

# Guidelines ou blindlines? Da evidência à clarividência

## Guidelines or blindlines? Evidence or clairvoyance

Rev Port Imunoalergologia 2007; 15 (3): 213-225

José Pinto Mendes

Imunoalergologista

### RESUMO

O autor faz uma análise elogiosa dos objectivos propostos pelo Movimento da Medicina Baseada na Evidência, detendo-se, contudo, de forma crítica, em alguns aspectos da sua metodologia, nomeadamente na técnica meta-analítica. Mas manifesta, sobretudo, a sua preocupação quanto à qualidade dos ensaios clínicos com medicamentos a que recorre, tomando como exemplo uma meta-análise sobre a eficácia da associação agonista beta-2 de longo tempo de actuação/corticosteróide, por via inalatória. Exprime, por outro lado, preocupação com a arrogância expressa por alguns divulgadores daquela metodologia quando atribuem às suas conclusões um rigor científico inapelável. Pior um pouco se as conclusões das meta-análises se transformarem em normas, nomeadamente através da construção de *guidelines* que, a serem utilizadas para impor critérios administrativos à prescrição médica, farão um curto-circuito à decisão clínica, deixando de haver uma relação médico-doente, substituída pela de instituição-utente. Manifesta a esperança de que o bom senso permita ultrapassar a tendência actual do pronto-a-vestir na decisão médica.

### ABSTRACT

Although praising in general the objectives of the Evidence-Based Medicine, in this review the author critically points out some methodological draw-backs, namely regarding meta-analysis methodologies. A special concern is stressed by the author regarding clinical studies and meta-analyses performed with the drugs that he uses in daily practice, taking as example meta-analyses on the efficacy of combination therapy (inhaled steroids + long-acting beta-2 agonists). On the other hand, the author expresses his concern also with the arrogance of some of the supporters of meta-analysis techniques when they consider their conclusions as scientifically unquestionable. And this could be even worse if these conclusions were to be translated into guidelines, used to impose administrative criteria to medical judgement, replacing patient-doctor relationships for patient-institution relationships. The author manifests his hope that good-sense will prevail over easy and ready-to-use solutions in the medical decision process.

*Uma racionalidade médica organizada em torno de um carácter cientifista, com o objectivo de parametrizar a prática clínica, mantendo a doença como entidade nosográfica, tal como a caracterizada pelos manuais taxonómicos, como objecto de diagnóstico e intervenção em detrimento da valorização da saúde humana e da sua hipercomplexidade.*

Edgar Morin<sup>1</sup>

**A**ssustador! Todos os dias novidades, nas revistas, nos congressos, na internet! Absurdo pensar-se numa actualização permanente! O que vale é haver uns bem intencionados *state of the art*, por vezes mais do que um no mesmo número de revista.

É certo que, aqui, os critérios de selecção de artigos são subjectivos, quando não suspeitos. E todos nós, os que temos experiência na preparação de revisões orais ou escritas, estamos conscientes dos preconceitos, dos gostos pessoais que inevitavelmente condicionam as nossas opções. E se estivéssemos envolvidos com certos interesses ou *lobbies*, poderíamos pecar, ainda mais, por falta de isenção, ainda que subconscientemente.

De qualquer modo, cientes destas limitações, até seríamos capazes de organizar no computador um arquivo com as pistas das últimas novidades assim compiladas para, a partir daí, construirmos a nossa própria síntese.

Mas isto dá muito trabalho! E, sobretudo, exige de nós um incómodo e inconveniente espírito crítico que separe o trigo do joio, que acaba por nos levar a uma opinião própria, tão mal aceite nestes tempos de uma cultura acrítica, de imediatismos, de pronto-a-vestir. Não valerá o esforço estar-se a construir algo quando, ali ao lado, temos todas as soluções.

É que o reflectir, o escolher e o rejeitar são actividades extenuantes, tiram-nos o sono, conduzem-nos à insegurança de convicções, atribuem-nos responsabilidades incómodas e até perigosas! Não nos sai da cabeça a máxima de que quanto mais se sabe mais se sabe que nada se sabe. Que inquietação não se terem certezas!

É muito melhor haver linhas de orientação inequívocas e taxativas que nos irão defender dos caçadores de

negligências médicas. Estaremos, assim, seguros seguindo a “boa prática” oficial.

O melhor, mesmo, será arranjar um grupo de “sábios” que nos oriente, preferencialmente de individualidades que há muito não observem doentes porque a prática médica pode baralhar os conceitos e os modelos “cientificamente correctos”. Eles farão, por nós, a digestão de tão volumosa oferta bibliográfica e, assim, a prática médica é bela, segura e fácil!

Alguém lhes terá de pagar, é certo, mas há sempre a esperança de que não falem interessados em suportar tão benemérita e desinteressada disponibilidade dos gurus que dominam os *media* das nossas especialidades.

## É EVIDENTE!

É indesmentível que não temos capacidade sequer de passar os olhos pelos milhares de artigos que, mesmo no âmbito restrito dos nossos interesses científicos, se publicam anualmente. Nem, muito menos, de os analisar com espírito crítico para excluir aqueles, porventura uma maioria, particularmente nos que avaliam efeitos de fármacos, com protocolos inconsistentes, quando não aparentemente fraudulentos.

É frustrante termos de perder tempo com prometedores artigos dos quais não passamos da 2.<sup>a</sup> ou 3.<sup>a</sup> página. Não é inútil, mas é cansativo!

Um problema que tem de ser resolvido, porque uma boa e actualizada formação científica é importante para cada acto diagnóstico ou terapêutico, neste último caso para suportar a lógica da prescrição, na sua eficácia e nas relações benefícios/efeitos colaterais e benefícios/custos. É esta a base da decisão que, a partir daqui, passa a ser moldada pela experiência individual, adaptada à idiossincrasia do doente particular.

E é de aplaudir que esta preocupação tenha sido assumida pelos mentores do movimento conhecido por Medicina Baseada na Evidência (MBE). É consequência dos progressos da epidemiologia clínica, e o termo foi aplicada pela primeira vez na *Mc Master School*, no Canadá, em

1982<sup>2</sup>. Veio a atingir a maioria nos anos 90, sobretudo através da *Cochrane Collaboration*, com sede em Oxford mas com ramificações em vários pontos do globo, de onde são emitidas análises de trabalhos publicados no âmbito da terapêutica.

