



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**Curso de Medicina**

**LUCAS RODRIGO GOMES DE CARVALHO**

**USO DE OXIGENOTERAPIA EM PACIENTES COM IAMCSST: UM CASO DE  
REVERSÃO MÉDICA**

Salvador – BA

2021

**LUCAS RODRIGO GOMES DE CARVALHO**

**USO DE OXIGENOTERAPIA EM PACIENTES COM IAMCSST: UM CASO DE  
REVERSÃO MÉDICA**

Trabalho de conclusão de curso a ser apresentado ao curso de medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano do curso.

**Orientador(a):** Dra. Alessandra Carvalho Caldas

**Coorientador(a):** Prof<sup>a</sup> Alcina Marta de Souza  
Andrade

Salvador – BA

2021

**USO DE OXIGENOTERAPIA EM PACIENTES COM IAMCSST: UM CASO DE  
REVERSÃO MÉDICA**

Trabalho de conclusão de curso de Lucas Rodrigo Gomes de Carvalho apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação do 4º ano de medicina.

Salvador, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Dr.a Alessandra Carvalho Caldas  
Orientadora  
Medicina - EBMSP

---

Nome do Examinador  
Medicina - EBMSP

---

Nome do Examinador  
Medicina – EBMSP

## **AGRADECIMENTOS**

À todos os colegas/amigos acadêmicos e professores que me auxiliaram nessa importante etapa da formação acadêmica.

À professora Alessandra Carvalho e Alcina Andrade, que me deram todo o suporte para elaboração do trabalho e se mostraram presentes ao longo de toda jornada, sempre muito atenciosas e solícitas. Agradeço a atenção, disponibilidade e dedicação. Vocês duas são grandes exemplos.

Aos meus pais, avó, irmã e namorada, que sempre acreditaram no meu potencial e ofereceram o apoio necessário para que eu pudesse cumprir com as minhas metas e objetivos. Agradeço por todo o carinho, amor e suporte.

À Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, pela organização, suporte ofertado e ferramentas de apoio que foram fornecidas.

## RESUMO

**Introdução:** Práticas médicas de baixo valor são práticas ineficazes ou que custam mais do que outras opções, mas oferecem eficácia semelhante e trazem prejuízos sociais, econômicos, políticos e administrativos. Tais práticas estão sujeitas à Reversão Médica, que ocorre quando um novo trial - superior aos antecessores em virtude de uma melhor qualidade metodológica – contradiz uma prática clínica atual. Embora estudos anteriores tenham descrito uma série de reversões, faltam dados sobre a qualidade dos estudos envolvidos nas recomendações das diretrizes médicas. **Objetivos:** Descrever a qualidade das evidências que serviram como base para uma das reversões médicas identificadas nas diretrizes. **Metodologia:** Foram analisadas as recomendações ACC/AHA de IAMCSST, das duas últimas décadas. As recomendações precedentes foram comparadas com as da sua versão mais recente. A diretriz mais antiga foi utilizada para identificar as recomendações COR I e II e a mais recente, para identificar quais delas sofreram reversão médica. As recomendações que foram supressas, que perderam força e as recomendações que passaram a ser contraindicadas, foram enquadradas como “reversões médicas” e posteriormente, foram identificados a presença de estudo negativo de melhor qualidade que motivou a reversão no caso selecionado. A reversão selecionada foi sobre o uso rotineiro de oxigenoterapia em pacientes com IAMCSST não complicado durante as primeiras seis horas. Foram utilizados como instrumentos de avaliação metodológica o CONSORT e STROBE, para os ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, respectivamente. **Resultados:** Na soma dos critérios avaliados pela checklist do CONSORT, os estudos analisados adquiriram uma média de 18,8 pontos em um total de 25 (75,5%). Na soma dos critérios avaliados pela checklist do STROBE, os estudos analisados adquiriram uma média de 10,8 pontos em um total de 22 (49%). **Conclusão:** A reversão médica pode ser justificada com base na melhor qualidade dos estudos que motivaram a mudança da conduta anterior, que era baseada em estudos de qualidade metodológica inferior. Dessa forma, as recomendações mais atuais descritas pela ACC / AHA não recomendam mais o uso de oxigenoterapia de rotina em pacientes com IAMCSST não complicado.

