisão
Recebido em: 09/09/05
Aceito em: 10/06/11
Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A medicina baseada em evidências assume de forma rigorosa o paradigma da ciência normal, ou seja, a concepção de Thomas Kuhn sobre o modo como, em uma dada época, se pratica a ciência, segundo um pressuposto teórico^{2,3}. Esta mesma assunção prática conspira-lhe críticas motivadas pelo desconhecimento de seus fundamentos, que em nada diferem do ideal subjacente à atividade científica, cujo pressuposto (polêmico) é de que o mundo pode ser conhecido cientificamente⁴.

A razão pela qual, a princípio, se encontram oposições ao primado da evidência em medicina é porque esta mesma concepção de ciência à qual nos submetemos, atira-nos, sem qualquer cerimônia, em nossas orgulhosas faces, o resultado inequívoco do que nos propusemos a avaliar. Destituídos de reflexão, expostos à política, modo de produção e custos com a saúde, e a percepção intuitiva de que os resultados da avaliação crítica, segundo princípios científicos rigorosos (evidências), não refletem os efeitos de uma intervenção observada na prática clínica individual, leva a inevitável adversidade ao produto da exatamente mesma ciência que defendemos e idealizamos.

Não poderia ser diferente no contexto médico, e ocorre aqui a mesma reação ao se ouvir que “deus está morto”^{5,6}, quando se quer defender tão simplesmente o espírito livre³. A liberdade para o médico, ou outro profissional da saúde, é decidir se uma intervenção tem base racional necessária e suficiente para ser aceita, ou se os problemas adstritos aos resultados podem ter algum impacto sobre a eficácia ou eficiência do que se propõe.

Embora já não sejam formalmente instruídos neste assunto, os médicos convivem naturalmente e sabem do impacto do *pathos*, *ethos* e do *logos* em sua interação com os pacientes, a doença e a intervenção. O objetivo deste texto-comentário é desvelar as bases racionais da produção de conhecimento sob o adjetivo da medicina baseada em evidências, uma tautologia dos conceitos de ciência, apresentando uma pesquisa, cujo resultado demonstra que os estudos até então realizados, com a finalidade de tratar a insônia de pacientes

sob cuidados paliativos, não resistiram à crítica formal do método científico, logrando frustrada a tentativa de se poder recomendar um tratamento, conferindo ao leitor uma falsa impressão nihilista dentro do relativismo dos resultados⁷.

CONTEXTO

Revisão Sistemática

A título de maior compreensão dos pressupostos científicos com os quais estamos trabalhando, e que formam um *corpus* no qual se edifica a revisão sistemática, seguem-se princípios que pautam as atitudes de pesquisadores e usuários que se utilizam dessas informações, métodos e doutrina.

A quantidade de informação científica disponível é muito grande e crescente; para que estas informações sejam aproveitadas na prática clínica é de fundamental importância que as informações sejam transformadas em conhecimento. As revisões sistemáticas auxiliam neste processo⁸.

As revisões sistemáticas agrupam informações resultando em diretrizes clínicas, isto é, fazem o elo entre as pesquisas e a prática clínica⁹⁻¹¹.

Revisão sistemática é um tipo de estudo, com o mais alto nível de reprodutibilidade e confiabilidade⁸ e, portanto, o mais alto grau de evidência e quanto melhor a evidência clínica maior será a probabilidade de acerto clínico (Figura 1).

Revisão sistemática é um tipo de estudo secundário, que reúne de forma organizada, muitos resultados de pesquisas clínicas e auxiliam na explicação de diferenças encontradas entre estudos primários que investigam a mesma questão, facilitando a elaboração de diretrizes clínicas, sendo extremamente útil para tomadores de decisão na área de saúde. Além disso, as revisões sistemáticas também contribuem para o planejamento de pesquisas clínicas⁸.

Uma revisão sistemática tem como função responder a uma pergunta claramente formulada utilizando métodos sistemáticos, explícitos e pré-definidos com busca ampla e independente de idioma¹² para identificar, selecionar e avaliar criticamente estudos primários



RS = Revisão Sistemática; ECR = Ensaio Clínico Randomizado

Figura 1. Níveis de evidência.

relevantes e coletar dados de estudos incluídos na revisão¹³. Este rigor metodológico assegura o rigor científico, evitando vieses e conferindo reprodutibilidade a revisão sistemática (Figura 2).

Um profissional da saúde interessado em saber se um tratamento é melhor que outro deve sempre iniciar sua pesquisa na literatura por uma revisão sistemática, que se existir e tiver sido bem realizada irá oferecer evidências sobre qual é o melhor tratamento⁸. O profissional, baseado nos dados da revisão sistemática, em sua experiência clínica, nas circunstâncias de atendimento, situação local e as particularidades e desejos dos doentes poderá tomar uma melhor decisão clínica⁸.

Revisão Sistemática e Metanálise

Uma revisão sistemática pode conter um método estatístico aplicado à revisão, agrupando os resultados dos estudos que a originaram, quando apropriado e possível. Este método é chamado de metanálise⁹⁻¹¹.

A metanálise poderá existir independentemente de uma revisão ser sistemática, desde que existam dois estudos ou mais e se queira agrupar. No entanto, isto só será possível se os estudos forem semelhantes, ou seja, se a amostra, a intervenção e os desfechos forem homogêneos. Caso a combinação dos estudos não fizer sentido

clínico e metodológico, a metanálise não deverá ser executada (Figura 3)⁹⁻¹¹.

Não é raro que ao final de uma busca exaustiva por estudos primários não se encontre nenhum estudo que satisfaça os critérios de inclusão e, portanto não há evidências “indiscutíveis” para orientação clínica. No entanto, mesmo este resultado, irá situar o problema mapeando e mostrando a existência de uma lacuna no conhecimento que irá orientar pesquisadores em futuras pesquisas⁹⁻¹¹.