Tem como preocupação “a aplicação do método científico a toda a prática médica”<sup>3</sup>, juntando dados da epidemiologia clínica, recorrendo à bioestatística e ao precioso auxiliar da informática médica.

É definida como o “uso consciencioso, explícito e judicioso da melhor evidência corrente na tomada de decisão no tratamento do doente individual. A prática da Medicina Baseada na Evidência consiste em integrar as melhores aptidões com a melhor evidência possível retirada das revisões sistemáticas”<sup>4</sup>. É que se a Medicina é vista como uma mistura de ciência e arte, trata-se aqui de reforçar o ramo ciência, o que evitará os riscos das decisões fundamentadas em intuições, informadas por limitadas casuísticas de êxito individual ou de grupo, e diminuindo a influência, sempre subjectiva, de certos vultos da Medicina ou dos formadores dos internos hospitalares (Medicina Baseada na Autoridade).

Para tal, a *Cochrane Collaboration*, por exemplo, encarrega-se de escolher a “melhor evidência” a partir de uma base de revisões sistemáticas e de um registo de ensaios controlados. A partir daqui produzem-se, mantêm-se e divulgam-se, nomeadamente em suporte informático, revisões temáticas actualizáveis em todos, ou quase todos, os campos da terapêutica. As revisões da *Cochrane Collaboration* são consideradas mais transparentes do que as restantes<sup>5,6</sup>.

E a enumeração destas metas evoluiu para fórmulas aparentemente dirigidas a moderar eventuais exageros na aplicação deste método, quando se defende a “integração da melhor evidência da investigação com a experiência clínica e os valores do doente” para que a MBE se considere “mais um guia para se pensar como as decisões clínicas devem ser tomadas do que um esquema de como são feitas”<sup>4</sup>.

Assim sendo, a experiência clínica deverá ser integradora de três elementos: estudo clínico e circunstâncias do doente, evidência da investigação e preferências dos doen-

tes<sup>7</sup>. E, muito bem, deve atender-se à “competência e capacidade de julgamento que os clínicos adquirem através da experiência e da prática” e a MBE “constrói e/ou reforça, mas nunca substitui, as capacidades clínicas, a apreciação clínica e a experiência clínica”<sup>8</sup>.

Esta visão sensata tem sido divulgada entre nós pela competência e capacidade de comunicação de Vaz Carneiro, que afirma<sup>9</sup>: “A Medicina Baseada na Evidência diminui a importância da intuição e da experiência clínica não sistematizada (assim como do raciocínio fisiopatológico) como **únicas** (o negrito é nosso) bases para a prática clínica, sublinhando a importância concomitante da análise de evidências obtidas através da investigação clínica na tomada de decisões do doente individual!”

E salienta as suas vantagens para o ensino médico porque “simplifica o processo de síntese de conhecimentos e é poderoso instrumento de ensino pré-graduado, sensibilizando os estudantes para serem mais rigorosos na avaliação da informação e saberem delimitar os conteúdos a incluir neste estudo”.

O ACP (*American College of Physicians*) *Journal Club* e o *Evidence-Based Medicine* são dois importantes meios de ensino e divulgação desta metodologia e, nomeadamente, no segundo, é clara a preocupação pedagógica em relação aos desenhos de ensaios clínicos.

Importante o repto, lançado por alguns fiéis da MBE, para que cada médico procure as suas evidências, deixando-se ajudar na pesquisa bibliográfica. Na prática, não temos dado conta de que esta atitude venha a ser promovida.

Para se encontrarem as “melhores evidências” recorre-se preferencialmente à meta-análise, um método estatístico aplicado ao conjunto dos dados de vários estudos randomizados considerados “combináveis”. Ao reunir-se, deste modo, uma casuística mais volumosa, pretende-se dar maior peso à análise estatística, reduzindo, ainda, o erro em comparação com revisões narrativas<sup>10</sup>.

As extensas meta-análises da *Cochrane Collaboration*, difíceis de ler ao pormenor como rotina, levam sempre à construção de um resumo, que pode ser a leitura mais atractiva para um atarefado clínico que encontra aqui soluções fáceis:

até à própria cabeceira do doente “o uso de uma evidência explícita torna a consulta e a avaliação da literatura relativamente simples, um processo de rotina ao serviço das equipas médicas e do médico individual. Uma página fornecendo amigavelmente um sumário pode ajudar os novos médicos com uma informação e uma avaliação crítica”<sup>11</sup>.

Cá está o passo que tudo pode desvirtuar, o reforço de uma “cultura de resumos” e a apresentação de soluções pré-cozinhadas que facilmente levam à passagem do informativo ao normativo. Mau grado as vantagens de comportamentos padronizados numa posterior avaliação de resultados, o hábito de agir por normas estritas atrai o perigo de, empurrado pela avalanche do imediatismo e da pouca capacidade de reflexão dos nossos dias, tomar lugar importante na formação médica, não estimulando uma atitude de procura das especificidades da situação individual. Se a análise crítica é ferramenta fundamental da cultura científica, não a fomentar no ensino e na prática é voltar atrás décadas na evolução da ciência médica.

Para além disso, o aceitar deixar-se “monitorizar” na prescrição terapêutica implica uma fé absoluta nas pessoas ou entidades que emitem tais “dogmas científicos”. Será que podemos aderir a esta religião?

A resposta a tal pergunta foi um dos objectivos destas linhas. Mas antes da análise crítica que vos vamos propor, marquemos os nossos próprios limites. Não desejamos ir além do caso particular da asma brônquica que tem especificidades que torna, neste campo, particularmente vulnerável a estratégia da MBE. Não temos o objectivo, por incompetência, de generalizar as nossas reflexões a outras áreas, se bem que algumas considerações poderão ter aplicação universal.

## **EVIDÊNCIA A MAIS? SIGNIFICADOS ESTATÍSTICO E BIOLÓGICO**

A arrogância de alguns sectores da MBE, mau grado a sensatez dos seus mais cotados patronos, é um mau sinal para este movimento que corre o risco de se ver ultrapassado e manietado por interesses vários.

