



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

ALESSANDRA CARVALHO CALDAS

**REVERSÃO DE RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS EM *GUIDELINES* DO
AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY E AMERICAN HEART ASSOCIATION
SOBRE DOENÇA CORONARIANA**

TESE DE DOUTORADO

**Salvador
2025**

ALESSANDRA CARVALHO CALDAS

**REVERSÃO DE RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS EM *GUIDELINES* DO
AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY E AMERICAN HEART ASSOCIATION
SOBRE DOENÇA CORONARIANA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Luis Cláudio Correia.
Coorientadora: Prof.^a Dra. Denise Silva Matias

**Salvador
2025**

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

C145 Caldas, Alessandra Carvalho

Reversão de recomendações terapêuticas em Guidelines do American College of Cardiology e American Heart Association sobre doença coronariana. / Alessandra Carvalho Caldas. Salvador, 2025.

40 f.

Orientador: Prof.º. Dr. Luís Cláudio Correia.

Coorientadora: Prof.ª Dra. Denise Silva Matias

Tese (Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana) – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP, 2025.

Inclui bibliografia

1. Reversão médica. 2. Doença arterial coronariana estável. 3. Síndrome coronariana aguda. 4. Qualidade de evidência. 5. Força de recomendação. I. Correia, Luís Cláudio. II. Título.

CDU: 616.132.2-002

ALESSANDRA CARVALHO CALDAS
"REVERSÃO DE RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS DE GUIDELINES
SOBRE DOENÇA CORONARIANA DO COLÉGIO AMERICANO DE
CARDIOLOGIA"

Tese apresentada à Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública, como
requisito parcial para a obtenção do
Título de Doutora em Medicina e Saúde
Humana.

Salvador, 11 de julho de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Mateus dos Santos Viana
Doutor em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

Dr. Diego Ribeiro Rabelo
Doutor em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

Dr. Bruno Teixeira Goes
Doutor em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

Dra. Clara Mala Bastos
Doutora em Clínica Médica
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, UFRB

Dr. João de Deus Barreto Segundo
Doutor em Ciência da Informação
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

Dia virá, em que todos os pequenos sistemas,
acanhados e envelhecidos, fundir-se-ão numa
vasta síntese, abrangendo todos os reinos da
ideia. Ciências, filosofias, religiões, divididas
hoje, reunir-se-ão na luz e será então a vida, o
esplendor do espírito, o reinado
do *Conhecimento*.

(Léon Denis)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, causa primeira de todas as coisas, sem o amor divino nos afastamos de nossa essência e tudo perde o significado maior.

Aos meus pais pelo exemplo da disciplina e do esforço no cumprimento dos deveres.

Minha gratidão a esse amigo incondicional, mestre na arte de ensinar pelo exemplo, que me ajudou desde sempre e foi o responsável pela minha carreira acadêmica nessa Escola e na Universidade Federal do Recôncavo Bahiano. Agradeço profundamente por este trabalho, pelo aprendizado ao longo destes anos. Tudo devo a esse ser humano simples, cientista ético, professor incomparável, que me fez ver a ciência com um pensamento diferenciado. Obrigada Luís Correia!

Não poderia deixar de lembrar de minha coorientadora, Profa. Denise que pelos seus conhecimentos estatísticos e seu perfeccionismo, me ajudou sobremaneira na escrita e no esforço de fazer o melhor.

Agradeço a Daniel, meu aluno querido, que contribuiu com seu conhecimento e sua competência para o processo de desenvolvimento desta tese e, que sem ele, seria muito mais difícil.

Agradeço a Profa. Ana Marice, minha orientadora no mestrado, que me acolheu em momento difícil da minha vida e oportunizou meu prosseguimento até aqui.

A minha amiga Taise, da pós-graduação, que me acolheu desde o mestrado, com tanto carinho e amor, ajudando-me na construção de uma tese de qualidade e no esclarecimento quando precisei.

Finalmente a esta Escola, que aprendi a ter tanto carinho, compromisso, respeito e oportunizou meu crescimento.

RESUMO

Introdução: Reversão médica é um fenômeno descrito quando uma conduta médica estabelecida deixa de ser recomendada devido ao surgimento de melhores evidências a respeito de sua eficácia ou segurança. A cardiologia é a especialidade médica com maior número de reversões descritas, porém há escassos trabalhos demonstrando a probabilidade de reversão nos *guidelines* do ACC/AHA. A doença coronariana é a principal causa de mortalidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento. **Objetivos:** (1) Descrever a frequência de reversão médica nos *guidelines* de doença arterial coronária publicados pelo *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) e descrever a frequência de reversão médica nos diferentes estratos de níveis de evidência. **Métodos:** No período entre 1999 e 2019, foram analisados os *guidelines* de doença coronária estável, síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST e infarto com supradesnível do segmento ST. Condutas foram definidas como fortemente recomendadas, moderadamente recomendadas ou contraindicadas, conforme as respectivas definições de Classe I, II e III utilizadas por estes *guidelines*. A qualidade da evidência foi descrita pelos *guidelines* como alta, moderada ou baixa. O mais recente *guideline* de cada tópico foi comparado à primeira versão publicada, a fim de identificar reversão médica, definida pela mudança de uma recomendação forte ou moderada para contraindicada, ou simplesmente o desaparecimento de recomendação. Foram também registradas as mudanças de recomendação forte para moderada, assim como as razões de mudanças. **Resultados:** Foram identificadas 224 recomendações terapêuticas nos três tipos *guidelines* originais, sendo 66% fortes e 19% baseadas em evidências de alta qualidade, 42% em evidências de moderada qualidade e 39% de evidências de baixa qualidade. Foram identificadas 49 reversões médicas, representando uma frequência de 22% dentre todas as recomendações terapêuticas. Reversão médica foi observada em apenas uma de 45 (2%) condutas baseadas em evidência de alta qualidade, 24 de 100 (24%) condutas baseadas em evidência de moderada qualidade e 24 de 79 (30%) evidências de baixa qualidade. **Conclusão:** É alta a frequência de reversão médica no campo da doença arterial coronária, avaliada a partir de modificações nos *guidelines* americanos da cardiologia e também alta os níveis de evidência com qualidade moderada (B) e inferior (C) nas recomendações que sofreram reversão médica. Em *guidelines* de doença coronária do ACC/AHA, o fenômeno de reversão médica é comum em recomendação baseadas em moderada ou baixa qualidade de evidência, porém raro naquelas com alto nível de evidência.

Palavras-chave: Reversão médica; Doença arterial coronariana estável; Síndrome coronariana aguda; Infarto agudo do miocárdio; Qualidade de evidência; Força de recomendação.

ABSTRACT

Introduction: Medical reversal is a phenomenon described when an established medical approach is no longer recommended due to the emergence of better evidence regarding its efficacy or safety. Cardiology is the medical specialty with the highest number of reversals described, but there are few studies demonstrating the likelihood of reversal in the ACC/AHA guidelines. Coronary heart disease is the leading cause of mortality in developed and developing countries. **Objectives:** (1) To describe the frequency of medical reversal in the coronary artery disease guidelines published by the American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) and to describe the frequency of medical reversal in the different strata of levels of evidence. **Methods:** Between 1999 and 2019, guidelines for stable coronary artery disease, non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, and ST-segment elevation myocardial infarction were analyzed. Conducts were defined as strongly recommended, moderately recommended, or contraindicated, according to the respective Class I, II, and III definitions used by these guidelines. Quality of evidence was described by the guidelines as high, medium, or low. The most recent guideline for each topic was compared to the first published version in order to identify medical reversal, defined as the change from a strong or moderate recommendation to contraindicated, or simply the disappearance of a recommendation. Changes from strong to moderate recommendation were also recorded, as well as the reasons for the changes. **Results:** A total of 224 therapeutic recommendations were identified in the three original types of guidelines, of which 66% were strong and 19% were based on high-quality evidence, 42% on moderate-quality evidence, and 39% on low-quality evidence. Forty-nine medical reversals were identified, representing a frequency of 22% among all therapeutic recommendations. Medical reversal was observed in only one of 45 (2%) procedures based on high-quality evidence, 24 of 100 (24%) procedures based on moderate-quality evidence, and 24 of 79 (30%) based on low-quality evidence. **Conclusion:** The frequency of medical reversal in the field of coronary artery disease is high, as assessed by modifications to the American cardiology guidelines, and the levels of evidence with moderate (B) and lower (C) quality in the recommendations that underwent medical reversal are also high. In ACC/AHA coronary artery disease guidelines, the phenomenon of medical reversal is common in recommendations based on moderate or low-quality evidence, but rare in those with a high level of evidence. **Conclusion:** The frequency of medical reversal in the field of coronary artery disease is high, as assessed by changes in the American cardiology guidelines, and the levels of evidence with moderate (B) and lower (C) quality in the recommendations that underwent medical reversal are also high. In ACC/AHA coronary artery disease guidelines, the phenomenon of medical reversal is common in recommendations based on moderate or low quality of evidence, but rare in those with a high level of evidence.