**Palavras-chaves:** Reversão Médica; Qualidade metodológica; Diretrizes.

## ABSTRACT

**Introduction:** Low-value medical practices are ineffective practices or that costs more than other options, but offers similar effectiveness and brings social, economic, political and administrative harms. Those practices are subject to Medical Reversal, which occurs when a new trial - superior to its predecessors by virtue of a better methodological quality - contradicts a current clinical practice. Although previous studies have described a series of reversals, data on the quality of studies involved in the recommendation of medical guidelines are lacking.

**Objectives:** To describe the quality of evidence that served as a basis to one of medical reversals identified in guidelines. **Methodology:** The recommendations of ACC/AHA of ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) of the past two decades were analysed. The preceding recommendations have been compared with those of the most recent version. The older guideline was used to identify the COR I and II recommendations and the recent one, to identify which of them have undergone medical reversal. The recommendation that was suppressed, lost power and the recommendations that started to be contraindicated were framed as "Medical Reversals" and posteriorly, the presence of a better-quality negative study, which motivated the reversal in the selected case, was identified. The selected reversal was about the routine use of oxygen therapy in patients with uncomplicated STEMI during the first six hours. The instruments used for methodological evaluation of the studies were CONSORT and STROBE, for randomized clinical trials and for observational studies, respectively. **Results:** In the sum of the criteria formulated by the CONSORT checklist, the studies acquired an average of 18.8 points out of a total of 25 (75.5%). In the sum of the criteria formulated by the STROBE checklist, the studies acquired an average of 10.8 points out of a total of 22 (49%). **Conclusion:** The medical reversal can be justified based on the better quality of the studies that motivated the change of the previous conduct, which was based on studies of inferior methodological quality. Thus, the most current recommendations described by ACC / AHA no longer recommend the routine use of oxygen therapy in patients with uncomplicated STEMI during the first six hours anymore.

**Keywords:** Medical Reversal; Methodological quality; Guidelines.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Diagrama de seleção de artigos .....	21
Figura 2 - Avaliação pela ferramenta CONSORT.....	29
Figura 3 - Avaliação pela ferramenta STROBE.....	31
Quadro 1 - Características gerais dos estudos .....	23
Quadro 1 - Características gerais dos estudos (continuação) .....	24

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Pontuação dos artigos após aplicação do CONSORT .....	25
Tabela 2 - Pontuação dos artigos após aplicação do STROBE .....	30



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	12
<b>2.1 Objetivo geral:</b> .....	12
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	13
<b>4 MÉTODOS</b> .....	16
<b>4.1 Desenho do estudo</b> .....	16
<b>4.2 Estratégia de busca e pesquisa</b> .....	16
<b>4.3 Critérios de elegibilidade</b> .....	16
<b>4.4 Identificação e seleção dos estudos</b> .....	17
<b>4.5 Plano de análise e extração de dados</b> .....	18
<b>4.6 Avaliação da qualidade metodológica</b> .....	18
<b>4.7 Considerações éticas</b> .....	19
<b>5 RESULTADOS</b> .....	20
<b>5.1 Busca e elegibilidade dos estudos</b> .....	20
<b>5.2 Características gerais dos estudos:</b> .....	21
<b>5.3 Avaliação pelos tópicos do CONSORT</b> .....	25
5.3.1 Título, resumo e introdução .....	25
5.3.2 Métodos.....	25
5.3.3 Resultados .....	27
5.3.4 Discussão.....	28
<b>5.4 Avaliação pelos tópicos do STROBE</b> .....	30
5.4.1 Título, resumo e introdução .....	30
5.4.2 Métodos.....	30
5.4.3 Resultados .....	31
5.4.4 Discussão.....	32
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	34
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	41
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	42

## 1 INTRODUÇÃO

Meta-pesquisa é o estudo da própria pesquisa: seus métodos, análises, reprodutibilidade, resultados e incentivos (1). O seu fundamento se dá na necessidade que a ciência tem de reformular o acervo de ideias infundadas que existem no campo científico, avaliando as informações que são passadas, para assimilar quais hipóteses correspondem melhor aos fatos (2).