Não é sinal de lucidez escrever-se que estamos na presença de um novo paradigma, o do suporte científico da actuação médica<sup>4</sup>. Já lá vão décadas desde a nossa passagem pelos bancos da Universidade, mas já então era paradigmática a opinião de Claude Bernard, um grande vulto do séc. XIX, teorizador do exercício médico com base científica mas que não deixava, já então, de alertar para o facto de os conceitos científicos “puros” esbarrarem com uma realidade complexa quando aplicados ao homem<sup>12</sup>.

Também é peregrina a ideia, espalhada aos quatro ventos, de ter acabado agora, com a MBE, o ensino *ex-cathedra* quando já de há muito tem valor secundário o fornecimento da informação pelo formador, ultrapassado pela literatura médica. E parece perseguirem-se fantasmas com a denúncia de que “médicos autoritários podem ver a MBE como uma ameaça, alterando a mecânica da equipa, feita de distinções hierárquicas”<sup>11</sup>.

E também há quem anuncie o fim do raciocínio fisiopatológico. A conversa é sempre a mesma: o medicamento A é o aconselhado para contrariar os mecanismos de determinada doença, mas a MBE veio revelar que não, que o mais eficaz é o B, de que não se sabe exactamente o porquê de tanto êxito relativo, mas que deve ser o escolhido.

Se partirmos do princípio de que a tal evidência foi bem construída (veremos adiante), estamos perante uma solução pragmática, mas a inesperada maior utilidade do segundo medicamento deverá ter uma explicação que será bom perceber para que as nossas atitudes terapêuticas não sejam um tiro no escuro.

Inevitavelmente, o caminhar científico da Medicina só poderá ir no sentido de se conhecerem ao pormenor os mecanismos da doença (hoje a nível da molécula, e sua genética, e da biofísica), para, entrando então em conta com a casuística, se encontrarem soluções terapêuticas “evidentes” ao nível fisiopatológico. Sem esta visão da Medicina os jovens médicos não estarão preparados para o futuro prometido.

A abolição desta perspectiva na formação médica pode, ainda, ter consequências dramáticas nas situações que fogem à regra ou se encontram nas “zonas cinzentas” da

Medicina onde não são aplicáveis as metodologias da MBE, por falta de patrocínios, por desinteresse comercial ou por oposição ética.

Finalmente, o conceito de que não há alternativas à MBE<sup>13</sup> é de uma cegueira perigosa. Certezas a mais já não as tinha Osler, no século passado<sup>14</sup>: “A boa medicina clínica deve misturar sempre a arte da incerteza com a ciência da probabilidade.”

Vale a pena uma análise mais detalhada porque importa saber a que é que se chama evidência e como é que um conceito, tão radicalmente encarado por alguns, terá hipóteses de se aplicar à complexa realidade humana. Ela é quase sempre consequência de uma complicada análise estatística, com as suas limitações e possibilidade de graves erros e, mesmo, manipulação<sup>15</sup>.

É sabido que a disciplina de estatística é tão complicada quanto ambígua, com as suas potenciais distorções na organização das amostras, na multiplicidade das metodologias aplicáveis, nos múltiplos critérios de avaliação e na rede intrincada de fórmulas de correcção dos desvios. Tudo isto a torna permeável a diversos desvios, sobretudo quando aplicada a realidades clínicas com muitas variáveis, como é o caso da asma. Ao comum dos médicos, não é fácil discernir o suficiente neste campo. Resta-lhe ter fé nos campeões da estatística.

Mas sabemos o suficiente para estarmos alertados para os vícios da expressão dos resultados em valores médios e significado estatístico (o que não será necessariamente igual a validade clínica) a partir de uma amostra já de si estreitada por critérios de inclusão no ensaio, e disso trataremos adiante. Fica de fora uma mancha muito grande de doentes, um risco para a aplicação universal das conclusões estatísticas.

A não coincidência dos significados estatístico e biológico pode começar nos critérios exigidos para a homogeneidade das amostras populacionais em estudo. Pode ter-se em consideração a idade, o sexo, a raça, o peso e a altura, etc., e não se dar conta de que tal pode nada ter a ver com os critérios biológicos de homogeneidade no que respeita ao comportamento da doença<sup>16</sup>.

No domínio da estatística, a MBE propõe-se ultrapassar os problemas dos ensaios com amostras pouco potentes com a elaboração de meta-análises, com todos os seus riscos metodológicos e mesmo erros graves<sup>17,18</sup>. Com a junção de vários ensaios clínicos consegue-se alargar a amostra e tornar possível o tratamento de hipóteses científicas não viáveis em grupos pequenos e chegar a um mais seguro significado estatístico.

Se bem que se proponha adicionar ensaios harmonizáveis, tal tarefa é habitualmente inglória se se tiver em conta o facto de raramente ser possível reunir estudos com identidade de métodos e objectivos. Este problema de incoerência interna vai ampliar um outro, quase inevitável nos ensaios clínicos, o da falta de coerência externa, de aplicação à realidade clínica.

É surge aqui um novo intruso, o meta-analista, que “dotado de profundos conhecimentos na técnica de pesquisa bibliográfica, aparece como o salvador da clínica. Não investiga, analisa as investigações; não aplica os resultados, publica verdades”<sup>17</sup>.

Para Feinstein<sup>16</sup>, a meta-análise é a alquimia estatística para o século XXI: “A ideia de tirar qualquer coisa do nada, ignorando ao mesmo tempo os princípios científicos estabelecidos, leva-nos a uma analogia imediata com a alquimia que existia antes da química científica quando procurava o ouro com a mistura de outras substâncias.” Chama-lhe, mesmo, uma “salada mista”, pelo facto de trabalhar com materiais heterogéneos, misturas mal identificadas.

Não se vê bem como o médico poderá, a partir daqui, adaptar os resultados às necessidades dos subgrupos dos seus doentes e aos casos individuais, muitos deles incluindo comorbilidades e uma original complexidade psicológica.

Para a asma brônquica, é particularmente difícil encontrar evidências. Como actuar com base em receitas universais numa síndrome que apresenta múltiplos fenótipos e distintos caminhos patogénicos, que está sujeita a um tão grande número de condicionantes e para a qual não há marcadores fiáveis de gravidade? Aqui a incerteza é a grande mais-valia para discernir as melhores soluções.