Keywords: Medical reversal; Stable coronary artery disease; Acute coronary syndrome; Acute myocardial infarction; Quality of evidence; Strength of recommendation.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características das Recomendações de Tratamento das diretrizes da ACC/AHA sobre doença arterial coronariana entre 1999-2019 (n =224).....	25
Tabela 2 - Recomendações originais das reversões médicas desaparecidas e contraindicadas nos guidelines da ACC/AHA sobre doença arterial coronariana entre 1999-2019 (n = 49).	26
Tabela 3 - Reversão médica de acordo com estratos de níveis de evidência das diretrizes da ACC/AHA sobre doença arterial coronariana entre 1999-2019 (n=49).....	29

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AHRQ	Agência de pesquisa e qualidade em saúde
AZQ	Agência Alemã para a qualidade em Medicina
COURAGE	Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE)
EQUATOR	Melhorando a qualidade e a transparência da pesquisa em saúde
ESC	European Society of Cardiology
G-I-N	Guidelines International Network
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
NICE	Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVO	12
3	REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1	História da Medicina Baseada em Evidência	13
3.2	Desenhos de Estudo e Diretrizes	13
3.3	Guidelines	14
3.4	Níveis de Evidência e Recomendações	14
3.5	Metaciência	16
3.6	Reversão médica	17
4	METODOLOGIA	21
4.1	Desenho do estudo	21
4.2	Estratégias de busca e seleção dos <i>guidelines</i>, recomendações e reversões médicas	21
4.3	Extração de Dados e Variáveis	22
4.4	Categorização e Efeitos adversos da Reversão Médica	22
4.5	Análise de Dados	22
5	RESULTADOS	23
5.1	Seleção das Recomendações	23
5.2	Características das Recomendações	24
5.3	Análise de Reversão Médica e Descrição nos Níveis de Evidência	25
5.5	Justificativa das Reversões Médicas	29
6	DISCUSSÃO	30
7	CONCLUSÃO	32
8	PERSPECTIVAS DE ESTUDOS FUTUROS	33
	REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

Práticas clínicas são substituídas ao longo do tempo por outras mais vantajosas, enquanto outras são utilizadas por longo período e depois revelam-se não benéficas e até maléficas, caracterizando o fenômeno de reversão médica^{1,2}, independentemente do desenho do estudo³. Uma vez ocorrida a reversão médica em determinada prática clínica, sua adoção torna-se difícil, devido à baixa adesão médica¹.

Estudos sem veracidade, cujos resultados superestimam a sua relevância apresentam conclusões com forte impacto em mudanças de condutas clínicas, sendo, muitas vezes utilizados como marketing de medicamentos. Não raras vezes, posteriormente, surgem publicações com resultados completamente opostos, configurando reversão médica e, nesse caso específico, o Fenômeno Proteus⁴ em que o resultado extremo do primeiro estudo é seguido por um resultado oposto extremo, cuja sequência suscita dúvidas quanto a validade de ambos².

A maior consequência é o dano de pessoas que são submetidas a práticas sem evidências científicas adequadas, por um tempo relativamente longo. Estudos mais bem estruturados que contraponham estas práticas arraigadas, não são rapidamente desenvolvidos e publicados, permanecendo uma grande lacuna, onde práticas médicas baseadas em evidências de baixa qualidade são largamente implementadas⁴. Recentemente, foram identificados 363 estudos que testaram novas práticas na última década, onde 146 (40,2%) foram consideradas reversão médica, contradizendo as práticas até então vigentes².

Algumas práticas da cardiologia estão entre as grandes reversões médicas da última década, e que, mesmo com evidências contrárias publicadas, continuam sendo largamente utilizadas, como a intervenção coronária percutânea (ICP) para pacientes com angina estável, que não demonstrou nenhum benefício a mais do que o tratamento clínico, em um estudo melhor desenhado e controlado (COURAGE), publicado posteriormente⁵. Apenas 11% das recomendações oriundas do *American College of Cardiology/American Heart Association* têm base em níveis de evidência de alta qualidade científica^{5,6}. Cerca de 48% das recomendações do ACC/AHA são baseadas em níveis de evidência de baixa qualidade, o que propicia práticas passíveis de contestação e que, ao longo do tempo, podem ser contraditas por estudos de maior qualidade científica^{5,6}.

Os estudos na cardiologia voltados para a probabilidade de reversão, avaliaram a frequência de reversão médica em ensaios clínicos, através de cortes transversais selecionando revistas de alto impacto^{4,5,7-9}. Os estudos que analisaram os *guidelines* do ACC/AHA,

contemplaram informações sobre a frequência de classes de recomendações, níveis de evidências^{6,10} e durabilidade das recomendações. Em 11 *guidelines* avaliados entre 1998 e 2013 foram identificados 9,2% de reversões médicas abrangendo todas as doenças cardiovasculares e 20% relacionadas aos *guidelines* sobre angina estável, angina instável ou infarto agudo do miocárdio (IAM) sem supra desnivelamento de ST. As recomendações referentes à angina estável, contemplam um período mais curto entre 1998 a 2007 e não avaliam os *guidelines* sobre IAM com supra de ST¹¹.

Este é um trabalho metacientífico, cujo objetivo foi avaliar a frequência de reversão médica nos *guidelines* que são referências em cardiologia e os níveis de evidências de cada recomendação, abrangendo a totalidade das recomendações voltadas para terapia de doença arterial coronariana entre 1999 e 2019, incluindo condutas clínicas voltadas para infarto com supradesnivelamento de ST. A escolha dos *guidelines* do ACC/AHA justifica-se pela seriedade destas instituições, referências na cardiologia mundial e desde 1924 voltadas para pesquisa científica de qualidade, com o objetivo de fomentar novas evidências científicas para tratamento, diagnóstico e prevenção notadamente na área cardiovascular².

2 OBJETIVO

Descrever a frequência de reversão nas recomendações terapêuticas contidas em *guidelines* do ACC/AHA sobre doença arterial coronariana, estratificadas pelo nível de evidência (alto, moderada ou baixo).

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 História da Medicina Baseada em Evidência

Nos últimos 300 anos houve no meio científico uma carência de evidências científicas empíricas de qualidade, voltadas para as práticas clínicas¹³. No início do século XVIII pesquisas desenvolvidas na Europa por Rudolph Virchow, Claude Bernard e Louis Pasteur começaram a mudar este cenário e, no século XX Flexner consolidou a investigação científica na medicina americana. Em 1976 a força tarefa canadense introduziu os níveis de evidências em exames periódicos de saúde nas dez províncias, posteriormente melhorados por David Sackett^{13,14}.

O conceito da Medicina Baseada em Evidência foi introduzido em 1981 quando um grupo de epidemiologistas clínicos da Universidade de Mc Master (Hamilton, Ontário, Canadá), liderados por David Sackett publicou o primeiro, de uma série de artigos no Canadian Medical Association Journal, instruindo médicos sobre como avaliar a literatura médica. Recebeu vários prêmios como fomentador e entusiasta, sendo considerado o pai da Medicina Baseada em Evidência. Finalmente, em 1991 o termo Medicina Baseada em Evidência foi cunhado por Gordon Guyatt, discípulo de David Sackett¹³⁻¹⁵.

3.2 Desenhos de Estudo e Diretrizes

Os primeiros estudos observacionais surgiram em meados do século XIX com os trabalhos de Pierre-Charles-Alexandre Louis e John Snow e o primeiro ensaio clínico com James Lind, estudando casos de escorbuto na marinha Britânica. Essa linha de pesquisa estava restrita à fisiologia e à ciência básica norteando a prática clínica, ao invés de estudos voltados para diagnóstico, prognóstico e tratamento. Em 1962, com a aprovação do US Food and Drug Administration Kefauver-Harris Act nos EUA, testes empíricos sobre eficácia de terapias foram impostos, sendo disseminados para outros países¹³. Nas décadas de 1970 e 1980 David Sackett, David Eddy e Archie Cochrane entre outros, discutem propostas sobre regulamentação de análise crítica metodológica sobre a qualidade das evidências, construindo plataforma e ferramentas e divulgando através da educação médica continuada^{13,14}.

A partir de 1990, a padronização das práticas médicas foi solicitada pelo Instituto de Medicina dos Estados Unidos da América (EUA), através do desenvolvimento e aplicação dos *guidelines*¹³.

3.3 Guidelines

Guidelines são documentos cujo objetivo é nortear a tomada de decisão, identificando, resumindo e avaliando as evidências de alta qualidade em relação a condutas voltadas para terapia, diagnóstico, prognóstico e prevenção, incluindo dosagens de medicamentos, relação de custo-benefício e custo-efetividade nas diversas áreas da saúde^{16,17}.

Os primeiros *guidelines* datam de 17 AC através do Papiro de Edwin Smith¹⁷, documento cirúrgico mais antigo do mundo, escrita hierática no Egito, que descreve detalhadamente peças anatômicas e condutas terapêuticas, diagnósticas e prognósticas de 48 tipos de problemas médicos¹⁸.