O texto de uma revisão sistemática divide-se em seis itens (Figura 4), onde devem estar contidas determinadas informações que irão assegurar

a reprodutibilidade (fato pouco provável em revisões narrativas, pois a escolha das publicações fica a cargo do revisor, suas posturas e orientações pessoais) e a confiabilidade da revisão sistemática^{13,14}.

Relação entre os níveis de evidência e os graus de recomendação

Os níveis de evidências dependem dos tipos de enfoques que podem ser: terapêutico, prognóstico, diagnóstico, prevalência ou econômico^{15,16}.

A separação em níveis de evidência é que orienta a elaboração dos graus de recomendação de condutas médicas que refletem o nível de certeza e clareza das publicações e seu poder de modificar e orientar a tomada de decisão final. Dependendo do tipo de delineamento de pesquisa utilizado, podem-se gerar níveis de evidência que acabam por se refletir na tomada de decisão com diferentes graus de recomendação.

Graus de recomendação versus decisão de tratamento

A decisão de um tratamento deve levar em consideração alguns fatores como: os benefícios, os riscos, os custos e o grau de recomendação clínica oferecido^{8,15,16}. O grau de recomendação clínica deve ser integrado ao julgamento clínico e ao contexto do paciente para a to-

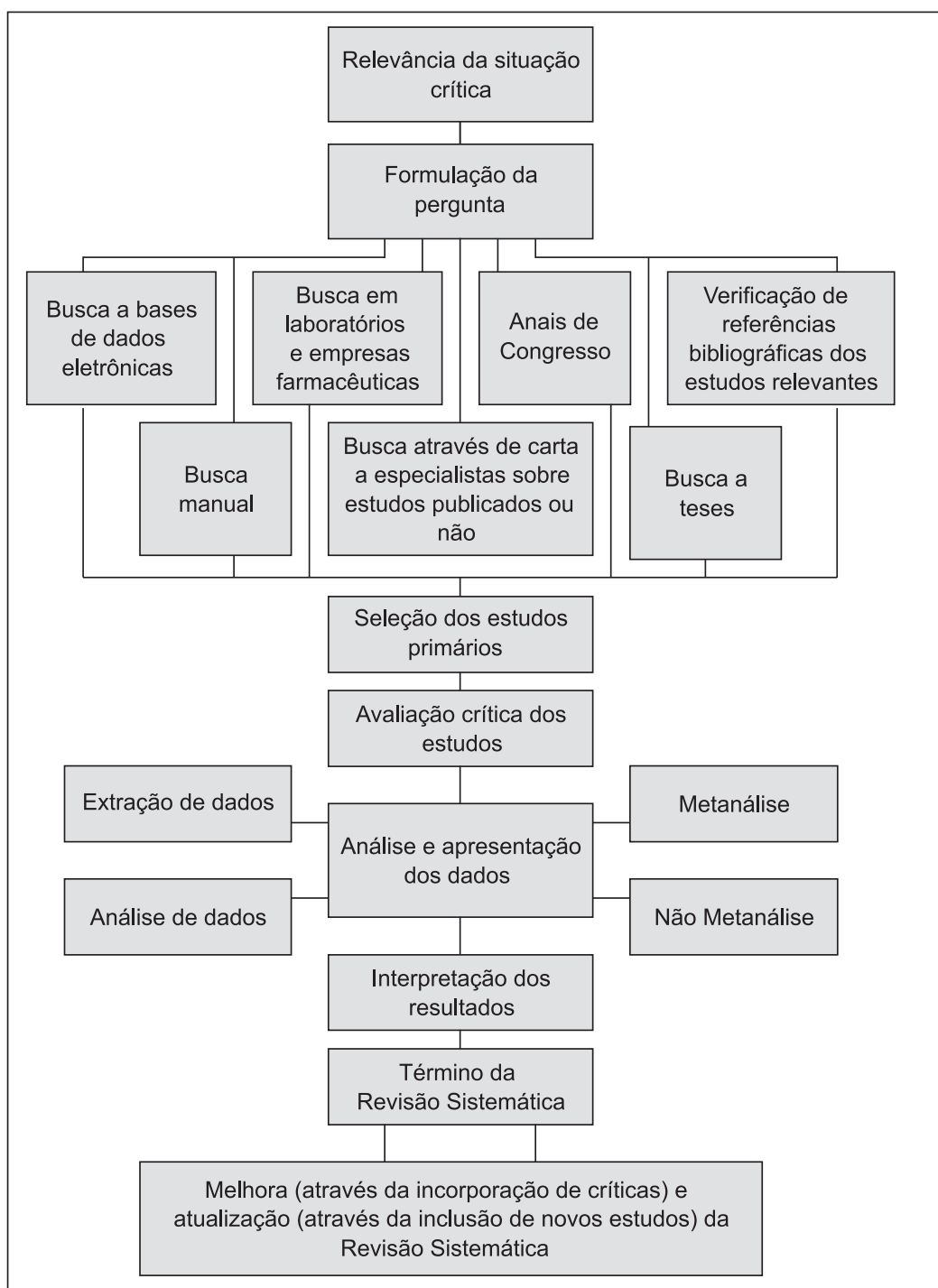


Figura 2. Etapas para elaboração de uma Revisão Sistemática – Padrão Cochrane.

mada de decisão do tratamento¹⁷. Para que estas recomendações sejam integradas é necessário saber que os fatores que compõem e dão força a uma recomendação incluem: a validade dos estudos relevantes, a magnitude e precisão da estimativa do efeito de tratamento, e a inconveniência ou toxicidade do tratamento.