É muito mais na asma grave<sup>19</sup>, que apresenta problemas de caracterização de fronteiras e onde a evolução clínica é

influenciada pelas expectativas negativas criadas pela doença, causa de anomalias psicológicas ou do foro psiquiátrico agravadas por circunstâncias sócio-económicas e disfunções familiares<sup>19,20</sup>. Daqui à falta de adesão e à rejeição inexplicável de terapêuticas, vai um passo. O normativo encontra aqui dificuldades que não é possível ultrapassar!

Claro que a necessidade de abordagem destas importantes facetas do doente não é negada pelos técnicos da evidência meta-analítica, mas a fácil tentação, aí bem à vista, de normalizar comportamentos dos médicos com base em verdades julgadas científicas, tende a transformá-los em autómatos cumpridores de soluções universais. É um risco que, esperamos, não se concretize.

## EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS? A “PUREZA” DAS FONTES

Os fiéis da MBE partem da premissa correcta de que “a ciência é, em princípio, isenta, transparente e não serve interesses especiais”<sup>21</sup>. Isto “em princípio”, porque a realidade é que a ciência é invocada para credibilizar muitas práticas pseudo-científicas, pouco transparentes.

Será que tais distorções são levadas em conta, e evitadas, na elaboração das “evidências” meta-analíticas? Será verdade que as “evidências” significam provas científicas, como é pomposamente afirmado em meio de grande divulgação<sup>22</sup>?

Começemos pela questão levantada por Storms: “Ensaaios clínicos são aqueles os seus doentes?”<sup>23</sup>. Claro que não, os doentes asmáticos escolhidos para estes estudos pouco têm a ver com os da clínica quotidiana<sup>23-26</sup>:

- são excluídos os fumadores, os mais velhos, os com intercorrências, os que não podem suspender medicações prévias;
- ficam de fora os mais graves (os mais importantes para nós), nem sempre por motivos claros, mas basta, para tal, as exigências de uma faixa estreita e alta do valor do VEMS à partida (habitualmente entre 60 e 80% do teórico) e de um teste de broncodilatação

positivo, quando este último critério só poderá ser atingido por uns 10% de asmáticos<sup>26</sup>;

- os objectivos perseguidos pelo ensaio nem sempre são os mesmos da clínica;
- a população que frequenta o hospital (a habitualmente seleccionada) tem um perfil muito diferente da de outras situações, nomeadamente a da clínica geral;
- a adesão à terapêutica pelos doentes é maior nas populações em estudo, habitualmente escolhidas com um perfil de boa colaboração, mais motivadas;
- os próprios médicos monitorizam melhor a evolução da doença e o efeito da medicação.

Segundo o cálculo de Storms<sup>23</sup>, o perfil da subpopulação escolhida para ensaios clínicos cobre uma faixa não superior a 15% dos asmáticos. Se for verdade a avaliação de Cockcroft sobre a frequência dos testes de broncodilatação positivos<sup>26</sup>, será muito mais estreita...!

A selecção dos doentes é, assim, o grande ponto negro dos ensaios com medicamentos. Para além das limitações assinaladas, a escolha do grupo final de seleccionados obedece a um processo de emagrecimento da amostra inicial para um número muito menor do que os que entram no *run-in* e do significativamente mais baixo dos que são randomizados para o ensaio<sup>24</sup>. Alguém já encontrou justificação pormenorizada dos critérios de exclusão da maioria dos seleccionados?

Pior, ainda, se não são incluídos no tratamento estatístico os doentes que abandonaram o ensaio por má tolerância do medicamento, o que não é tão raro como isso. E já alguma vez se viu dar importância detalhada aos doentes que não responderam, ou responderam mal, à terapêutica ensaiada?

Outro problema não ultrapassado é o do tempo curto de execução de estudos de fármacos destinados a terapêuticas preventivas prolongadas – os benefícios encontrados em semanas podem ser diferentes (para mais ou para menos) dos requeridos para um tempo longo, e os efeitos colaterais podem não ter tido tempo de se manifestar.

P. Barnes<sup>24</sup> propõe um modelo de trabalho, mais próximo da situação real, onde o doente é o seu próprio controlo. Num estudo que seguiu este critério chega mesmo a sugerir a ineficácia de um conhecido anti-asmático, anteriormente consagrado por estudos randomizados e controlados.

Tudo isto fragiliza o mito do valor absoluto de estudos só por serem duplamente cegos e randomizados. Afirmção que não pretende contrariar a validade do método. Há que purificá-lo para o tornar credível! É que, sabia o leitor (no mínimo, desconfiava!), que em ensaios com aquele desenho os patrocinados pela indústria farmacêutica têm muito mais probabilidades de vir a dar resultados positivos, e que os com resultados negativos têm grandes probabilidades de não virem a ser publicados?

Foi esta a esperada conclusão de um estudo de Bekelman<sup>27</sup>, que coligiu mais de 1600 artigos publicados em 20 anos, partilhada por outros trabalhos<sup>28,29</sup>. Os resultados positivos têm 3 a 9 vezes maiores probabilidades de publicação e, quando publicados, os que apresentam resultados negativos demoram o dobro do tempo a vir à luz do dia<sup>30-34</sup>.

Stelfox<sup>35</sup> avaliou 70 artigos sobre o efeito terapêutico dos bloqueadores dos canais de cálcio: 96% dos que apresentavam resultados positivos tinham patrocínio financeiro da indústria, mas esta só apoiava 60% dos que apresentam resultados neutros, e apenas 37% dos que levavam a resultados decepcionantes.

Mas há outros *lobbies* ligados a pessoas, países ou grupos de países, vinculados ou não a perspectivas de poder económico ou académico-científico, que condicionam fortemente o protagonismo em reuniões internacionais e na imprensa escrita. Que volume de investigação, porventura importante, não fica na sombra?

E as meta-análises da MBE serão suficientemente rigorosas para ultrapassar estas dificuldades? Fizemos um teste consultando o material da *Cochrane Collaboration* para sabermos as “evidências” sobre a associação inalada agonistas beta-2 de longo tempo de actuação/corticóides<sup>36</sup>.