Na atualidade os *Guidelines* são produzidos em nível nacional ou internacional por associações médicas ou órgãos governamentais como a agência de pesquisa e qualidade em saúde (AHRQ) dos Estados Unidos para pesquisa e qualidade em saúde¹⁹, provedores de saúde ou seguradoras. *Softwares* foram desenvolvidos para facilitar o seu uso por sistemas de registro médico²⁰.

Nos EUA, a *National Guideline Clearinghouse* mantém um banco de dados alimentado continuamente com *guidelines* de alta qualidade publicados pelas associações médicas e de saúde²¹. No Reino Unido os *guidelines* referentes a prática clínica são publicados principalmente pelo Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE)²². Na Alemanha, a agência Alemã para a qualidade em Medicina (AEZQ) coordena um programa nacional de *Guidelines* para gerenciamento das doenças²³. Todas essas instituições interligadas como membros do *Guidelines International Network* (G-I-N), uma rede internacional de organizações e pessoas envolvidas nos *guidelines* de práticas clínicas^{24,25}. Atualmente, mais de 3700 *guidelines* de 39 países são listados no banco de dados da rede internacional de *guidelines* (GIN), baseados em evidências atuais dentro do paradigma de medicina baseado em evidência, reduzindo o nível de incerteza na prática clínica^{16,17,26}

3.4 Níveis de Evidência e Recomendações

Níveis de evidência nos *guidelines* referem-se à qualidade da evidência científica disponível, enquanto o grau de recomendação indica a força dessa recomendação para uma determinada intervenção ou tratamento. Os níveis de evidência são classificações que avaliam a força e a confiabilidade de uma evidência científica disponível, em relação a uma determinada

questão²⁷. Eles ajudam a determinar a qualidade e o grau de confiança em uma recomendação e sua aplicabilidade para a prática clínica.

O nível de evidência alto é proveniente geralmente de ensaios clínicos randomizados de alta qualidade, nos quais populações foram avaliadas e seus dados analisados por revisões sistemáticas ou metanálises²⁷. O nível de evidência moderado deriva de estudos que incluíram amostra populacional limitada, de ensaios clínicos não randomizados ou de um único ensaio clínico randomizado. Por fim, nível de evidência baixo decorre de estudos de avaliação populacional ainda mais limitada, consensos de especialistas, estudos de caso ou padrões de cuidados já estabelecidos²⁷.

O grau de recomendação indica a força dessa recomendação para uma determinada intervenção ou tratamento, com base no nível de evidência disponível e outros fatores, como a relação risco-benefício e a viabilidade. As recomendações Classe I são consideradas fortes e indicam que o tratamento, procedimento ou intervenção é benéfico, útil e eficaz e deve ser realizado ou administrado para a maioria dos pacientes na maioria das situações. As recomendações Classe II são constituídas por evidências contraditórias ou divergência de opiniões sobre a utilidade, eficácia de determinado tratamento ou procedimento denotando um menor grau de benefício em relação ao risco. O benefício é geralmente maior para as recomendações Classe II a (moderada) em relação às recomendações Classe II b (fracas), para as quais o benefício excede apenas marginalmente o risco. Sugere que a implementação deve ser seletiva e baseada nos fatores individuais do paciente e, para procedimentos invasivos, na experiência disponível. Para as recomendações classe III existem evidências de que determinado procedimento ou tratamento não é benéfico nem eficaz e poderá ser até prejudicial²⁷.

No processo de decisão médica compartilhado com o paciente e baseado em evidências, recomendações médicas nos guidelines são acessadas, buscando os níveis de evidências com posterior análise de sua veracidade e relevância em termos de redução de risco relativo e redução absoluta de risco, para posterior análise da aplicabilidade individual a depender dos valores, crenças e autonomia do paciente no processo de decisão^{13,14,15}.

A despeito das recomendações baseadas em classes e em níveis de evidências, estimativas dos EUA demonstram que mais de 30% dos cuidados de saúde são inapropriados, entre 70.000 e um terço de todas as mortes²⁸ ocorrem anualmente como resultado de erros médicos e que apenas 55% dos serviços de saúde necessários são prestados^{28,29}.

Os *guidelines* representariam uma estratégia para solucionar estes problemas fornecendo maior confiabilidade, podendo prevenir até um terço das principais causas de morte e reduzir gastos com assistência médica em um terço^{30,31}. No entanto, na sua elaboração, observa-se, muitas vezes, práticas metodológicas não transparentes, dificuldade no estabelecimento da relação custo-benefício e conflitos de interesse^{16,17}.

A confiança de um *guideline* em relação a uma conduta na prática clínica, deve estar associada a uma melhora na tomada de decisão de médicos e pacientes, traduzindo descobertas de pesquisas científicas recomendadas a partir de níveis de evidências de boa qualidade²⁶.

3.5 Metaciência

Metaciência, também conhecida como meta-pesquisa ou "ciência da ciência", é o estudo sistemático da própria ciência usando métodos científicos, com o objetivo de melhorar a qualidade da pesquisa, identificar e reduzir erros, e otimizar a eficiência do processo científico. Em 2005 John P. A. Ioannidis, avaliou ensaios clínicos randomizados e, a partir de seus resultados, suscitou uma discussão sobre a ausência de reprodutibilidade associada a variáveis como tamanho amostral e efeitos robustos, trazendo à tona em outro artigo a ausência de veracidade da maioria das pesquisas científicas empíricas realizadas através da metaciência³².

É uma área da ciência em evolução que inclui áreas temáticas de métodos, relatórios, reprodutibilidade, avaliação e incentivos (como fazer, relatar, verificar, corrigir e premiar a ciência). Também conhecida como "pesquisa em pesquisa" e "ciência da ciência", pois utiliza métodos de pesquisa para estudar como a pesquisa é feita e onde melhorias podem ser feitas. A metaciência se preocupa com todas as áreas da ciência e tem sido descrita como "uma visão panorâmica da ciência"³³.

Em 1966 foi publicado um artigo de meta-pesquisa avaliando 295 artigos publicados em revistas médicas de alto impacto, encontrando-se que 73% das conclusões eram inválidas. Posteriormente, verificou-se que além da falta de veracidade, havia dificuldade em replicar os resultados, especialmente em psicologia e medicina³⁴. A partir de 2010 essa "crise de replicação" – assim denominada – se amplia no meio científico, e acrescenta-se a preocupação com o desperdício na pesquisa^{35,36}.

A primeira conferência internacional na área de Meta-pesquisa foi a conferência *Research Waste / EQUATOR*, realizada em Edimburgo em 2015. No Congresso de Revisão por Pares, realizado em 1989³⁷, ocorreu a primeira conferência internacional sobre revisão por

pares e em 2016 foi lançado o *Research Integrity and Peer Review*. O editorial de abertura da revista pedia "pesquisas que aumentem nossa compreensão e possíveis soluções para questões relacionadas à revisão por pares, relatórios de estudos e ética em pesquisas e publicações"³⁸. As pesquisas em metaciência se ampliaram para avaliar reprodutibilidade, sendo empregados altas somas que, somente para as pesquisas clínicas, contemplam 28 bilhões de dólares nos Estados Unidos³⁹.

Seguiram-se trabalhos meta-científicos voltados para análise de *guidelines* com o foco na frequência dos estratos dos níveis de evidência e recomendações. Em relação aos *guidelines* do ACC/AHA e da *European Society of Cardiology* (ESC), entre 2008 e 2018, foi encontrado 8% das recomendações com forte nível de evidência, relacionados a vários ensaios clínicos randomizados ou um robusto ECR confirmatório¹⁰. Em análise comparativa entre os *guidelines* Americanos e Europeus observou-se, em ambos, frequência reduzida de níveis de evidências de boa qualidade, no período entre 2008 e 2014^{40,41}. Quando *guidelines* referentes às indicações médicas oriundos do ACC/AHA foram avaliados, encontrou-se uma frequência de 15% de alto nível de evidência ao longo de 10 anos, entre 2008 a 2017⁴².

3.6 Reversão médica

Reversão médica, em ensaios clínicos, significa a mudança de um resultado com base em novas evidências, contradizendo resultados anteriores, mudança de resultados em pesquisas científicas. Geralmente, as reversões médicas se originam de estudos de maior robustez científica⁴³, metodologicamente superior, produzindo resultados que contradizem a prática clínica existente e os ensaios mais antigos nos quais se baseia. Isso faz com que uma intervenção amplamente utilizada caia em desuso, por sua ineficácia ou, porque seus danos excedem seus benefícios. Ensaios clínicos randomizados bem construídos, são capazes de identificar e alterar práticas recomendadas por estudos de menor grau de evidência e que não são capazes de trazer resultados significativos para o campo da saúde⁴³. Estima-se que 10 a 30% de todas as práticas de saúde têm pouco ou nenhum benefício para o paciente⁴⁴ e que cerca de US\$ 158 a 226 bilhões são gastos em atendimento clínico de baixo valor todos os anos⁴⁵.