A meta-pesquisa, abrange uma ampla gama de investigações teóricas, observacionais e experimentais projetadas para estudar a própria pesquisa e suas aplicações (3). Também chamada de metaciência, ela busca melhorar o valor da evidência e consolidar o saber científico, auxiliando a sociedade na prevenção de possíveis falhas geradas nos campos da doutrina, superstições e da pseudociência (1).

Os resultados das pesquisas também podem afetar políticas, práticas e novas pesquisas futuras (4), demonstrando ainda mais a necessidade de se questionar o rigor metodológico durante a sua elaboração e, assim, contribuir para o desenvolvimento de uma Medicina baseada em evidência. Como resultado, os pacientes podem ser submetidos à condutas norteadas por estudos científicos livres dos encargos gerados por erros sistemáticos e metodológicos (5–7).

Entretanto, a meta-pesquisa nem sempre é capaz de fornecer um campo científico totalmente desprovido de informações falsas ou imprecisas. É possível que ocorram falhas importantes na maneira como a investigação científica foi conduzida. Desta forma, mesmo a Medicina baseada em evidência, por vezes pode estar respaldada em condutas duvidosas, inseguras e sem fundamentos, gerando práticas médicas de baixo valor, que afetam, principalmente, aqueles que buscam na Medicina as respostas para manutenção e restauração da sua saúde (8).

Práticas médicas de baixo valor são práticas ineficazes ou que custam mais do que outras opções, mas oferecem eficácia semelhante (9–11). Dentro desse contexto, existe um conjunto de práticas de baixo valor que são denominadas dentro do campo científico de “reversões médicas” (10–12).

A reversão médica ocorre quando um novo ensaio clínico - superior aos antecessores em virtude de um melhor controle, desenho, tamanho ou desfechos – contradiz uma prática clínica atual (11). Dentro das diretrizes de diversos campos da área de saúde, existe uma grande

quantidade de reversões médicas. Recentemente foi feito um estudo, onde analisou-se 363 práticas clínicas adotadas no cotidiano, onde 146 (40,2%) foram consideradas como pior ou sem benefício (10), o que denota a dificuldade de se gerar recomendações que sejam baseadas em trabalhos com elevado nível de evidência.

As reversões estão inclusas em diversas práticas da área de saúde e permitem a identificação de condutas médicas inadequadas ou que não trazem benefício ao paciente, como o uso de medicamentos e procedimentos diagnósticos injustificados, exames laboratoriais sem indicações, consultas desnecessárias, além de hospitalizações evitáveis e outros serviços de auxílio em saúde potencialmente prejudiciais e sem benefícios (13,14).

Um grande exemplo disso, pode ser evidenciado nas diretrizes de 2004 fornecidas pela American Heart Association e pela American College of Cardiology (AHA/ACC), que recomendavam o uso da oxigenoterapia como suporte de rotina para tratamento do infarto agudo do miocárdio (IAM), por se pensar na plausibilidade de que o oxigênio suplementar podia fornecer oxigenação complementar ao miocárdio isquêmico, reduzindo o tamanho do infarto (15,16). Tal recomendação se fazia presente nas principais diretrizes utilizadas para embasar as condutas dentro da cardiologia, mesmo que ainda não existissem evidências o suficiente para respaldar essa prática (17).

Diversos recursos utilizados como norteadores de condutas são pautados em informações de baixo nível de evidência científica e são inseridos nas diretrizes como fundamentais para o manejo dos pacientes, mesmo quando a veracidade daquela informação se baseia em opiniões de especialistas, estudos de caso ou padrões de atendimentos hospitalares (18). Sendo assim, essas práticas de baixo valor estão sempre sujeitas ao processo de reversões médicas, resultando em danos físicos e emocionais ao paciente, enfraquecendo a confiabilidade pública no serviço de atendimento médico e gerando amplo desgaste financeiro para o sistema público e privado de saúde (11).