Deparamos com um impressionante trabalho com 319 páginas, onde tudo parece passado a pente fino. Não se

deixam de citar os eventuais conflitos de interesses, não significativos, dos meta-analistas, e há a garantia de que pelo menos um é médico. A apresentação dos dados é transparente, deixando a nu, deliberadamente, algumas inconsistências.

Mas é uma verdadeira “salada-mista” de protocolos com desenhos diferentes, misturando indistintamente salmeterol e formoterol, são muito variáveis, de um estudo para o outro, os critérios de selecção de doentes, existem diferentes lógicas de avaliação, e nem sempre são indicados os abandonos dos protocolos ou os seus motivos.

Havia diferenças de doses entre os diversos ensaios, eram diversificados os aparelhos de inalação, muito variáveis os critérios de inclusão e não constante o tempo de estudo, havendo, contudo, um limite inferior de duração.

Mas não há problemas! Há fórmulas para corrigir todos os desvios e heterogeneidades e para análise dos subgrupos de acordo com as diferentes variáveis. Contabilizámos mais de cinco dezenas de operações estatísticas para se chegar a uma evidência. Claro que não temos a veleidade de condenar, pura e simplesmente, tão complexas manobras matemáticas. Mas permitam-nos que exprimamos o cepticismo em relação à transposição para a prática clínica de conclusões obtidas deste modo.

O rigor anunciado espelha-se no facto de, das 594 citações identificadas, apenas 49 terem critérios científicos mínimos, e de, numa malha mais apertada, apenas 26 ensaios clínicos terem sido escolhidos. Curiosamente, 24 eram suportados por empresas produtoras dos medicamentos em estudo (um deles não indicava patrocínio e um outro era pago por instituição de benemerência). Provavelmente, não haveria por onde escolher, mas é uma enorme limitação, como demonstrámos.

Mas é de lamentar não haver a coragem de rejeitar situações de menor transparência na selecção de doentes que a própria meta-análise reconhece. É que nos trabalhos escolhidos nunca estão clarificados os critérios de estreitamento da amostra, do vasto leque inicial de seleccionados ao número conveniente de randomizados. E apenas em 55% dos ensaios são referidas as percentagens que

passaram do *run-in* para a randomização. Exactamente por se tratar de trabalhos patrocinados, as exigências deveriam ser maiores, porque este pormenor, aparentemente desprezível, pode ser a causa de enormes desvios.

Esta limitação é assumida no próprio documento, mas as consequências não vão além de uma piedosa recomendação da necessidade, no futuro, de “uma clara identificação da percentagem (e das razões) da não elegibilidade de doentes inicialmente escolhidos e incluídos no período de *run-in*” (pág. 23).

Mas nada disto aparece no resumo, que se limita a anunciar a eficácia absoluta da associação analisada (em que também acreditamos, enquanto não nos provarem o contrário). E o resumo será, naturalmente, a parte mais lida e a única divulgada pelos interessados. É a “melhor evidência possível”<sup>4</sup>, mas sobre ela não se podem fazer actos de fé.

## **GUIDELINES OU BLINDLINES? A DOENÇA OU O DOENTE?**

Sejam quais forem as voltas que se derem, o rio da MBE acabará por desaguar no oceano da tentação normativa que, muitas vezes, conduz à elaboração de *guidelines*. O próprio Professor Vaz Carneiro diz-se empenhado na construção de duas redes destes trabalhos de consenso<sup>21</sup>. E isto porque vêm mesmo a jeito para o caldo de cultura actual, onde, como já referimos, nada convida à reflexão, mas antes ao condicionamento e à uniformização de comportamentos.

Claro que na sua redacção, que apresenta aspectos relevantes de análise e actualização de conceitos e gestos diagnósticos e terapêuticos, nenhuma *guidelines* pretendem ir além das recomendações. Mas a prática ensina o contrário! Veja-se o projecto GINA (*Global Initiative for Asthma*)<sup>37</sup>, concebido para a asma brônquica, que se pretendia que fosse aplicado como norma pelos clínicos gerais através do alerta dos semáforos e das célebres escadarias dos graus de gravidade, que, por terem sido construídas de forma aleatória, não têm qualquer credibilidade,

muito menos para efeitos de investigação. *Guidelines* que nos deveriam apenas aconselhar, transformavam-se em *blindlines* para uso acrítico.

E a intenção normativa fica bem clara com as confissões de desilusão por o seu uso não ter alterado o panorama clínico nas suas áreas de influência, supostamente por não se aplicarem com rigor<sup>20,38,39</sup>.

O que se passa é que, muito justamente, nem médicos nem doentes apreciam tal modalidade de abordagem clínica. Os primeiros podem ter limitações próprias na sua execução (dificuldade em quebrar rotinas, falta de eficácia, de conhecimentos ou de familiaridade com a metodologia), mas muitas vezes não aderem por falta de credibilidade no método ou nos seus autores, por julgarem complexas as propostas, porque não querem perder a sua autonomia ou, ainda, porque lhes falta condições (tempo de consulta, quadro de pessoal, etc.).

Para o doente, este tipo de prática não vem ao encontro das suas preocupações perante a doença<sup>20</sup>, que se centram no seu bem-estar e estilo de vida. Para ele, um médico ligado ao computador, comandado por normas universais, está a aplicar soluções em que não confia porque a sua situação julga-a única.

É certamente única, pelo menos no asmático, atravessado por tantas circunstâncias exteriores, mas também psicológicas, como consequência da redução das suas capacidades físicas, sociais, sexuais, de recreio ou profissionais. Ele quer uma resposta à sua ansiedade, enquanto espera o próximo ataque, muitas vezes condicionada por circunstâncias económico-sociais ou disfunções familiares. Esta visão integrada da doença e do doente não tem códigos de abordagem.

A prática normativa, quando quantificada, terá de ter em conta uma dificuldade frequente no asmático, que pode alterar a colheita de informações para avaliar o grau e a frequência dos sintomas. Trata-se da alexitimia<sup>40</sup>, uma palavra de origem grega que significa “falta de palavras para exprimir os sentimentos próprios”, um traço psicológico que torna o doente incapaz de perceber e exprimir as suas próprias emoções e sensações corporais, o que leva à diminui-

ção da auto-percepção dos sintomas e consequente subvalorização da influência das medicações instituídas.