A frequência das reversões médicas tem aumentado. São exemplos de reversões médicas o uso da terapia de reposição hormonal, Classe I dos antiarrítmicos, a cateterização da artéria pulmonar, quando estudos de melhor qualidade demonstraram não serem benéficos e até maléficos, a despeito de longos períodos de uso por recomendação nos *guidelines*⁷. Além disso, consideram-se reversões, subconjuntos de práticas de baixo valor capazes de gerar desperdício

de recursos limitados, danos físicos, psicológicos e financeiros aos pacientes e ao próprio sistema de saúde⁴⁶.

Em relação ao impacto, o fenômeno de reversão atinge não somente terapêuticas medicamentosas, testes diagnósticos e procedimentos cirúrgicos e intervencionistas, a exemplo dos achados do estudo *The Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation* (COURAGE), onde foi demonstrado o não benefício da intervenção coronária percutânea em relação ao tratamento clínico, na maioria dos pacientes com angina estável, recomendada pela prática clínica⁴⁶. O procedimento invasivo pode ter causado prejuízos a muitos pacientes, sem eficácia, além de gastos desnecessários pelo sistemas de saúde e descrédito deste pela população⁷.

O termo reversão médica foi cunhado em 2011 por Vinay Prasad, Victor Gall e Adam Cifu em uma carta de pesquisa publicada no *Archives of Internal Medicine*. Vinay Prasad investigou os resultados do rastreamento de câncer de próstata com o *Prostate-Specific Antigen* (PSA) e toque retal em relação à mortalidade, e encontrou que não houve redução desta em relação ao grupo controle, apesar destes procedimentos terem aumentado o diagnóstico da doença em 22%. Isto implica em mais propedêuticas e terapias invasivas e suas complicações^{47,48}.

Na história da Medicina, a fisiopatologia assim como a testagem empírica de medicações e devices em pacientes predominaram ao longo do tempo, com inúmeras reversões, até o surgimento da Medicina Baseada em Evidência, objetivando uma aproximação maior com a verdade através de ensaios clínicos randomizados^{46,47,48}.

O estudo *The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial* (CAST) mostrou que o tratamento até então vigente para arritmia pós-infarto era maléfico, contradizendo a prática clínica rotineiramente utilizada até então⁴⁹. Estudo avaliando todas as publicações de uma revista de alto impacto (*New England Journal of Medicine*), no período de 2001 a 2010 mostrou que dos 2044 artigos avaliados, 146 (40%) foram considerados reversão médica². Um outro estudo feito nessa mesma revista, dos 212 artigos analisados, 16 (13%) foram considerados como reversões médicas⁷. Os artigos analisavam terapêuticas clínicas, procedimentos invasivos e testes de rastreamento.

Outro caso de reversão médica, de grande impacto, aparece nos *guidelines* de 2004 do ACC/AHA para o manejo de pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCSST). Dentre suas recomendações, cita-se o uso de oxigênio suplementar para pacientes com saturação de oxigênio abaixo de 90% e para todos os pacientes que não

possuem complicações do IAMCSST durante as primeiras 6 horas⁵⁰. No entanto, estudos mais recentes demonstram poucas evidências relacionadas à essa conduta, além de efeitos danosos para os pacientes⁵¹. *Guidelines* de 2013 do ACC/AHA para o gerenciamento de infarto do miocárdio com elevação do segmento ST, contradiz a própria recomendação, afirmando que existem poucos dados para apoiar ou refutar o valor do uso rotineiro de oxigênio na fase aguda do IAMCSST, uma vez que em análise de 3 ensaios clínicos realizada pela Cochrane demonstrou um risco de morte três vezes maior para pacientes com infarto agudo do miocárdio tratados com oxigenoterapia, quando comparados aos pacientes tratados com ar ambiente⁵⁰.

A diretriz de manejo do IAMCSST do ACC/AHA do ano de 2004 recomenda o uso do balão intra-aórtico em algumas situações, sendo uma delas quando o choque cardiogênico não é rapidamente revertido com a terapia farmacológica tradicional⁵¹. A recomendação tinha classe I, que significa que há evidência e/ou consenso da classe médica a favor de sua eficácia, e nível de evidência moderada. Essa recomendação foi baseada em alguns estudos observacionais^{52,53} e em pesquisas que não foram realizadas em humanos⁵⁴. Entretanto, com o passar do tempo, foram surgindo outros estudos, com metodologias mais consistentes, como ensaios clínicos randomizados, que questionaram a eficácia da contrapulsão do balão intra aórtico no IAMCSST complicado com choque cardiogênico^{55,56,57}.

Em 2013, pouco tempo depois da publicação dos estudos citados acima, a nova versão da diretriz de manejo do IAMCSST da ACC/AHA trazia a mesma recomendação, porém, ao invés de estar descrita com a classificação citada anteriormente, ela foi mudada para classe IIa e continuou com nível de evidência moderada⁵².

De 2011 a 2020 foram publicados alguns artigos sobre a frequência de reversão médica num dado período, limitando tal pesquisa a revistas de maior impacto. Observamos alguns exemplos de terapias principalmente, e devices que foram contraindicados por estudos melhores do ponto de vista metodológico^{2,46,58,59}

Outro exemplo da ocorrência de reversão médica durante os anos foi a utilização ampla da hormonioterapia com estrogênio e progesterona em mulheres pós-menopausadas, pois acreditava-se que havia redução dos desfechos cardiovasculares devido às propriedades cardioprotetoras dos hormônios⁵⁹. Entretanto, um estudo conduzido por Rossouw et al. mostrou que a utilização desses dois hormônios na verdade aumentava o risco de desfechos cardiovasculares e até mesmo de câncer de mama⁶⁰.

Os conflitos de interesses entre os pesquisadores e a fé inabalável na ciência básica, constituem as causas mais frequentes de reversão médica¹. Além disso, ocorre muito

frequentemente o interesse médico em postergar o uso de terapias sem benefícios com base na crença inabalável da plausibilidade biológica. Como exemplo, Tatsioni et al. mostraram que, apesar de haver alguns ensaios clínicos randomizados (ECR) que contradizem o uso da vitamina E como redutora de risco cardiovascular, 50% dos estudos analisados após esses ensaios ainda apoiavam a vitamina E, citando os estudos epidemiológicos prévios que propuseram sua utilização⁶¹.

A Cardiologia é uma das áreas da medicina de maior número de pesquisa e publicação, sendo assim, uma área de risco para publicações enviesadas. Por trás dela, há inúmeras empresas interessadas em medicações, instrumentos e materiais cirúrgicos com grande potencial de enriquecimento e disseminação das práticas, o que configura uma forte pressão para publicação^{2,7,8}. Um exemplo em cardiologia foi a respeito do uso do atenolol, droga amplamente usada para tratamento de hipertensão cujos ensaios clínicos posteriores ao estudo LIFE, evidenciaram não ser melhor que o placebo, reduzindo a pressão arterial, porém sem diminuir o risco de mortalidade cardiovascular⁶².

Os estudos metacientíficos na área da cardiologia voltados para reversão, avaliaram a frequência de reversão médica em ensaios clínicos^{2,4,5,7,9}, selecionando revistas de alto impacto e analisando artigos de boa qualidade que contradissesse o anterior em determinado período. Investigações científicas com relação aos *guidelines* obtidos através de estudos observacionais, avaliaram a frequência das classes de recomendações, níveis de evidências das recomendações^{10,26,40-42} e o fenômeno da reversão médica, encontrando-se maior associação quando as recomendações não eram embasadas por múltiplos estudos do tipo ECRs.

Em estudo publicado no Journal of the American Medical Association (JAMA) em 2014, os autores avaliaram a frequência de reversão médica nos 11 *guidelines* da ACC/AHA, publicados entre 1998 e 2007 e revisados entre 2006 e 2013, além da durabilidade das recomendações, identificadas nos *guidelines* mais recentes como classe I. Das 619 recomendações classe I, foram identificados 57 (9,2%) reversões ou rebaixamentos e 67 (10,8%) desapareceram. A durabilidade variou entre as diretrizes e as reversões, rebaixamentos ou desaparecimentos foram mais comuns quando não associados a múltiplos estudos randomizados¹¹.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Estudo de natureza exploratória e descritiva que sumariza recomendação de *guidelines* publicados, descrevendo alterações surgidas nas diferentes versões ao longo do tempo.

4.2 Estratégias de busca e seleção dos *guidelines*, recomendações e reversões médicas

A busca foi realizada no site oficial da *American Heart Association*, através da seção *Guidelines & Statements*, sendo incluídos todos os *guidelines* referentes a doença arterial coronariana, no período de 1999 a 2019, compreendendo infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST e angina estável.

No primeiro *guideline* publicado, foram listadas todas as recomendações terapêuticas de acordo com a definição do ACC/AHA²⁷ em que as classes I, II e III foram definidas respectivamente como condutas forte, moderada e fraca e a qualidade da evidência foram definidas como alta, moderada ou baixa.