Os graus de recomendação podem ser:

A – Há boas evidências para apoiar a recomendação. Forte recomendação na escolha, com excelentes níveis de evidência para recomendar rotineiramente a conduta. Os benefícios possuem peso maior que o dano. Esta recomendação é baseada em: 1) Revisão Sistemática de en-

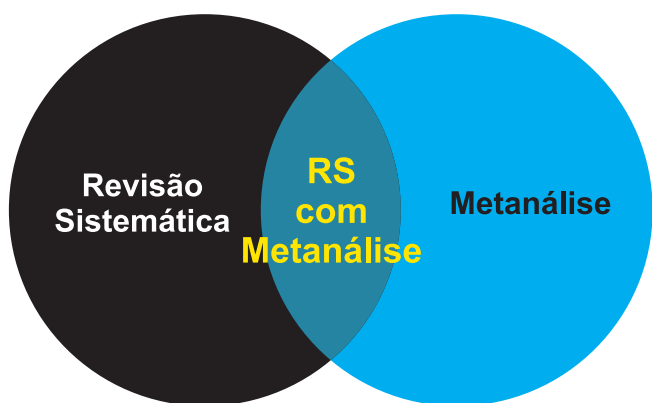


Figura 3. Relação Revisão Sistemática (RS) e Metanálise.

saios clínicos randomizados com homogeneidade entre os estudos; 2) Ensaio Clínico Randomizado individual com intervalo de confiança estreito; 3) Estudos relatando que todos os pacientes morriam antes que existisse o tratamento, mas hoje em dia alguns sobrevivem graças a ele; 4) Que alguns pacientes morreram antes de existir o tratamento e hoje em dia nenhum morre graças a ele.

B - Há evidências razoáveis para apoiar a recomendação. Os estudos recomendam a ação, são encontradas evidências importantes no desfecho e a conclusão é a de que há benefício na escolha da ação em relação aos riscos do dano. Esta recomendação é baseada em: 1) Revisão sistemática de estudos coorte; 2) O estudo de coorte individual e ensaios clínicos randomizados de baixa qualidade; 3) Pesquisa de desfechos; 4) Revisão sistemática com homogeneidade de estudos casos controle ou estudo individual caso controle.

C - Há evidências insuficientes contra ou a favor. Encontra mínimas evidências satisfatórias da análise dos desfechos, mas conclui que os benefícios e os riscos do procedimento não justificam a generalização da recomendação. Esta recomendação é baseada em: 1) Série de casos; 2) Estudos de coorte de baixa qualidade; 3) Caso controle de baixa qualidade.

D - Há evidências para descartar a recomendação. Opinião especializada sem avaliação crítica, explícita ou baseada em fisiologia, pesquisa de laboratório ou em princípios básicos. Estudos com baixa qualidade.

Vista a metodologia, seus princípios e aplicações, apresentaremos um estudo cujo resultado, mui-

to frequente em revisões sistemáticas criteriosas, pode parecer uma limitação ao método. Já foi expresso que mesmo quando a revisão sistemática não apresenta resultados que permitam uma recomendação suportada por alto nível de evidência, ela sintetiza críticas aos estudos primários, facilitando a apreciação do usuário, e direciona futuras pesquisas⁸.

O estudo “negativo” é muitas vezes frustrante ao pesquisador e ele sequer o publica¹⁸. Esta sensação também acompanha aquele que realiza revisão sistemática, e com base no estudo a seguir, tentaremos discutir bases teóricas que não dão sustento definitivo também aos dados “positivos”, posto que são irmanados, oriundos de princípios científicos e suas fragilidades. Entretanto, uma revisão sistemática “negativa”, como outro estudo com resultado semelhante, ou diferente daquilo que supunha o investigador, permite a tomada de consciência por parte do investigador e leitor, e neste ato (*logos*), provê conhecimento (articulação de informações segundo um princípio racional em que se dispõe o próprio sujeito cognoscente), o que é próprio do uso da razão, discussão que remonta a antiguidade¹⁹. O estudo abaixo deve ser lido como prototípico. Sua estrutura confere unidade ao método e se justifica em seu conteúdo, reportando razões que demandam sua realização.

Insônia

Insônia pode ser definida como sono de pobre qualidade ou quantidade que ocasiona prejuízo ao desempenho das funções diárias ou no humor. Esta definição abrange queixas de: sono insuficiente, dificuldade de iniciar ou manter o sono, sono interrompido, má qualidade de sono – sono não restaurador, sono que ocorre na hora errada ou indesejada do ciclo dia/noite¹.

A estimativa de prevalência de insônia varia muito. Foi sugerido que 58% da população adulta têm sintomas de insônia em algumas noites na semana, devido: situações de stress, medo, sintomas de doenças, efeitos de medicamentos etc.

Sono ruim é mais prevalente em pacientes com doenças incuráveis, como estado terminal de câncer (77%)²⁰.