Tal conjuntura exige abordagem diferenciada e muito tempo de atenção ao doente que facilmente se divorcia (ainda que manifeste o contrário) da tutela do médico, num caminho de sucessivas frustrações que levam à auto-medicação. O doente e o seu clínico enganam-se mutuamente!

Não é para ninguém novidade que o papel do médico vai muito para além dos aspectos técnicos do diagnóstico e da terapêutica. Por isso, irá perder a confiança do doente quando passar grande parte da consulta a aferir dados programados e a olhar para o computador. Naturalmente que isto poderá ser necessário, mas ele apenas contabiliza o tempo em que o seu clínico, olhando-o de frente, constrói uma empatia que lhe permite actuar com autoridade, sim, mas com a cumplicidade que faz dele um companheiro de viagem. O tempo de consulta é escasso! Há que fazer opções!

Se as normas terapêuticas pusessem em causa estes aspectos relacionais, nunca seriam de mais as vozes dos críticos. Mas estes também colocam objecções importantes ao modo como são elaboradas as *guidelines*<sup>41</sup>. Uma delas é a demasiada importância atribuída aos *State of the Art*, com a sua subjectividade, e outra a inevitabilidade de se procurarem consensos, o que lhes confere pouco rigor científico.

Mas este equilíbrio de opiniões também é contestado devido à oportuna distribuição dos *leaders* de opinião pelos diferentes subgrupos. A opinião destes grandes vultos académicos, por vezes com escasso empenhamento clínico, acaba por se sobrepor às dos clínicos mais ligados aos doentes. Para além disto, julgamos, no campo da asma, nunca ter sido cumprida a promessa da aferição da validade dos consensos junto das populações-alvo<sup>21,40</sup>.

Outra reticência aponta para os conflitos de interesses dos seus redactores. Choudry<sup>42</sup> faz uma análise das *guidelines* europeias e americanas publicadas entre 1991 e 1999, tendo em conta os 20 medicamentos mais prescritos no Canadá, com exclusão das medicações sintomáticas.

Verifica que 87% dos redactores tinham uma qualquer relação com as empresas farmacêuticas que os produziam,

53% haviam recebido honorários por trabalhos por elas encomendados e 64% como palestrantes; 58% tinham sido seus empregados ou consultores. Em algumas *guidelines*, 100% dos autores tinham alguma relação com a indústria.

Contudo, apenas 7% dos autores acreditavam que tal relação tivesse interferido nas suas decisões, mas 19% pensavam que outros co-autores teriam sido influenciados. Sinceramente, não acreditamos que este factor tenha influência decisiva de forma consciente. Mas o subconsciente pode induzir uma atitude de equilíbrio, muito pouco científica, para agradar aos patrocinadores que, para o GINA, são praticamente todos os grupos importantes da indústria farmacêutica vocacionados para a terapêutica da asma. Em vez de soluções cientificamente correctas, encontram-se as politicamente correctas, para, pelo menos, não desagradar a ninguém.

Não será por acaso que vai ganhando corpo a oposição a esta mentalidade normativa, com a adesão de alguns influentes mestres de opinião que clamam para uma mudança de sentido do vento<sup>24,39, 43-45</sup>. Estará a direcção dos cataventos a mudar?

Parece que sim, que algo se alterou, e isso reflecte-se na reformulação de 2006 do projecto GINA<sup>46</sup>. Para além do habitual cuidado na síntese dos conhecimentos actuais sobre epidemiologia, etiopatogenia, diagnóstico e terapêutica da asma e, ainda, nas propostas de ensino de doentes e profissionais de saúde, muda, finalmente, a aplicação prática destes conhecimentos.

A mudança de paradigma consiste em substituir, para efeitos terapêuticos, a avaliação dos graus de gravidade, sem qualquer suporte científico e de uma grande rigidez, pela noção de controlo da doença.

Deste modo, tudo é mais simples e flexível, adaptável à realidade individual, e deixa-se de aplicar aos doentes ficheiros estanques de medicação. É que também a terapêutica passou a não ser predeterminada, para se fornecer esquemas globais, estratégias, para o controlo a longo prazo e para a abordagem das exacerbações. Há longos anos que defendemos esta orientação que dá asas à construção de uma experiência pessoal e à aplicação da inteligência prática e da criatividade do médico.

Esta nova perspectiva aproxima-se muito dos esforços que levaram à elaboração do ACT (*Asthma Contro Test*)<sup>47</sup>, acabando com as claras incompatibilidades até aqui existentes entre os dois tipos de recomendações. É um passo positivo cujos resultados há que avaliar no terreno.

Assinale-se, ainda, a inclusão, pela primeira vez, de capítulos dedicados à fundamental aliança médico/doente (e/ou família) e à abordagem da asma de difícil tratamento.

## RELAÇÃO MÉDICO-DOENTE OU INSTITUIÇÃO-UTENTE?

Estamos agora mais confiantes no bom senso que a experiência dita. E esperamos que a lição a tirar seja a de se criarem exigências para que a formação científica do médico passe pela construção de um espírito crítico que seja capaz de descobrir em cada doente as suas complexidades.

E, há que dizê-lo, é a hora de deixar de maltratar a intuição. Não para que venha a constituir o guia principal mas para que possa dar a ajuda que falta em difíceis encruzilhadas. Ela pode englobar vectores que a experiência construiu e qualidades próprias de percepção de caminhos fisiopatológicos peculiares.

A sobrevivência do médico como tal pode também estar em causa quando uma estratégia normativa for levada ao extremo para apoiar a legítima e tão desejada poupança dos dinheiros públicos. É essa a porta que se abre quando se admite que a MBE poderá vir a ser a base da “constituição de sistemas de gestão que incluem dados clínicos e financeiros”<sup>9</sup>.

Quando dados supostamente cientificamente correctos passarem a servir de base aos gestores da saúde para aplicar as suas políticas normativas cegas (que se sabe trazerem poupanças a curto prazo), estar-se-á a fazer um curto-circuito e a minorar a capacidade médica de discernimento, de modo a que a relação médico-doente passe a ser substituída pela ligação instituição-utente.

Os sinais estão presentes por todo o lado, e a presença do computador nos gabinetes dos clínicos gerais, com

tantas vantagens para eles e para a gestão da Saúde, poderá vir a ter funções bem mais amplas!