Embora estudos anteriores tenham descrito uma série de reversões médicas, faltam dados sobre a qualidade metodológica dos estudos envolvidos nas recomendações presentes nas diretrizes. Por conta desse cenário, se faz necessário a identificação das reversões e a análise da qualidade dos estudos que as sustentam, uma vez que o uso contínuo de práticas de baixo valor não só traz prejuízo ao tratamento do paciente, como também, geram condutas dispendiosas e prejudiciais em vários aspectos políticos, econômicos, administrativos e sociais. Além disso, o

conhecimento dos fatores predisponentes para a reversão médica pode ter implicações na aprovação de condutas mais eficientes e eficazes e previne o campo científico da indicação de novas práticas de baixo valor.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral:**

Descrever a qualidade das evidências científicas que serviram como base para uma das reversões médicas identificadas nas recomendações das diretrizes da ACC / AHA para IAMCSST nas últimas duas décadas.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

A reversão médica ocorre quando uma prática aceita - métodos diagnóstico, prognóstico ou terapêutico - é substituída por outra considerada como superior ou menos danosa (19). Portanto, as reversões são 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 saúde (20).

Eventualmente, as reversões médicas são originadas com base em estudos de maior robustez científica. Ensaio clínico randomizado bem construído, são capazes de identificar e alterar práticas recomendadas que adotam como base outros estudos de menor grau de evidência e que não são capazes de trazer resultados significativos para o campo da saúde (19). Com isso, o uso excessivo de cuidados desnecessários abrange aspectos políticos, econômicos e sociais. Estima-se que 10 a 30% de todas as práticas de saúde têm pouco ou nenhum benefício para o paciente (21) e que cerca de US \$ 158 - US \$ 226 bilhões são gastos em atendimento clínico de baixo valor todos os anos (22).

O interesse neste tema aumentou nos últimos anos. Em 2008 ANPPS – Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde identificou as principais áreas em potencial a serem melhoradas com intuito de promover uma saúde mais eficaz e um atendimento mais acessível, a partir da redução substancial de serviços médicos desnecessários, listando os seguintes itens: (1) uso inadequado de medicamentos; (2) testes laboratoriais desnecessários; (3) intervenções de assistência à maternidade injustificadas; (4) procedimentos de diagnóstico injustificados; (5) consultas desnecessárias; (6) visitas e hospitalizações evitáveis do departamento de emergência; (7) serviços de palição inadequados no final da vida e serviços preventivos potencialmente prejudiciais e sem benefício. Sendo esses, os principais focos das práticas de baixo valor que estão sujeitas ao processo de reversão médica (23).

Em 2012, foi lançada formalmente pela ABIM Foundation a campanha “Choosing Wisely”, com a principal missão focada na escolha de práticas médicas que sejam suportadas por evidências bem consolidadas, verdadeiramente necessárias e livres de danos. Segundo a plataforma oficial da Choosing Wisely, diversos grupos de especialistas ficaram encarregados de identificar testes ou procedimentos comumente usados em seu campo, cuja necessidade deveria ser questionada e discutida, gerando uma lista que atualmente possui mais de 600 recomendações para profissionais e pacientes.

Em 2013, um estudo objetivou identificar práticas médicas que não oferecem benefícios líquidos para os pacientes. Na conclusão, apresentou 146 práticas médicas que sofreram reversão em 2044 publicações originais da *New England Journal of Medicine*, de 2001 até 2010 (10). Outro estudo realizado em 2019, identificou 396 reversões médicas que abrangem diferentes especialidades. Foi compilada uma lista de reversões que apareceram em mais de 3000 ensaios clínicos randomizados dos três principais periódicos médicos (*Journal of the American Medical Association*, *The Lancet*, e *New England Journal of Medicine*) em um período de 15 anos (24).