A insônia pode ocasionar: sonolência diurna, fa-

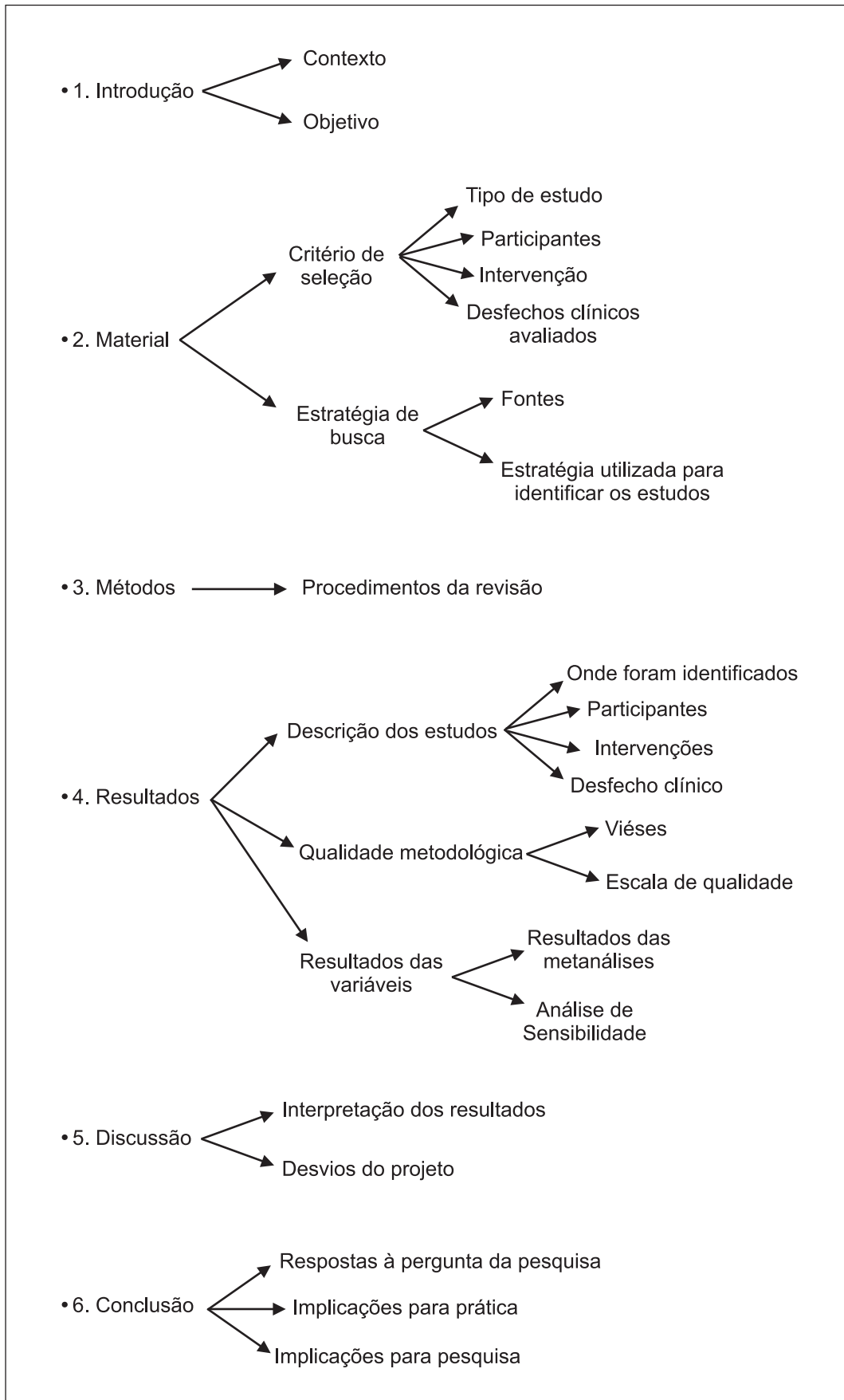


Figura 4. Itens que integram uma Revisão Sistemática.

digas, irritabilidade, falta de concentração, aumento do risco de acidente no trânsito, problemas psiquiátricos – depressão diminui a tolerância a dor, redução da função imune.

Devido ser de causa multifatorial, existem vários tipos de tratamento. Tratamentos farmacológicos estão disponíveis para o tratamento dos sintomas da insônia, e os mais usados são os promotores de sono – grupo dos benzodiazepínicos.

Os benzodiazepínicos atuam em várias regiões do SNC (nos níveis límbico, talâmico e hipotalâmico), produzindo vários graus de depressão do SNC. Consequentemente tem uma grande variedade de usos como: sedação, hipnose, relaxamento dos músculos esqueléticos e atividade anticonvulsivante.

O tratamento da insônia com benzodiazepínicos tem se mostrado efetivo, pois: o início do sono é mais rápido, diminui os despertares durante a noite, aumenta o tempo total de sono e aumenta a sensação de sono reparador, no entanto a tolerância aos efeitos dos hipnóticos ocorre rapidamente voltando então à insônia.

Os benzodiazepínicos diferem entre si pela duração, ação e farmacocinética. Podem ser classificados em: curta, média ou longa duração.

Benzodiazepínicos de curta duração como Temazepam e Triazolam são indicados por não diminuírem o desempenho no dia seguinte, já com os Benzodiazepínicos de longa duração (Flurazepam e Quazepam) são observados sérios efeitos no dia seguinte como: sonolência, marcha atáxica, confusão e pode causar problemas no fígado em idosos.

Os efeitos adversos são dose-dependentes. Uso prolongado de benzodiazepínicos pode ocasionar dependência e uma interrupção brusca pode ocasionar sérios problemas, como por exemplo: ansiedade, insônia, anorexia, convulsões, delirium tremens etc.

Os benzodiazepínicos são prescritos para insônia considerando-se uma solução temporária, evitando-se a tolerância e os aumentos de dose.

Em 1988, o UK Committee on Safety of Medicine recomendou o uso somente em casos de insônia causada por stress extremo durante 4 semanas e após este período

deve ser retirado o medicamento gradativamente²¹.

O uso por um longo tempo tem sido observado em pacientes terminais, no entanto, esta prática é controversa.

Esta revisão também inclui três não benzodiazepínicos, aprovados para um curto tratamento da insônia com similar modo de ação: tartarado de zolpidem, uma imidazopiridina de início rápido, meia vida curta e metabólico inativo; zopiclone, uma ciclopirlolona com uma curta duração e mínimo efeito no dia seguinte; zaleplon, uma pirazolopirimidina de curta duração e mínimo efeito no dia seguinte.

A necessidade de uma revisão sistemática é dada pela incerteza de como tratar uma determinada morbidade. Neste caso, há incerteza sobre a segurança, a eficiência do uso de benzodiazepínicos e drogas relacionadas para tratamento paliativo da insônia a curto e longo prazo.

O objetivo dos autores, Hirst e Sloan¹, quando fizeram a revisão sistemática, foi responder a pergunta: os benzodiazepínicos ou os agonistas de receptores benzodiazepínicos são eficazes e seguros para tratamentos paliativos curtos (menos de quatro semanas) e longos (quatro semanas ou mais) da insônia?

Os autores utilizaram uma definição ampla de tratamento paliativo, para incluir pacientes com diagnóstico de câncer ou não. “Tratamento paliativo: cuidado ativo completo a pacientes cuja doença não é responsiva ao tratamento curativo. Controle da dor e de outros sintomas (problemas psicológicos, sociais e espirituais) são primordiais”, segundo a World Health Organisation²².