Numa publicação de 1995, Grahame-Smith<sup>48</sup> apresenta-nos um curioso jogo de um presumível diálogo entre o filósofo grego Sócrates e um aluno, o *Enthusiasticus Meta-analyticus*. Usando o seu método de diálogo (ironia socrática), o filósofo vai levar, de argumento em argumento, o presunçoso aluno à confissão humilhante da sua ignorância e a chegar à opinião do Mestre, afirmando: “O problema é particularmente agudo porque a causa da medicina baseada na evidência tem vindo a ser apoderada pelas entidades que controlam a prática médica.”

Mas deixemo-vos, mais uma vez, com a lucidez de Edgar Morin<sup>1</sup>, que já em 1990 colocava o dedo na ferida:

*Parecemos aproximar-nos de uma revolução temível na história do saber, na qual este, deixando de ser pensado, meditado, reflectido, discutido por seres humanos, integrado na investigação individual de conhecimentos e de sabedoria, se destina cada vez mais a ser acumulado nos bancos de dados, depois computado por instâncias manipuladoras, em primeiro lugar pelo Estado.*

## DA EVIDÊNCIA À CLARIVIDÊNCIA

Por certo que alguns dos leitores nos estarão a rotular de Velho do Restelo, voltado para o passado, fechado às novas formas de encarar a prática médica. Antes pelo contrário, a nossa posição é a de pensar o futuro!

Ninguém nos poderá acusar de retirar importância à base científica que deve sustentar a actividade clínica. O nosso passado, e o que aqui exprimimos, dizem precisamente o contrário. Também não pretendemos menosprezar os que trabalham na implementação da MBE nem os *guideline-makers*, mas a análise crítica das suas metodologias impõe-se para que possamos lançar o alerta para as perversões que o entusiasmo excessivo de alguns promove e que as tendências culturais actuais tendem a consagrar.

Não queremos que nos interpretem como adeptos de um anunciado total relativismo das conquistas da ciência.

Não aceitamos, como alguns intelectuais que se julgam muito modernos, que o homem de ciência possa ser comparado a Sísifo do velho mito grego, que Albert Camus tão brilhantemente descreveu como símbolo da sua visão da condição humana, que repetidamente transporta a pesadíssima pedra até ao alto da montanha, num esforço inútil, porque ela acaba sempre por rolar para o sopé.

Mas poderia, se tivesse espaço e engenho, desenvolver a discussão em volta da verdade científica, discorrer sobre o que dela pensam Popper, Morin, Kuhn, Lakatos, Feyerabend e outros. Poderia reflectir sobre os fundamentos da ciência e as suas limitações, sobre os seus problemas de objectividade e as dificuldades da sua auto-avaliação; poderia desenvolver os conceitos de selecção natural das teorias científicas ou de “biodegradação” da ciência ou a presumível escadaria da sucessão de paradigmas transitórios, etc., etc., etc.

Se sobre tudo isto tivesse talento para ocupar o tempo do leitor, apenas pretenderia chamar a atenção para a necessidade da mais radical humildade perante o futuro de cada “verdade” científica aplicada ao homem, e isso não tem acontecido com alguns cultores da MBE que não se dão conta das limitações do seu próprio método.

O cientismo é contra-natura porque sacraliza a ciência, transformando-a numa religião. Aceitemos como verdade, eventualmente transitória, aquilo que ela nos concede hoje, transpondo-a para a prática sem nunca perder o espírito crítico que é indispensável para se ir renovando a estrutura científica de que o clínico não pode prescindir.

O que constrói o ser humano não é a meta que atinge nem o caminho que percorreu para lá chegar. O que humaniza é a própria vivência do caminhar, a riqueza que vai incorporando com os seus passos mais ou menos seguros.

Também o que constrói a personalidade médica não são, obviamente, os títulos nem apenas o caminho da acumulação de dados científicos. O mais importante é o próprio caminhar, juntando e filtrando os conhecimentos que a ciência concede e aprendendo sofregamente com a condição humana.

Uma boa estrutura científica não passa apenas por uma cabeça cheia de conhecimentos, nem tem nada a ver com

uma memória de elefante para algoritmos de decisões diagnósticas e terapêuticas. É, outrossim, a capacidade de discernir perante os dados da ciência, apurando o espírito crítico para construir uma opinião própria e, se possível, contribuir para a construção de futuras interpretações.

Só com estes dois apoios, o do exercício livre da capacidade científica analítica e crítica e o da contínua descoberta solidária da condição humana, o médico será fiel à sua missão social. Só assim pode cumprir o objectivo de tratar o doente que sofre muito para além do que os tratados de Medicina contam.

Esta é uma das mensagens que queremos aqui deixar, porque reconhecemos as ameaças de robotização do médico, travestido de técnico de automatismos pseudo-científicos que, pretendendo ir ao encontro da doença, deixam de fora o indivíduo doente.

E alguns sinais de alarme vão surgindo. Um deles é a conclusão coincidente de vários estudos sobre as causas do pedido de eutanásia por indivíduos em fase pré-terminal, nomeadamente com patologias do foro oncológico.

Uma muito frequente é a situação de abandono a que se sentem votados por parte dos profissionais de saúde, em particular pelos médicos. Querem chamar a atenção para o que lhes resta da sua condição humana, que é pouco mais do que uma relação, particularmente valiosa, a que aspiram ter com os profissionais de saúde, os que parecem estar em melhores condições de compreender os problemas que o fim da vida coloca.

Mas a estes, particularmente ao médico, derrotados pela doença, custa o confronto com aquele que é uma acusação, ainda viva, à sua impotência. Fogem dele! E esta cobardia pode até ter uma justificação “científica” – não há nada a fazer! O técnico não assume a sua condição de médico se se limita a cumprir as exigências normativas, também indispensáveis, de prescrever analgésicos e sedantes, sem que tenha de procurar a incómoda proximidade cúmplice com o doente.

Estamos plenamente convencidos de que as novas gerações de médicos não vão cair na cilada do “moralismo científico” e que assumirão o seu papel único na socieda-

de. E temos esperança de que as Faculdades de Medicina saibam criar nos futuros clínicos o entusiasmo pelos desafios das situações onde não é possível chegar a evidências.