Exemplos de reversões médicas também aparecem nas diretrizes que regem a prática clínica atual. As diretrizes são definidas como um conjunto de recomendações geradas para guiar a prática médica, com base nas evidências disponíveis na literatura. Possuem o papel de uniformizar as condutas e auxiliar os profissionais de saúde nas tomadas de decisões e adoção de práticas comportamentais (25). Os guidelines analisados se apropriam de uma metodologia de classificação desenvolvidas por uma força tarefa (26), que divide as recomendações de acordo com a “Class of Recommendation” (COR), sendo essa uma estimativa do tamanho do efeito do tratamento, que considera o balanceio entre riscos e benefícios, com intuito de comprovar a eficácia e a utilidade de uma determinada conduta. Além de utilizar também o “Level of Evidence” (LOE), que consiste em uma estimativa da certeza ou precisão do efeito do tratamento, baseando-se no nível de evidência de cada estudo analisado para a geração daquela recomendação. O COR considera as recomendações como sendo de classe I, IIa, IIb ou III, enquanto o LOE, as classifica em A, B ou C, de acordo com definições específicas que podem ser encontradas dentro de cada guideline (27,28).

Um importante exemplo de reversão médica, com grande impacto, aparece nas Diretrizes de 2004 da ACC / AHA para o manejo de pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCSST), que possui dentro das suas recomendações, o uso de oxigênio suplementar para todos os pacientes que não possuem complicações do IAMCSST durante as primeiras 6 horas. Entretanto, estudos mais atualizados demonstram uma grande escassez de evidências relacionadas à essa conduta, demonstrando ainda, efeitos danosos aos próprios pacientes que deveriam se beneficiar com essa prática rotineira (29).

Além disso, as Diretrizes de 2013 da ACC / AHA para o gerenciamento de Infarto do Miocárdio com elevação do ST, contradiz a própria recomendação passada, quando cita que existem poucos dados para apoiar ou refutar o valor do uso rotineiro de oxigênio na fase aguda

do IAMCSST, sendo necessário uma administração cautelosa, visto que uma análise de três 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 ambiente (27).

Portanto, não há evidências bem consolidadas de que a administração rotineira de oxigênio suplementar nas primeiras horas em pacientes com IAM não complicado, possa trazer algum tipo de benefício para o quadro clínico do enfermo. O pensamento de que a oxigenoterapia poderia reduzir o tamanho do infarto e trazer outros benefícios dentro desse cenário, é embasado em trabalhos de baixa magnitude ou que são enquadrados apenas como geradores de hipóteses (17). Além do mais, é possível que a administração de oxigênio por tempo prolongado possa gerar aumento da resistência vascular sistêmica e, conseqüentemente, da pressão arterial, ocasionando em uma redução do débito cardíaco (30).



## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo metacientífico de coorte, descritivo. Os objetos de estudo utilizados como base foram as diretrizes - e suas atualizações (focused updates) - das duas últimas décadas (2000 – 2019) de infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) da American Heart Association (AHA) em conjunto com a American College of Cardiology (ACC). As recomendações descritas nesses guidelines foram as unidades de observação da coorte.

### **4.2 Estratégia de busca e pesquisa**

Foram utilizados como base as diretrizes e updates das duas últimas décadas (2000 – 2019) sobre infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) da American Heart Association (AHA) em conjunto com a American College of Cardiology (ACC).

A busca das diretrizes foi feita no site oficial da American Heart Association, na aba de “Diretrizes e Declarações” e através de uma busca bibliográfica realizada no PubMed, utilizando os descritores “Guidelines for the management” AND “Myocardial Infarction” AND “ACC/AHA” AND “ST-elevation”, desenvolvida segundo método PICO (*Population, Intervention, Control and Outcomes*).

### **4.3 Critérios de elegibilidade**

Foram incluídos para a análise as diretrizes de prática clínica da ACC/AHA relacionados com o infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST), que tiveram suas recomendações precedentes comparadas com as recomendações das suas versões mais recentes entre os anos de 2000 e 2019. Também foram listadas as recomendações presentes nas atualizações de ambas as diretrizes que foram publicadas pela própria ACC/AHA, tanto no ano de 2007 e 2009 (atualizações da diretriz de 2004), quanto no de 2014 (atualização da diretriz de 2013).

Foram listadas todas as recomendações de terapêutica de acordo com a classificação utilizada pelas próprias diretrizes, que levam como critério organizacional o nível de evidência (LOE A, B ou C) e a classe da recomendação (COR I, II ou III). Com base nessa padronização, foram excluídos da análise os estudos baseados em opiniões de especialistas, relatos de casos, pesquisas em animais, estudos que não estão mais disponíveis na íntegra para consulta nas ferramentas de busca bibliográficas, pré-publicações (preprints) e subestudos (análises secundárias de um estudo previamente publicado).