Para considerar segurança de uma droga os autores usaram a definição de “Reação adversa”: Resposta prejudicial ou não intencional a uma droga, que ocorre nas doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia de doenças ou na modificação da função fisiológica” do The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products²³.

MÉTODOS

Critérios de inclusão dos estudos

Tipos de estudos

Os estudos devem ser ensaios clínicos randomi-

zados controlados com pacientes adultos que receberam tratamento paliativo ou sofrem de uma doença incurável progressiva. Estudos que compararam benzodiazepínicos, zolpidem, zopiclone ou zaleplon com placebo ou controle ativo para tratamento da insônia.

Os autores avaliaram, para a inclusão, estudos publicados ou não, sem restrições ao idioma.

Tipos de participantes

Pacientes adultos do sexo masculino e feminino que receberam cuidado paliativo ou com doença médica progressiva (por exemplo: câncer, AIDS, doença do neurônio motor, esclerose múltipla, doença de Parkinson, doença de Alzheimer e doenças progressivas do pulmão e coração). Estudos contendo crianças foram excluídos. Podem ter sido tratados em qualquer lugar (em casa, hospital ou asilo).

Foram aceitas as definições de insônia mais usadas por clínicos gerais, especialistas em sono, especialistas em psiquiatria e pesquisadores com interesse em sono. Foram identificadas 3 principais definições que são: DSM-IV (American Psychiatric Association)²⁴; International Classification of Sleep Disorders (American Academy of Sleep Disorders)²⁵ e Classificação Internacional de Doenças - CID²⁶.

Foram aceitos pacientes com queixa subjetiva ou com exames objetivos, como polissonografia ou eletroencefalograma.

Tipos de intervenção

Terapias com as drogas para insônia como: Benzodiazepínicos, Zolpidem, Zopiclone e Zaleplon, administrados em qualquer dose ou frequência, tendo sido comparado com placebo ou com outra droga.

As drogas consideradas foram: Adinazolam, Alprazolam, Bentazepam, Bromazepam, Brotizolam, Camazepam, Clordiazepóxido, Cinolazepam, Clobazam, Clonazepam, Clorazepato, Clotiazepam, Cloxazolam, Delorazepam, Diazepam, Estazolam, Etizolam, Fludiazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Flutoprazepam, Halazepam, Haloxazolam, Ketazolam, Loprazolam, Lorazepam, Lormetazepam, Medazepam, Metacloze-

pam, Mexazolam, Midazolam, Nimetazepam, Nitrazepam, Nordazepam, Oxazepam, Oxazolam, Pinazepam, Prazepam, Quazepam, Temazepam, Tetrazepam, Tofisopam, Triazolam, Zolazepam e Zaleplon, Zolpidem e Zopiclone.

Estas drogas foram categorizadas pela meia vida para permitir análise em separado dos resultados pelo tempo de ação se existir dados suficientes disponíveis. Foram consideradas drogas de curta e intermediária meia vida até 24 horas e drogas de longa meia vida maior de 24 horas.

Foram considerados estudos de qualquer duração. Foi planejado analisar períodos curtos (menos de 4 semanas) e longos de tratamento (mais de 4 semanas) separadamente se houvessem dados suficientes.

Artigos de efeitos colaterais e insônia rebote não foram incluídos nesta revisão.

Tipos de resultados medidos

Os resultados medidos foram para avaliar a eficácia e segurança das drogas desta revisão.

Parâmetros do sono: latência do sono, tempo total de sono, número de despertares noturnos, tempo total dos despertares noturnos, percepção do sono (qualidade/satisfação).

Medida da qualidade de vida

Efeitos adversos: sintoma residual de sonolência, sintoma residual de tontura, zonzeira, sintoma residual de prejuízo da função mental, prejuízo da memória e cognitivo, prejuízo psicomotor, outros efeitos adversos.

Estratégia de busca para identificação dos estudos

Fontes de pesquisa

A busca abrangeu as seguintes fontes: busca eletrônica (Cochrane Library; Medline; Embase; British Nursing Index; CINAHL; Biological Abstracts; Psycinfo; Cancerlit; Healthstar; Pubcrawler; Web of Science; SIGLE – System for information on grey literature in Europe); busca manual; comunicação pessoal; companhias farmacêuticas (Sanofi-Synthelabo; Aventis; Wyeth-Ayerst).

Estratégia utilizada para identificação dos estudos

A estratégia de busca foi elaborada de acordo com o grupo de pesquisas “Cochrane Pain, Palliative Care And Supportive Care Group Search Strategy” utilizando termos indexados individualizados para cada base de dados e termos livres.

Procedimento

Foram executados por dois revisores, Hirst A e Sloan R quando houve discordância foi consultado um terceiro revisor (Figura 5).

RESULTADOS

Descrição dos estudos

Estudos excluídos: 17 estudos – não poderiam ter sido considerados como portadores de doença progressiva incurável; 9 estudos – não existia uma queixa subjetiva dos pacientes com insônia; 6 estudos – não poderiam ser considerados ensaios clínicos randomizados; 2 estudos – a publicação dos dados foi duplicada; 3 estudos – não havia dados disponíveis utilizáveis, apresentavam dados de estudo cruzado sem informação sobre a primeira etapa.

Estudos aguardando avaliação – não existiam

Estudos em andamento – não foram verificados

Estudos incluídos – não foram encontrados estudos que preenchessem o critério de inclusão.

Metodologia de qualidade

Não existem Ensaios Clínicos Randomizados, portanto não há estudos para eles avaliarem a qualidade metodológica.

Resultado das variáveis

Não foram encontrados ensaios clínicos que preenchessem o critério de inclusão e, portanto não existem resultados.

DISCUSSÃO

A revisão de Hirst e Sloan¹ demonstra a falta de pesquisa científica de qualidade sobre o valor dos benzodiazepínicos para tratamento de sintomas de insônia

em pacientes com doença crônica incurável e aqueles que recebem tratamento paliativo.