O que a ciência a todos aporta é essencial, mas não o suficiente. E o cientifismo, ou pseudo-ciência, que por aí pulula sob a batuta de diversos interesses, é um grave atentado que esconde o notável contributo que a verdadeira Ciência, com letra grande, tem trazido a um maior bem-estar da Humanidade, a uma mais completa promoção humana.

## BIBLIOGRAFIA

- Morin, E. *Ciência com consciência*. Lisboa: Publicações Europa-América, 1994.
- Evidence Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. *JAMA* 1992; 268:2420-5.
- Bordley DR, Fagan M, Theige D. Evidence-based medicine: a powerful educational tool for clerkship education. *Am J Med* 1997; 102:427-32.
- Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM*. 2<sup>nd</sup> ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.
- Jadad AR, Cook AJ, Jones A. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses. *JAMA* 1998;280:278-80.
- The Cochrane Controlled Trials Register. In: *Cochrane Library*. CDROM and online. Cochrane Collaboration (issue 1). Oxford. Update software, 1995.
- Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *ACP J Club* 2002;136:A11-4.
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Introduction: on the need for evidence-based medicine. In Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB (eds). *Evidence-Based Medicine: how to practice and teach EBM*. New York: Churchill Livingstone, 1997.
- Vaz Carneiro A. Um instrumento para a mudança da prática médica: a "Medicina Baseada na Evidência" ("Evidence-Based Medicine"). *Medicina Interna* 1998;5:133-8.
- Egger M, Smith GD, Philips NA. Meta-analyses: principles and procedures. *BMJ* 1997; 315:1533-7.
- Rosenberg W, Donald A. Evidence-based medicine, an approach to clinical problem-solving. *BMJ* 1995;310:1122-6.
- Bernard C. *An introduction to the study of experimental medicine*. (Trad. ing. de H.C. Greene) New York: Macmillan and Co Ltd, 1925.
- Warton C. Evidence Based Medicine: there is no alternative. *Tempo Medicina*, 603;2000:17E.
- Osler W. *The principles and practice of Medicine*. New York: Appleton and Co, 1892.
- Greenhalg T. How to read a paper. Statistics for the non-statistician. II- "significant" relations and their pitfalls. *BMJ* 1997;315:422-5.
- Feinstein AR. Meta-analyses: statistical alchemy of 21<sup>st</sup> century. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:71-9.
- Moreno R, Caixinha JP, Matos R, Fevereiro T. Medicina baseada na evidência e meta-análise: a procura do Santo Graal. *Medicina Interna* 1998;5:139-41.
- Jadad AR, Moher M, Browman GP et al. Systematic reviews and meta-analyses on the treatment of asthma: critical evaluation. *BMJ* 2000;320:537-40.
- Pinto Mendes J. Clínica da asma grave. *Rev Port Imunoalergologia* 2006;14 (supl. 2): 63-72.
- Barton C, Clarke D, Sulaiman N, Abramson M. Coping as a mediator of psychosocial impediments to optimal management and control of asthma. *Respir Med* 2003; 97:747-61.
- Vaz Carneiro A. A ciência é um meio de apoio à decisão. *Qualidade e Saúde* 2005;12:37-44.
- Medicina baseada em evidências. Wikipedia: <http://www.wikipedia.org>
- Storms W. Clinical trials. Are these your patients? *JACI* 2003; 112: S107-S111.
- Barnes PJ. Asthma guidelines: recommendations versus reality. *Respir Med* 2004 (Suppl. A): S1-S7.
- Spahn J. Clinical trials efficacy. What does it really tell you? *JACI* 2003; 112:S102-S6.
- Cockcroft DW, Jakic R, Marciniuc DD et al. The current dilemma with spirometric criteria of asthma drug trials. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997;79:226-8.
- Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interests in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2006;289:454-65.
- Tobin MJ. Conflicts of interests and AJRCCM: restating policy and a new form to upload. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1161-4.
- Kjaergard LL, Nielsen ALS. Association between competing interests and author's conclusions: epidemiological study of randomized clinical trials published in *BMJ*. *BMJ* 2002; 325:249.
- Pich J, Carne X, Arnaiz JA et al. Role of a research ethic committee in follow-up and publication of results. *Lancet* 2003;361:1015-6.
- Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997;315:640-5.
- Ezzo J, Berman BM, Vickers AJ, Linde K. Complementary Medicine and the Cochrane Collaboration. *JAMA* 1998;280:1628-30.
- Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ et al. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA* 1999;282:1453-57.
- Dickersin K, Min YI. Publication bias: the problem that won't go away. *Ann NY Acad Sci* 1993;703:135-46.
- Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. Conflict of interests in the debate over calcium-channel antagonists. *N Engl J Med* 1998;338:101-6.

36. Chroinin M, Greenstone IR, Danish A *et al.* Long-acting beta-2 agonist versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma (reviews). *The Cochrane Library*, The Cochrane Collaboration 2006;3:1-319.
37. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2002.
38. Dadid Naylor C. Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine. *BMJ* 1995;345:840-2.
39. Cabana M, Rand CG, Powe NR *et al.* Why don't physicians follow practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282:1458-65.
40. Serrano J, Plaza V, Sureda B *et al.* Alexithymia: a relevant psychological variable in near-fatal asthma. *Eur Respir J* 2006;28:296-302.
41. Raine R, Sanderson C, Black N. Developing clinical guidelines: a challenge to current methods. *BMJ* 2005;331:631-3.
42. Choudry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002;287:612-7.
43. Liard R, Leynaert B, Zurerk M *et al.* Using Global Initiative for Asthma guidelines to assess asthma severity in populations. *Eur Respir J* 2000;16:615-20.
44. BarrosVelooso AJ. Acerca da "Medicina baseada na evidência". *Revista da Ordem dos Médicos* 2005;61:24-43.
45. de Marco R, Cazzoletti L, Carven I *et al.* Are the asthma guideline goals achieved in daily practice? A population-based study on treatment adequacy and the control of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:225-34.
46. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2006, Medical Communications Resources, Inc.
47. Schatz M, Sorkness CA, James TL *et al.* Asthma Control test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *JACI* 2006;117:549-56.
48. Grahame-Smith D. Evidence based medicine: Socratic dissent. *BMJ* 1995;310:1126-7.