Recomendações consideradas semelhantes em relação aos seus conteúdos e arsenais terapêuticos, quando existentes, foram consideradas como recomendação única, sendo contabilizada a recomendação com a classe de recomendação mais elevada, para evitar a inclusão de duplicações. Por exemplo, em relação a angina estável, recomendava-se angioplastia coronária em pacientes com duas ou três artérias com doença coronária aterosclerótica significativa e grande extensão de miocárdio viável, por testes não invasivos. Neste caso considerou-se a mesma recomendação independentemente da extensão do miocárdio envolvido.

Quando a mesma recomendação no *guideline* mais recente era direcionada pelos próprios autores para um novo *guideline* sobre o tema, buscou-se encontrar esta recomendação seguindo as orientações deles. Por exemplo, a recomendação sobre a realização de angioplastia em doença arterial coronariana, foi direcionada para o *guideline* de intervenção coronariana

percutânea. Quando na busca de reversão no *guideline* mais recente, havia um “*Guideline de Atualização*” (*Updated Guideline*) posterior, essa última também era avaliada quanto a reversão.

O mais recente *guideline* de cada tópico foi comparado à primeira versão publicada, a fim de identificar reversão, definida pela mudança de uma recomendação forte ou moderada para contraindicada, ou simplesmente o desaparecimento de recomendação.

4.3 Extração de Dados e Variáveis

Dois autores (Alessandra Caldas e Daniel Medina) coletaram os dados que foram inseridos no software de planilha eletrônica (EXCEL) e revisaram os dados extraídos. As variáveis extraídas incluíram: data da publicação do *guideline*, classificação do *guideline* quanto a doença arterial coronariana (infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST e angina estável), recomendações médicas (farmacológicas/intervenção), reversão médica, classes de recomendações (forte, moderada, fraca), níveis de evidências (alta, moderada e baixa), quantidade de recomendações, categorias de reversões médicas (evidências/racionalidade) e efeitos adversos (mortalidade cardiovascular/mortalidade geral/hemorragias graves/arritmia maligna).

4.4 Categorização e Efeitos adversos da Reversão Médica

As reversões foram classificadas como baseadas em evidências, quando apoiadas por novas evidências científicas, ou baseadas em racionalidade, ou seja, os autores simplesmente modificaram a recomendação – contraindicação ou desaparecimento. As reversões identificadas como baseadas em evidência foram relacionadas aos respectivos desenhos de estudo, ECR ou outros desenhos de estudo. Além disso, verificou-se se estas reversões estavam associadas a efeitos deletérios nos estudos referenciados nos *guidelines*. Entende-se como efeitos adversos graves eventos com potencial de causar sequelas consideráveis ou morte⁶⁴.

4.5 Análise de Dados

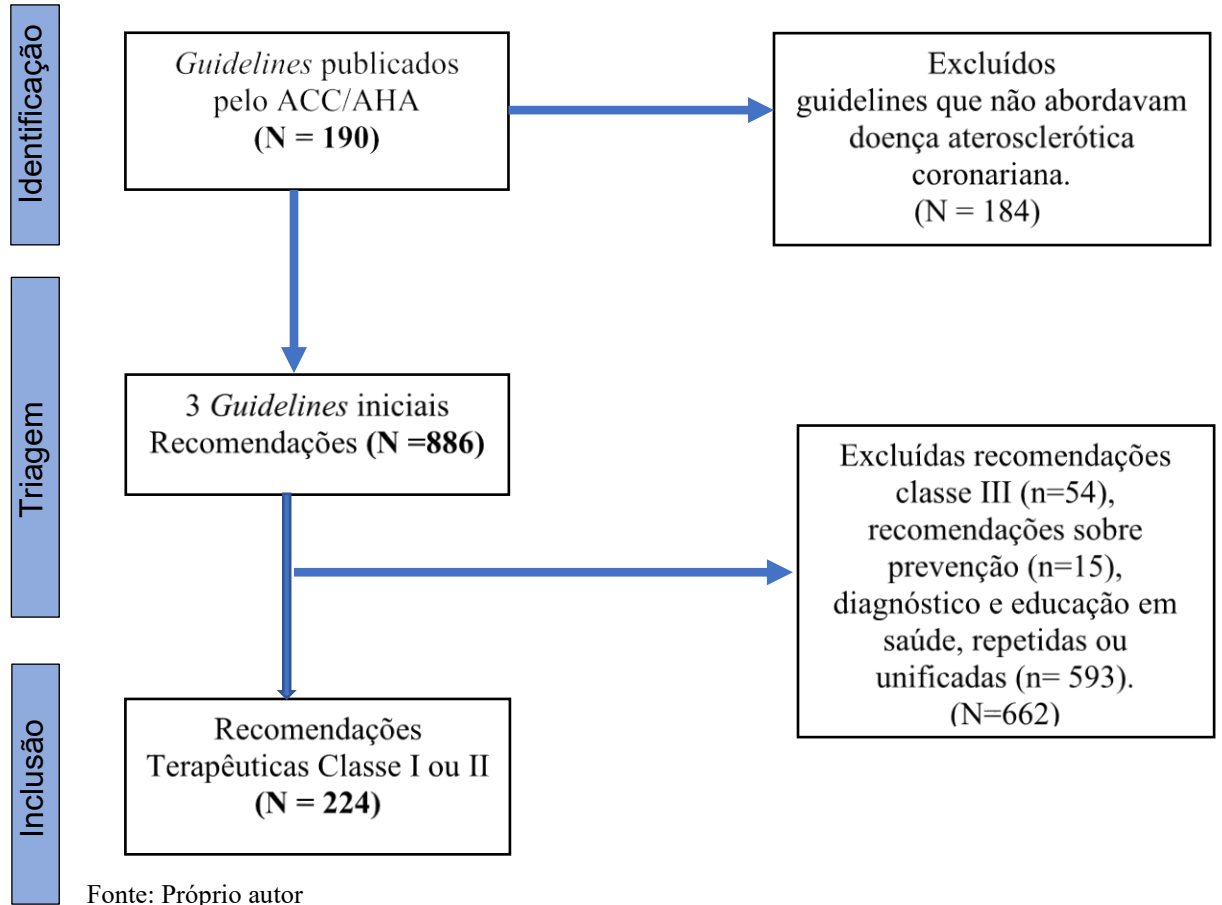
Este é um estudo que descreve todo o universo dos três tipos de *guidelines* estudados, e que não pretende inferir os resultados para outros *guidelines* ou outras sociedades. Portanto,

não cabe inferência frequentista sob a forma de intervalos de confiança ou valores P. Frequências foram descritas da forma absoluta e relativa.

5 RESULTADOS

5.1 Seleção das Recomendações

Foram identificados 190 *guidelines* e atualizações publicadas através do endereço eletrônico oficial da ACC/AHA no período de 1999 a 2019, sendo selecionados a seguir, 6 *guidelines* referentes aos três temas escolhidos. Os *guidelines* iniciais foram publicadas respectivamente nos anos 2004, 2000 e 1999 para infarto com supradesnível do segmento ST, síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do segmento ST e angina estável. Os últimas *guidelines*, usados para avaliar reversão médica foram publicadas nos anos 2013, 2014 e 2012, respectivamente. Foram identificadas 886 recomendações iniciais de diagnóstico, tratamento e prevenção, sendo 607 de infarto sem supradesnível de ST, 157 de angina estável e 122 de infarto com supradesnível de ST. Finalmente, foram incluídas na análise 224 recomendações de tratamento (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da seleção de estudos

5.2 Características das Recomendações

Dentre as 224 recomendações de tratamento, 157 (70%) foram referentes a infarto com supra desnivelamento de ST, 131 (58%) de tratamento farmacológicos e 93 (42%) de intervenção. Das recomendações selecionadas, 126 (66%) eram fortes e 98 (44%) moderadas, 45 (20%) eram evidências de alta qualidade, 100 (45%) de moderada qualidade e 79 (35%) de baixa qualidade. Dentre as recomendações farmacológicas 75 (60%) eram classe I e 32 (24%) eram evidências de alta qualidade quando comparadas as de intervenção que correspondiam a 51 (40%) e 13 (14%) respectivamente. (Tabela 1).

Tabela 1 - Características das Recomendações de Tratamento das diretrizes da ACC/AHA sobre doença arterial coronariana entre 1999-2019 (n =224)

Características	N (%)
Condição Clínica	
IAM com Supra	157 (70%)
IAM sem Supra	42 (19%)
Angina estável	25 (11%)
Tipo de Tratamento	
Farmacológico	131 (58%)
Intervencionista	93 (42%)
Força de Recomendação	
Forte	126 (66%)
Moderada	98 (44%)
Qualidade da Evidência	
Alta	45 (20%)
Moderada	100 (45%)
Baixa	79 (35%)

Dentre as recomendações sobre infarto com supra desnivelamento, 30 (19%) eram evidências de alta qualidade, 68 (43%) de moderada qualidade e 59 (38%) de baixa qualidade. Dentre aquelas sobre infarto sem supra desnivelamento, 9 (21%) eram evidências de alta qualidade, 20 (48%) de moderada qualidade e 13 (39%) de baixa qualidade. Quanto a angina estável 6 (24%) eram evidências de alta qualidade, 12 (48%) de moderada qualidade e 7 (28%) baixa qualidade.