A primeira diretriz (2004) foi utilizada com intuito de identificar todas as recomendações encontradas no contexto clínico, que estavam enquadradas na classe de recomendação (COR) I e II. Já a diretriz mais recente (2013), foi utilizada para identificar quais as recomendações passaram pelo processo de reversão médica. As recomendações que foram supressas ao longo do tempo, assim como as recomendações cujo COR passou de I ou II para COR III, e aquelas que tiveram perda de força (passou de COR I para IIa ou IIb; ou de IIa para IIb) foram enquadradas como “Reversões Médicas” (RM).

#### **4.4 Identificação e seleção dos estudos**

Caso existisse uma nova evidência contradizendo a recomendação prévia, foi considerada ocorrência de RM baseada em evidência. No entanto, na ausência de uma nova evidência que o fizesse, foi considerada ocorrência de RM baseada em racionalidade. A reversão selecionada para avaliação dos estudos que a embasaram foi sobre o uso rotineiro de oxigenoterapia em pacientes com IAMCSST não complicado durante as primeiras seis horas.

Inicialmente, os estudos foram identificados nas referências do próprio guideline onde ocorreu a mudança da recomendação. Além disso, foi realizada uma pesquisa através da utilização da ferramenta de busca bibliográfica avançada na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e na base de dados eletrônicos PubMed, onde se buscou manualmente, os ensaios clínicos randomizados negativos que motivaram a reversão, utilizando a estratégia PICO, com os seguintes descritores da reversão médica: “Oxygen Therapy” OR “Oxygen” AND “Myocardial Infarction” AND “ST-segment elevation myocardial infarction”. Após identificação do(s) artigo(s), todos foram posteriormente avaliados quanto ao seu grau de evidência.

Todas as avaliações foram realizadas por dois investigadores, para reduzir o risco de perda de dados e vieses. As discordâncias em relação a classificação das reversões, a partir da análise

dos guidelines, foram alinhadas através de discussão entre os dois investigadores, evitando assim, perdas de dados ou entendimento errôneo das recomendações.

#### **4.5 Plano de análise e extração de dados**

Tanto os artigos que embasaram a recomendação do guideline mais antigo, quanto os que serviram como base para a reversão médica, foram armazenados em um banco de dados para posterior extração. Os dados foram extraídos e sintetizados através de uma tabela preenchida pelo autor de coleta pré-definida. As características extraídas dos estudos incluíram: título, autor, ano de publicação, se houve ou não truncamento, tipo do estudo, tempo de seguimento/duração da análise, tamanho da amostra, tipo de desfecho, objetivo do estudo e desfecho avaliado.

#### **4.6 Avaliação da qualidade metodológica**

Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos que geraram as recomendações analisadas, foi utilizado o instrumento preconizado pela Cochrane Colaboration denominado de CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), para avaliação dos ensaios clínicos, constituído de 25 itens que avaliam desvios na avaliação do efeito de um tratamento. Já para os estudos com desenho observacional, foi utilizado o STROBE, apropriando-se dos 22 itens presentes na sua plataforma. Para este, será utilizado o *checklist* voltado para os estudos de coorte, caso-controle e corte transversal. Essa avaliação objetivou comparar a qualidade dos estudos envolvidos, demonstrando a superioridade em termos de confiabilidade dos resultados, bem como a validade e aplicabilidade de suas conclusões. A avaliação foi realizada através da somatória de cada item do checklist que foi preenchido pelo artigo. Na plataforma CONSORT, cada item maior possui o valor de um ponto e cada subdivisão de item possui o valor de 0,5 pontos, somando um total de 25 pontos. Os itens que não puderam ser enquadrados na avaliação de um artigo em específico, foram preenchidos com a sigla NA (não aplicável) e receberam a pontuação correspondente àquele item. No STROBE, cada item maior possui o valor de um ponto e cada subdivisão possui um valor equivalente ao resultado da divisão do valor total de um item (um ponto), dividido pelo número de subdivisões que existem dentro dele, somando um total de 22 pontos. Os resultados foram representados em porcentagem.