Embora eles não tenham sido capazes de encontrar nenhuma pesquisa com a população especificada nesta revisão, foram identificadas 3 metanálises envolvendo a eficácia dos Benzodiazepínicos para insônia em outros grupos de pacientes. Dois estudos versavam sobre o tratamento farmacológico para a insônia^{27,28} e um estudo comparou farmacoterapia e terapia comportamental²⁹.

Nowell 1997²⁷

Examinou estudos: randomizados, duplo cego, controlado por placebo, paralelo ou cruzado, com benzodiazepínicos ou Zolpidem, em pacientes até 65 anos, com insônia crônica primária. Os resultados foram medidos através de relato e polissonografia, para latência do sono, tempo total de sono, número de despertares e qualidade do sono. Foram incluídos 22 estudos com 1894 pacientes de meia idade sendo 60% mulheres e com insônia crônica, o tempo de tratamento foi de 4-35 dias (média 7 dias). Somente estudos publicados foram incluídos, não foi descrita a qualidade dos estudos.

Conclusão destes autores: os Benzodiazepínicos e Zolpidem produzem confiável aumento no sono em pacientes que sofrem de insônia crônica. A duração limitada dos tratamentos não permite conclusões para insônia crônica, porque a insônia crônica continua recorrendo e os estudos não foram direcionados a um tempo longo de acompanhamento. Também não foi avaliado o bem estar nem as funções diárias.

Holbrook 2000²⁸

A revisão foi feita para avaliar os riscos e benefícios associados com o uso dos Benzodiazepínicos para tratamento da insônia em adultos. Os revisores identificaram ensaios clínicos randomizados que comparavam Benzodiazepínicos com placebo ou outro tratamento ativo.

Smith 2002²⁹

O objetivo desta revisão foi avaliar o tratamento farmacoterápico em relação à terapia comportamental

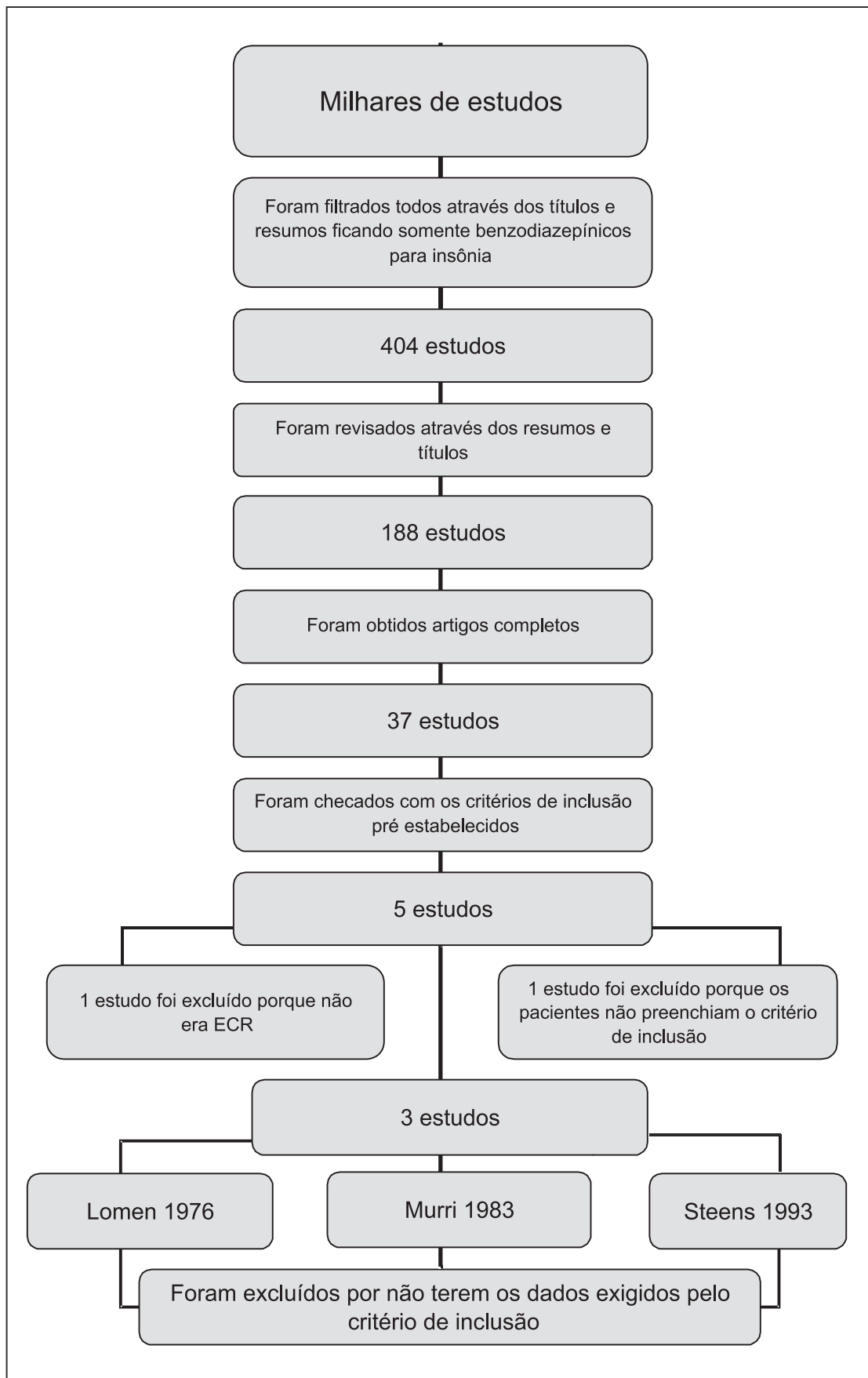


Figura 5. Métodos – Identificação e seleção dos estudos. ECR: Ensaio Clínico Randomizado.

cognitiva. A evidência vinda da metanálise sugere que a terapia comportamental cognitiva é tão efetiva quanto tratamento farmacoterápico durante curto espaço de tempo no tratamento da insônia primária. Qual a modalidade escolhida depende da preferência pessoal levando em consideração possíveis problemas adversos dos tratamentos farmacoterápicos. Não é possível estabelecer o mais eficaz e seguro para o tratamento da insônia crônica durante um tempo prolongado.