5.3 Análise de Reversão Médica e Descrição nos Níveis de Evidência

Foi identificado um total de 49 reversões médicas, representando uma frequência de 22%. Reversão médica foi observada em 32 das 157 (20%) recomendações no *guideline* com

IAM com supra, 11 das 42 (26%) recomendações no *guideline* com IAM sem supra e 6 das 25 (24%) no *guideline* de angina estável (Tabela 2).

Tabela 2 - Recomendações originais das reversões médicas desaparecidas e contraindicadas nos guidelines da ACC/AHA sobre doença arterial coronariana entre 1999-2019 (n = 49).

<i>Guideline</i>	Recomendação original	Modificação
Angina estável	Anticoagulação leve com warfarina e aspirina (COR: IIb; LOE: B)	Removida
Angina estável	Reposição hormonal na pós menopausa (COR: IIb; LOE: B)	Contraindicada
Angina estável	Terapia de folato associado a homocisteína elevada (COR: IIb; LOE:C)	Contraindicada
Angina estável	Vitamina C and suplementação E (COR: IIb; LOE: B)	Contraindicada
Angina estável	PTCA or CABG com DAC mono ou biarterial. (COR: I; LOE: B)	Contraindicada
Angina estável	PTCA, CABG ou PTCA em estenose recorrente (COR I; LOE: C)	Desaparecimento
IAMSST	PCI para lesões focais e múltiplas em inoperáveis. (COR: IIa: LOE: B)	Contraindicada
IAMSST	Repetida CABG em múltiplas estenoses da veia safena. (COR: IIa. LOE: C)	Desaparecimento
IAMSST	Gemfibrozil ou niacina em HDL < 40 e triglicérides >200mg/dl. (COR: IIa; LOE: B)	Desaparecimento
IAMSST	PTCA em diabéticos monoarteriais com isquemia. (COR: IIa: LOE: B)	Contraindicação
IAMSST	Abciximab em DM tratados com Stent. (COR: IIa: LOE: B).	Desaparecimento
IAMSST	Repetida CABG em múltiplas estenoses de enxerto da veia safena. (COR: IIa: LOE: C).	Desaparecimento
IAMSST	NTG e bloqueador de cálcio com supra ou depressão e dor precordial. (COR: I; LOE: C)	Desaparecimento

Tabela 2 - Recomendações originais das reversões médicas desaparecidas e contraindicadas nos guidelines da ACC/AHA sobre doença arterial coronariana entre 1999-2019 (n = 49). (Continuação)

IAMSST	B-Bloqueadores para hipertensão arterial ou taquicardia (COR: IIa; LOE: C)	Contraindicada
IAMSST	Terapia com nitrato, b -bloqueador e antagonista de cálcio (COR: I; LOE: B)	Desaparecimento
IAMSST	Reposição hormonal em mulheres (COR: IIb; LOE: C)	Contraindicada
IAMSST	Imipramina para dor persistente. (COR: IIb; LOE: C)	Desaparecimento
IAMCSST	Oxigênio terapia nas primeiras 6 horas. (COR: IIa; LOE: C)	Desaparecimento
IAMCSST	Morfina para dor (COR: I; LOE: C) (COR: I; LOE: C)	Desaparecimento
IAMCSST	Plasma fresco, crioprecipitado, protamina e plaquetas em hemorragias graves (LOE C)	Desaparecimento
IAMCSST	Terapia preventiva de reperfusão com Abciximab em metade da dose de reteplase or tenecteplase < 75anos. (COR: IIb; LOE B)	Desaparecimento
IAMCSST	Terapia preventiva de reperfusão com Abciximab em metade da dose de reteplase or tenecteplase antes da angiografia and PTCA (COR: IIb; LOE: C).	Desaparecimento
IAMCSST	Emergencia CABG nas 18h iniciais do choque cardiogênico. (COR: IIa; LOE: B).	Desaparecimento
IAMCSST	Bivalirudina com streptoquinase em trombocitopenia nas 12h iniciais. (COR IIa; LOE: B).	Desaparecimento
IAMCSST	A thienopyridine em intolerância a aspirina (COR: I; LOE: C)	Desaparecimento
IAMCSST	Reposição de magnésio quando reduzido. (COR: IIa; LOE: C)	Desaparecimento
IAMCSST	Sulfato de magnésio em torções de Pointes (COR: IIa; LOE: C)	Desaparecimento
IAMCSST	Nitroglicerina intravenosa nas 48h iniciais em isquemia persistente. (COR: I; LOE: B).	Desaparecimento
IAMCSST	LMWH subcutânea em hospitalizações prolongadas e alto risco para TVP. (COR: I; LOE: A)	Desaparecimento
IAMCSST	Oxigênio terapia em congestão pulmonar com sat > 90%. (COR: I; LOE: C)	Desaparecimento
IAMCSST	Reperfusion precoce em infarto de ventrículo direito e disfunção isquêmica. (COR: I; LOE: C).	Desaparecimento

Tabela 2 - Recomendações originais das reversões médicas desaparecidas e contraindicadas nos guidelines da ACC/AHA sobre doença arterial coronariana entre 1999-2019 (n = 49). (Continuação)

IAMCSST	Aneurismectomia e CABG em aneurisma ventricular com taquiarritmias e ausência de resposta terapêutica. (COR: I; LOE: B)	Desaparecimento
IAMCSST	Choque elétrico em fibrilação ventricular ou TV sem pulso. (COR I; LOE: B)	Desaparecimento
IAMCSST	Reposição de potássio para > 4,0 mEq/L e magnésio > que 2.0mg/dl. (COR IIa; LOE: C).	Desaparecimento
IAMCSST	Choque elétrico para TV sustentada ou repercussão hemodinâmica. (COR: I; LOE: B).	Desaparecimento
IAMCSST	Reposição de potássio > 4.0 mEq/L e magnésio > 2.0 mg/dL em TV refratárias. (COR: IIa; LOE: C)	Desaparecimento
IAMCSST	Digoxina intravenosa na taquicardia por reentrada noda (COR: I; Level of Evidence: C)	Desaparecimento
IAMCSST	Corticoide em pericardite refratária a aspirina e AINE. (COR: IIb; LOE: C)	Contraindicação
IAMCSST	PTCA com Stent em carótida > 50% após AVC isquêmico em alto risco. (COR IIb; LOE: C).	Supressão
IAMCSST	Niacina ou fibrato em HDL -C < 40mg/dl quando LDL C < 100 mg/dL e não HDL C < 130 mg/dL (COR: IIa; LOE: B).	Desaparecimento
IAMCSST	Clopidogrel ou ticlopidina na alergia a aspirina. (COR: I; LOE: C).	Desaparecimento
IAMCSST	Warfarina na alergia a aspirina como alternativa ao clopidogrel. (COR: I; LOE: C).	Desaparecimento
IAMCSST	ARB pode ser alternativa ACE inibidores em ICC clínica ou com LVEF < 40%. (COR: IIa; LOE: B).	Desaparecimento
IAMCSST	ACE inibidor e ARB em ICC sintomática e LVEF < 40%. (COR: IIb; LOE: B).	Desaparecimento
IAMCSST	Beta bloqueador em moderada e severa insuficiência ventricular esquerda. (COR: I; LOE: B).	Desaparecimento
IAMCSST	Pressão arterial < 140 x90 com farmacoterapia e < 130/80mmhg em diabetes e IRC. (COR: I; LOE: B).	Desaparecimento
IAMCSST	Terapia hipoglicemiante para manter HbA1C < 7%. (COR: I; LOE: B).	Desaparecimento
IAMCSST	Anticoagulação com warfarina na alergia a aspirina associado ao clopidogrel na PTCA com stent. (COR: I; LOE: C)	Desaparecimento
IAMCSST	Warfarina ou warfarina associada a aspirina na ATC sem Stent e indicação de anticoagulação. (COR: I; LOE: B)	Desaparecimento

IAMSST: infarto sem supradesnivelamento de ST; IAMCSST: infarto com supradesnivelamento de ST; PTCA: angioplastia coronária; CABG: revascularização cirúrgica; DAC: doença arterial coronária; NTG: nitroglicerina; LMWH: heparina de baixo peso molecular; AINE: antiinflamatório não hormonal; ARB: bloqueadores de receptores da angiotensina; ACE: Inibidores da enzima conversora de angiotensina; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; HbA1C: hemoglobina glicada.

Quanto ao nível de evidência, reversão médica foi observada em apenas uma de 45 (2%) condutas baseadas em evidência de alta qualidade, 24 de 100 (24%) condutas baseadas em evidência de moderada qualidade e 24 de 79 (30%) evidências de baixa qualidade. (Tabela 3).

Tabela 3 - Reversão médica de acordo com estratos de níveis de evidência das diretrizes da ACC/AHA sobre doença arterial coronariana entre 1999-2019 (n=49)

Características	N (%)
IAM com supra	32 (65%)
Alta Qualidade	1 (3%)
Moderada	15 (47%)
Baixa	16 (50%)
SCA sem supra	11 (23%)
Alta Qualidade	-
Moderada	5 (45%)
Baixa	6 (55%)
Angina Estável	6 (12%)
Alta Qualidade	-
Moderada	4 (67%)
Baixa	2 (33%)

5.5 Justificativa das Reversões Médicas

Dentre as reversões médicas identificadas, 29 (59%) decorreram do surgimento de novas evidências científicas e 20 (41%) reversões em racionalidade. Das reversões baseadas em evidências, 17 (35%) foram provenientes de ensaios clínicos randomizados o restante de estudos não experimentais.

Em relação à magnitude das reversões de recomendações sobre tratamentos previamente propostos ao longo do tempo, 29 (59%) estão associadas a terapias que podem causar danos por efeitos adversos graves, tais como morte, acidente vascular cerebral, infarto, sangramento, trombose, dentre outros.

6 DISCUSSÃO

Este é um trabalho metacientífico no qual foram examinados seis *guidelines* do ACC/AHA referentes a infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST, síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do segmento ST e angina estável, e 224 recomendações voltadas para terapia, no período de 1999 a 2019, visando a identificação de reversões médicas. A frequência deste fenômeno foi de 22%, a maioria ocorrendo em recomendações apoiadas em níveis mais baixos de evidência.

Frequência semelhante de reversões foi observada nos *guidelines* sobre angina estável (12%) e mais elevada nos *guidelines* sobre síndrome coronariana sem supradesnível de ST (23%), em relação a estudo semelhante publicado em 2014, cujos autores, igualmente, avaliaram as reversões das recomendações dos *guidelines* do ACC/AHA, entre 1998 a 2013¹¹. A frequência mais elevada de reversões nas recomendações das síndromes coronarianas no presente estudo, pode dever-se à seleção de recomendações fortes e moderadas (Classes I e II), tempo maior decorrido entre a análise do *guideline* inicial e o mais recente (2014), identificando-se, portanto, mais reversões neste período, além da inclusão de *guidelines* sobre infarto com supra de ST, não contemplados naquele estudo¹¹.

No presente estudo foi observada elevada frequência de reversões em recomendações baseadas em racionalidade e de eventos adversos graves nas recomendações originais, que sofreram reversão médica no último *guideline*. Em relação ao uso nos *guidelines* de recomendações baseadas em racionalidade ou consenso, estudam sugerem que, para recomendações voltadas para terapia, o melhor desenho metodológico deve ser o ensaio clínico randomizado para minimizar possíveis erros sistemáticos e aleatórios que se presentes, estão associados ao processo de reversão médica, ou seja, a posterior não indicação daquela prática previamente recomendada^{64,65}.

Isto sugere que se deve evitar recomendações sobre procedimentos ou terapias precocemente, visando minimizar consequências não intencionais advindas de um procedimento/tratamento ineficaz. Uma estratégia mais racional seria avaliar inicialmente a eficácia, o risco-benefício, as consequências não intencionais e o tamanho do efeito esperado das recomendações^{1,32}. Para a maioria das intervenções modernas, o benefício incremental é marginal, e consequências não intencionais podem superar a vantagem de antecipar as recomendações^{4,1,32,64}.

Dentre as reversões houve uma predominância daquelas condutas que desapareceram no *guideline* mais recente, cuja explicação provável seria a tendência em manter condutas previamente utilizadas e, muitas vezes largamente adotadas, mesmo sem demonstrar benefício^{66,67}. Menos da metade das recomendações que foram contraindicadas eram de alta qualidade, do tipo ensaio clínico randomizado, corroborando com a ideia de que condutas sem demonstração de benefício, tendem ao desaparecimento e contraindicação posterior^{65,68}.

Estudos realizados sobre os níveis de evidência e classes de recomendações nos *guidelines* do *ACC/AHA*^{41,42,11}, demonstraram que em relação à doença coronariana, classe de recomendação forte, predominavam níveis de evidência moderado e fraco, favorecendo o fenômeno da reversão pela incerteza em relação a veracidade de benefício presentes nesses estudos geradores de hipóteses⁶⁵. Esta pesquisa demonstrou achados semelhantes.

No processo de decisão médica que deve ser compartilhada com o paciente, esse estudo trás uma reflexão sobre a incerteza de veracidade diante das recomendações terapêuticas em doença isquêmica do *ACC/AHA*, referência para os cardiologistas, notadamente se associadas a evidências de moderada e ou baixa qualidade pelo risco de reversão médica futura.

Este trabalho tem a limitação de pesquisar apenas os *guidelines* do *ACC/AHA* para doença coronariana. Embora devamos ter cuidado ao generalizar as conclusões para outros campos ou países, os nossos resultados reforçam a necessidade de avaliar cuidadosamente se há evidência suficiente nos *guidelines*, com qualidade necessária que ultrapasse um limiar suficiente de incerteza de benefício. A elevada frequência de reversão médica baseadas em níveis de evidências moderada e baixa incentiva uma reflexão sobre o rigor de condutas médicas em cardiologia e *guidelines* disponibilizados.

7 CONCLUSÃO

Em guidelines do colégio americano de cardiologia que versam sobre doença coronária, a frequência de reversão médica é alta e este fenômeno é mais acentuado em recomendações de baixos níveis de evidências.

8 PERSPECTIVAS DE ESTUDOS FUTUROS

Futuras pesquisas poderão advir de avaliações sobre o banco de dados, na seguinte perspectiva:

- 1- Avaliação da eficácia e qualidade dos estudos que embasaram cada recomendação dentre aquelas que foram revertidas.
- 2- Testar a hipótese de que moderado e baixo nível de evidência estão associados a reversão médica, através de análise multivariada, com ajuste de variáveis confundidoras.
- 3- Avaliação de reversão médica nos *guidelines* da Sociedade Brasileira de Cardiologia.
- 4- Avaliação de reversão Médica nos *guidelines* sobre outras doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. Prasad V, Cifu A. Medical reversal: Why we must raise the bar before adopting new technologies. *Yale J Biol Med*. 2011;84(4):471–8.
2. Prasad V, Vandross A, Toomey C, Cheung M, Rho J, Quinn S, et al. A decade of reversal: An analysis of 146 contradicted medical practices. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2013;88(8):790–8. Doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.012
3. Ioannidis JPA. How to Make More Published Research True. *PLoS Med*. 2014;11(10).
4. Ioannidis JPA, Trikalinos TA (2005) Early extreme contradictory estimates may appear in published research: The Proteus phenomenon in molecular genetics research and randomized trials. *J Clin Epidemiol* 58: 543-549.
5. Prasad V, Cifu A. The reversal of cardiology practices: interventions that were tried in vain. *Cardiovasc Diagn Ther [Internet]*. 2013;3(4):228–35. Available from: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2013.10.05>
6. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA*, 2009;301(8): 831–841. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.205>
7. Prasad V. The Frequency of Medical Reversal. *Arch Intern Med [Internet]*. 2011 Oct 10;171(18):1675. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinternmed.2011.295>
8. Herrera- Perez D, Fox-Lee R, Bien J, Prasad V. Frequency of Medical Reversal Among Published Randomized Controlled Trials Assessing Cardiopulmonary Resuscitation (CPR). *Mayo Clinic Proceedings*. 2020; 95(5): 889-910. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.01.036>
9. Herrera-Perez D, Haslam A, Crain T, Gill J, Livingston C, Kaestner V, et al. A comprehensive review of randomized clinical trials in three medical journals reveals 396 medical reversals: *eLife* 2019;8:e45183 DOI: 10.7554/eLife.45183

10. Fanaroff AC, Califf RM, Windecker S, et al. JAMA. 2019;321(11):1069-1080. doi:10.1001/jama.2019.1122.
11. Neuman MD, Goldstein JN, Cirullo MA, Schwartz JS. Durability of class I American College of Cardiology/American Heart Association clinical practice guideline recommendations. *JAMA*. 2014;311(20):2092-2100. doi:10.1001/jama.2014.4949
12. Smith, Sidney C Jr. et al. International Initiatives of the American Heart Association: Original Concepts, Present Programs, and Future Focus: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;150(12): e259-e266. doi:10.1161/CIR.0000000000001266
13. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet (London, England)*, 2017;390(10092): 415–423. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31592-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31592-6)
14. Voelker R. Everything You Ever Wanted to Know About Evidence-based Medicine. *JAMA*. 2015;313(18):1783–1785. doi:10.1001/jama.2015.2845
15. Thoma A, Eaves FF. A brief history of evidence-based medicine (EBM) and the contributions of Dr David Sackett. *Aesthetic surgery journal*, 2015;35(8): NP261–NP263. <https://doi.org/10.1093/asj/sjv130>
16. Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, Mäkelä M, Zaat J. Towards evidence-based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs. *Int J Qual Health Care*. 2011;15 (1): 31–45. doi:10.1093/intqhc/15.1.31.
17. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*. 2003;12 (1): 18doi:10.1136/qhc.12.1.18. PMC 1743672. PMID 12571340.
18. Smith PE. (1600 aC). Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Edwin_Smith_Papyrus_v2.jpg
19. Agency for Healthcare Research and Quality. United States Department of Health and Human Services. Available from: <https://www.ahrq.gov/>.
20. Wang D, Peleg M, Tu SW, et al. Design and implementation of the GLIF3 guideline execution engine. *J Biomed Inform*. 2004;37 (5): 305–18. doi:10.1016/j.jbi.2004.06.002.
21. AHRQ. gency for Healthcare Research and Quality. [Internet]. Disponível em: <https://www.ahrq.gov/gam/summaries/domain-framework/index.html>.
22. Great Britain: Parliament: House of Commons: Health Committee. National Institute for Health and Clinical Excellence: Eighth Report of Session 2012-13; 1: Report. The Stationery Office. 2013:7.