CONCLUSÃO DOS REVISORES

Implicação para prática

Apesar de uma pesquisa minuciosa para relatar evidência na eficácia e segurança dos Benzodiazepínicos para tratamento da insônia em pacientes em cuidado paliativo elas não foram encontradas evidências.

Isto deve ser interpretado como: “não há evidência de efeito” e não “evidência de não efeito”. Portanto, esta revisão não pode oferecer um guia para a prática baseada em evidência.

Implicações para pesquisa

São necessários ensaios clínicos de qualidade com: grande número de participantes; doença incurável progressiva; queixa explícita de insônia; duração suficiente; mensuração de todos os resultados relevantes, para que seja incluído nesta revisão e ser providenciado um guia para a prática

METADISCUSSÃO

Qual a opção do médico? Certamente ele utiliza muito os benzodiazepínicos para tratar a insônia dos pacientes com doença crônica ou em cuidados paliativos. Mas o faz baseado em suposta ação da droga sobre este grupo de pacientes e porque ela funciona para pacientes com insônia crônica e que não estão neste grupo aqui estudado. A dúvida científica, justa, é se as inferências farmacológicas e validade (externa) a um grupo diferente daquele que originalmente permitiu reconhecer o efeito do medicamento deve ser tomada como verdade. A ciência não o permite. Estes pacientes são diferentes por apresentarem uma doença crônica ou que os levará

à morte? Não são diferentes porque já estão se encaminhando para a morte? Sem falar de quem os trata, como os trata e onde são tratados.

A solução é verificar o efeito destes medicamentos entre estes pacientes. E seria possível chegarmos a indubitável e permanente conclusão? Possível, mas pouco provável. O homem muda em suas condições naturais, sociais, nutricionais, constitucionais, sanitárias, sociais, e tantas outras. E esta incerteza quanto ao conhecimento é dada pela própria ciência.

O estudo conclui que não há como se recomendar qualquer intervenção para a insônia destes pacientes “terminais” que seja indiscutivelmente qualificada, segundo os exatos mesmos princípios que defendemos em nossa atividade científica. Este tipo de conclusão somente nos diz que os estudos clínicos realizados apresentam alta chance de terem produzido aquele resultado por uma razão diferente daquela que ele considerou, no caso, o uso de uma medicação. E para critérios rigorosos de tomada de decisão, não puderam sequer ser analisados.

Resultados negativos como este suscitam um “*pathos*” típico, seguido de várias construções. A medicação não tem efeito? O estudo somente pode dizer que não se é possível saber se o efeito observado foi pela medicação; logo, é possível que tenha efeito, mas não foi possível demonstrá-lo. Mas corremos o risco que não tenha efeito, e que o resultado foi por outro motivo. É tão somente isso.

As exigências a que estamos submetidos, impostas pelo paradigma da ciência normal². O assunto, humano como não poderia deixar de ser, remete-nos à milenar ponderação do que representa o *pathos* (emoção: persuasão emocional), *ethos* (credibilidade: persuasão pessoal) e *logos* (razão: persuasão intelectual) em nossas tomadas de decisões e influências sobre o ser humano, cuja reflexão tomou corpo investigativo também no direito, pois a prática baseada em evidências impõe o convencimento e não a sedução³⁰.

Os praticantes e defensores da medicina baseada em evidências assumem postura anti-dogmática (exceto pelo que possa parecer aos olhos dos pensadores o pa-

radigma da ciência), mas os usuários das intervenções também a percebem como dogmatizante. Está instituída então a guerra filosófica nietzscheana, que vai desde o incômodo com a mediocridade à expertise condicionada aos interesses do Estado ou grupos específicos, que derivam vantagens substanciais do cenário indefinido das ações humanas. As diferenças de perspectivas (e podem ser muitas) ante o impacto dos enunciados conduz o interlocutor a reativamente não cruzar olhares que desvelem suas “crenças”, suas fragilidades e seus “acusadores” a quem, por nada mais que isso e um falso vazio que lhe assusta, não tem apreço. Temor a um fantasioso niilismo, motivado pela recusa *a priori* de se expor aos argumentos.

A esse “impasse” não epistêmico, pois de fato os atores (proponentes da medicina baseada em evidência e seus opositores sistemáticos) não se debruçaram sobre o *logos* implícito nos enunciados de ambas as partes; a esse mal estar deflagrado por duas verdades discutíveis, seria mais apropriado utilizar as palavras do filósofo, guardando-se as devidas distâncias entre os temas a que se referem e ao mesmo tempo reconhecendo que pode não haver diferença: “A falsidade de um juízo não é para nós nenhuma objeção contra esse juízo; é nisso, talvez, que nossa língua nova, soa mais estrangeira. A pergunta é até que ponto é propiciador da vida, conservador da vida, conservador da espécie, talvez mesmo aprimorador da espécie; e estamos inclinados por princípio a afirmar que o mais falso dos juízos (entre os quais estão os juízos sintéticos *a priori*), são para nós os mais indispensáveis, que sem um deixar-valer as ficções lógicas, sem um medir a realidade pelo mundo puramente inventado do incondicionado, do igual-a-si-mesmo, sem uma constante falsificação do mundo pelo número, o homem não poderia viver – que renunciar a juízos falsos seria uma renúncia a viver, uma negação da vida”³¹.

De um lado o cientista ingênuo buscando expor o que seria a verdade e o real através do pressuposto científico, buscando métodos que procuram afastar, no caso da ciência clínica, todos os ruídos promovidos pela atuação humana, como se a razão fosse possível em cristalina pureza, desprovida de historicidade e construção,

e ainda consumasse a tarefa de controlar todas as variáveis intercorrentes na relação entre seres humanos, suas representações e a forma como reage frente à natureza, morte, doença, e intervenções³².

A solução dentro da própria ciência existe, e a fantasia do cientista continua como é próprio da ciência normal, a aprimorar o método destinado a incorporar variáveis bem além daquela do efeito placebo (que envolve a droga), para pensar na interação entre os pesquisadores e seus alvos de intervenção, como pode ser visto na reflexão sobre metanálise de ensaios clínicos com reduzido número de participantes³³.

REFERÊNCIAS

- Hirst A, Sloan R. Benzodiazepines and related drugs for insomnia in palliative care (Cochrane Review). *Cochrane Database Sys Rev* 2002;4: CD003346. doi: 10.1002/14651858. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858>
- Kuhn T. *A Estrutura das Revoluções Científicas*. 4a. Edição. São Paulo: Editora Perspectiva, 1970, 288p.
- Matos FC. *Nietzsche e o primado da prática: um espírito livre em guerra contra o dogmatismo* (Tese de Doutorado). São Paulo: Universidade de São Paulo-USP, 2007, 270p.
- Fernandez BPM. *O devir das ciências: isenção ou inserção dos valores humanos. Por uma ciência econômica ética, social e ecologicamente comprometida* (Tese de Doutorado). Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2004, 254p.
- Nietzsche F. *O Anticristo*. Lisboa: Guimarães Editores, 1978, 136p
- Nietzsche F. Assim falou Zaratustra: uma obra para todos e ninguém. In: Lebrun G. *Os Pensadores*. São Paulo: Abril Cultural, 1978, p.227-65.
- Rocha SPV. O relativismo como niilismo, ou os sem teto da metafísica. *Rev Trag* 2008;2:161-9.
- Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Medicina Baseada em Evidências: Prática e ensino*. 2ª ed. Porto Alegre: Ed. Artmed, 2003, 270p.
- Alderson P, Green S, Higgins JPT (Eds). *Cochrane Reviewers Handbook* 4.2.2 [updated March 2004]. In: *The Cochrane library*, Issue 1. Chichester: John Wiley & Sons Ltda, 2004, 241p.
- Alderson P, Green S, editors. *Cochrane Collaboration open learning material for reviewers* 1.1. In: *The Cochrane Collaboration*. Chichester: John Wiley & Sons Ltda, 2002, 196p.
- Curso virtual de revisão sistemática e metanálise – Laboratório de ensino a distância (endereço na Internet). São Paulo: Centro Cochrane do Brasil / UNIFESP (atualizado em: 10/2010; acessado em: 10/2010). Disponível em: www.centrocochranedobrasil.org
- Egger M, Zellweger-Zähner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet* 1997;350:326-9.

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02419-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02419-7)

13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD000486. Atualizado em: *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD000486.
14. Lister-Sharp D, McDonagh MS, Khan KS, Kleijnen J. A rapid and systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of the taxanes used in the treatment of advanced breast and ovarian cancer. *Health Technol Assess* 2000;4:1-113.
15. Medeiros LR, Stein A. Níveis de evidência e graus de recomendação da Medicina baseada em evidências. *AMRIGS* 2002;46:43-6.
16. Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, et al. Oxford Centre for evidence-based medicine levels of evidence grades of recommendation (endereço na internet). Londres: CEBM – Centre for Evidence Based Medicine (atualizado em: 03/2009; acessado em: 10/2010). Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
17. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
18. Grahame-Smith D. Evidence based medicine: Socratic dissent. *BMJ* 1995;310:1126-7.
19. Abbagnano N. *Dicionário de Filosofia*. 5a. edição. São Paulo: Martins Fontes, 2007, 1210p.
20. Bruera E, Fainsinger RL, Schoeller T, Ripamonti C. Rapid discontinuation of hypnotics in terminal cancer patients: a prospective study. *Ann Oncol* 1996;7:855-6.
21. UK Committee on Safety of Medicine. Benzodiazepines, dependence and withdrawal symptoms (Endereço na Internet). UK Government Bulletin to Prescribing Doctors. *Cur Prob* 1988;21:1-2. Disponível em: <http://www.benzo.org.uk/commit.htm>
22. World Health Organization Biennial Report of the Director-General to the World Health Assembly and to the United Nations. Geneva: WHO: Press, 1992, 195p.
23. Jacobs DM. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products EMEA. 3a. ed., London: Informa Health Carre, 2006, 4370p.
24. DSM IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (endereço na Internet). PsiqWeb (atualizado em: 10/2010; acessado em: 10/2010). Disponível em: <http://virtualpsy.locaweb.com.br/dsm.php>
25. American Academy of Sleep Medicine - AASM. The International Classification of Sleep Disorders - Diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester: AASM, 2005, 296p.
26. CID 10 – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde (endereço na Internet). Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português – CBCD (atualizado em: 10/2010; acessado em: 10/2010). Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.htm>
27. Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, Dew MA, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *JAMA* 1997;278:2170-7. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.278.24.2170>
28. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. The diagnosis and management of insomnia in clinical practice: a practical evidence-based approach. *CMAJ* 2000;162:216-20.
29. Smith MT, Perlis ML, Park A, Smith MS, Pennington J, Giles DE, et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry* 2002;159:5-11. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.159.1.5>
30. Hora GB. A impossibilidade de separação entre convencimento e sedução como nova perspectiva para o tema da segurança no direito (endereço na internet). Florianópolis: Conselho Nacional de Pesquisa e Pós-Graduação em Direito. (atualizado em: 10/2010; acessado em: 10/2010). Disponível em: http://www.conpedi.org.br/manaus/arquivos/anais/bh/graziela_bacchi_hora.pdf
31. Nietzsche F. Para além de bem e de mal. Os pensadores. São Paulo: Abril Cultural, 1978, p.270.
32. Chauí M. Merleau-Ponty: a obra fecunda. A filosofia como interrogação interminável. *CULT - Revista Brasileira de Cultura, Dossiê: Merleau-Ponty*. São Paulo: Ed. Bregantini, Ano 11, Nº123, 2008, p.45.
33. Flather MD, Farkouh ME, Pope JM, Yusuf S. Control Clin Trials 1997;18:568-79. [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-2456\(97\)00024-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-2456(97)00024-X)