23. World Health Organization - Europe. Health Evidence Network (HEN). Technical Members: German Agency for Quality in Medicine Archived 31 May 2011 at the Wayback Machine.
24. GIN. Guidelines International Network. [Internet]. Disponível em: <https://g-i-n.net>.
25. Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, Mäkelä M, Zaat J, for the AGREE Collaboration. Towards evidence-based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs. *Int J Qual Health Care* 2003;15:31-45.
26. Institute of Medicine (edt.) *Clinical practice guidelines we can trust*. Washington DC, 2011.
27. Jonathan L, Halperin et. Al. Further Evolution of the ACC/AHA Clinical Practice Guideline Recommendation Classification System. *Circulation*. 2016; 133:1426–1428. doi: 10.1161/CIR.0000000000000312.
28. Makary MA, Daniel M. Medical error-the third leading cause of death in the US. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2016;353: i2139. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2139>
29. Djulbegovic B. A framework to bridge the gaps between evidence-based medicine, health outcomes, and improvement and implementation science. *Journal of oncology practice*, 2014;10(3):200–202. <https://doi.org/10.1200/JOP.2013.001364>
30. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E (Eds.). 2011. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. National Academies Press (US).
31. Pronovost PJ. Enhancing physicians' use of clinical guidelines. *JAMA*, 2013;310(23):2501–2502. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281334>
32. Ioannidis JP. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA*, 2005;294(2): 218–228. <https://doi.org/10.1001/jama.294.2.218>
33. Ioannidis JP, Fanelli D, Dunne DD, Goodman SN. Meta-research: Evaluation and Improvement of Research Methods and Practices. *PLoS biology*, 2015;13(10): e1002264. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002264>
34. Stanley S, Karten I. Statistical Evaluation of Medical Journal Manuscripts. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. *JAMA*, March 28,1966; 195(13).
35. Pashler H; Wagenmakers EJ. Editors' Introduction to the Special Section on Replicability in Psychological Science: A Crisis of Confidence?. *Perspectives on Psychological Science*. 2012; 7(6): 528-530. DOI: 10.1177/1745691612465253.
36. Collins F. Researching the researchers. *Nature Genetics*. 2014; 46: 417. doi:10.1038/ng.2972.
37. Jefferson T, Alderson P, Wager E, Davidoff F. Effects of Editorial Peer Review: A Systematic Review. *JAMA*. 2002;287(21):2784–2786. doi:10.1001/jama.287.21.2784

38. Harriman SL, Kowalczyk MK, Simera I, Wager E. A new forum for research-on-research integrity and peer review. *Research Integrity and Peer Review*. 2016; 1:5. doi:10.1186/s41073-016-0010-y
39. Turner JR, Baker R, Passmore DL. Meta-Science in Human Resource Development: Exploring the Possibilities. *Advances in Developing Human Resources*. 2019; 21(4): 403–408.
40. Alame AJ, Karatasakis A, Karacsonyi J, et al. Comparison of the American College of Cardiology/American Heart Association and the European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Invasive Cardiol*. 2017;29(9):320-326.
41. Han H, Chao H, Guerra A, et al. Evolution of the American College of Cardiology/American Heart Association Clinical Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015;65(25): 2726–2734. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.050>
42. DuBose-Briske V, Yao X, Dunlay SM, et al. Evolution of the American College of Cardiology and American Heart Association Cardiology Clinical Practice Guidelines: A 10-Year Assessment. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(19):e012065. doi:10.1161/JAHA.119.012065.
43. Prasad VK, Cifu AS. Medical Debates and Medical Reversal. *J Gen Intern Med*. 2015;30(12):1729–30
44. Morgan DJ, Brownlee S, Leppin AL, Kressin N, Dhruva SS, Levin L, et al. Setting a research agenda for medical overuse. *BMJ*. 2015;351(August):1–7.
45. Us T, Wisely TC, Screening PSA, Ct I, Yorker N, Upshot NYTT, et al. Reducing the Use of Low-Value Medical Care. 2014;1–4.
46. Prasad V, Cifu A, Ioannidis JPA. Reversals of Established Medical Practices. *Jama*. 2012;307(1):37.
47. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med [Internet]*. 2009 Mar 26;360(13):1310–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0810696>
48. Prasad MPH, Vinayak K, Cifu MD, Adam S. Ending Medical Reversal. Johns Hopkins University Press. Edição Kindle.
49. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324(12):781-788. doi:10.1056/NEJM199103213241201
50. Burls A, Cabello JB, Empananza JI, Bayliss S, Quinn T. Oxygen therapy in acute MI: role uncertainty. *J Paramed Pract*. 2010;2(7):294–5.
51. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA

guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* [Internet]. 2004 Aug 31;110(9):e82-292. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15339869>

52. Barron HV, Every NR, Parsons LS, Angeja B, Goldberg RJ, Gore JM, et al. The use of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: Data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Am Heart J* [Internet]. 2001 Jun;141(6):933–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870301569616>.
53. Chen EW, Canto JG, Parsons LS, Peterson ED, Littrell KA, Every NR, et al. Relation Between Hospital Intra-Aortic Balloon Counterpulsation Volume and Mortality in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Circulation* [Internet]. 2003 Aug 26;108(8):951–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000085068.59734.E4>.
54. Prewitt RM, Gu S, Schick U, Ducas J. Intraaortic balloon counterpulsation enhances coronary thrombolysis induced by intravenous administration of a thrombolytic agent. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1994 Mar;23(3):794–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0735109794907706>
55. Sjaauw KD, Engström AE, Vis MM, Van Der Schaaf RJ, Baan J, Koch KT, et al. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: Should we change the guidelines? *Eur Heart J*. 2009;30(4):459–68.
56. Prondzinsky R, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Unverzagt S, Carter JM, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: The prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Crit Care Med*. 2010;38(1):152–60.
57. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Hausleiter J, et al. Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Oct 4;367(14):1287–96. Available from: [doi/10.1056/NEJMoa1208410](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208410)
58. Herrera- Perez D, Fox-Lee R, Bien J, Prasad V. Frequency of Medical Reversal Among Published Randomized Controlled Trials Assessing Cardiopulmonary Resuscitation (CPR). *Mayo Clinic Proceedings*. 2020; 95(5): 889-910. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.01.036>
59. Harman SM. Combined estrogen plus progestin may reduce coronary heart disease risk after 5 years of use in postmenopausal women starting treatment within 10 years of menopause. *Evid Based Med*. 2010;15(3):69-70. doi:10.1136/ebm1079.
60. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*

[Internet]. 2002 Jul 17;288(3):321–33. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117397>.

61. Tatsioni A, Bonitsis NG, Ioannidis JPA. Persistence of Contradicted Claims in the Literature. *JAMA* [Internet]. 2007 Dec 5;298(21):2517. Available from:
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.298.21.2517>.
62. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003. doi:10.1016/S0140-6736(02)08089-3
63. NIA Adverse Event and Serious Adverse Event Guidelines. Disponível:
https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/2017-06/nia_ae_and_sae_guidelines.docx
64. Yeh RW, Valsdottir LR, Yeh MW, Shen C, Kramer DB, Strom JB, Secemsky EA, Healy JL, Domeier RM, Kazi DS, Nallamothu BK; PARACHUTE Investigators. Parachute use to prevent death and major trauma when jumping from aircraft: randomized controlled trial. *BMJ*. 2018 Dec 13;363:k5094. doi: 10.1136/bmj.k5094. Erratum in: *BMJ*. 2018 Dec 18;363:k5343.
65. Prasad V. Why Randomized Controlled Trials Are Needed to Accept New Practices: 2 Medical Worldviews. *Mayo Clin Proc*. n October 2013;88(10):1046-1050 n
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.04.026>
66. Nickerson RS. Confirmation Bias: A Ubiquitous Phenomenon in Many Guises. *Review of General Psychology*. 1998;2 (2): 175–220.
67. Whelehan DF, Conlon KC, Ridgway PF. Medicine and heuristics: cognitive biases and medical decision-making. *Irish Journal of Medical Science* (1971 -). 2020;189:1477-1484. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02235-1>.
68. Prasad V, Cifu A. A medical burden of proof: Towards a new ethic. *BioSocieties*. 2012;7(1):72–87. doi:10.1057/biosoc.2011.2.