#### **4.7 Considerações éticas**

Devido ao desenho do estudo, não foi necessário a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

## 5 RESULTADOS

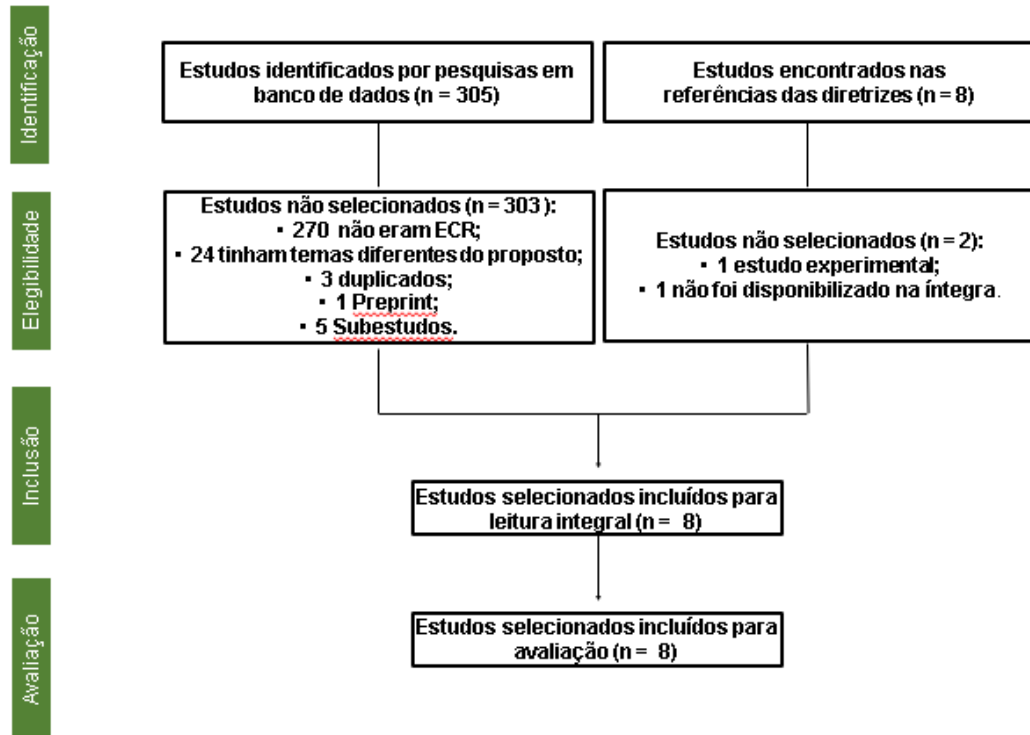
### 5.1 Busca e elegibilidade dos estudos

Foram identificados no total, cinco diretrizes que abordassem sobre o manejo dos pacientes com IAMCSST: 2004 e 2013, além das suas atualizações dos anos de 2007, 2009 e 2014.

Após a leitura das diretrizes, uma lista de 218 recomendações foi inicialmente identificada, 35 (16%), 93 (43%) e 90 (41%) com base no nível de evidência A, B e C, respectivamente. De 51 (23%) tentativas de reversão, seis foram identificadas como reversões médicas, sendo elas: (1) uso rotineiro de oxigenoterapia; (2) normalização agressiva de potássio e magnésio; (3) combinação de Abciximab e trombolíticos em meia dose para repercussão; (4) intervenção coronária percutânea primária tardia no choque cardiogênico; (5) bomba de balão intra-aórtico no choque cardiogênico e (6) edema pulmonar.

Nas referências das diretrizes analisadas, foram encontrados oito estudos relacionados com o uso rotineiro da oxigenoterapia. Entretanto, um dos estudos era experimental (15) e outro não foi encontrado na íntegra para consulta nas ferramentas de busca bibliográficas, sendo excluídos da amostra. Na busca avançada do PubMed, foram encontrados 305 artigos entre 2000 e 2019. Destes, foram excluídos 24 estudos através do título e resumo, 270 estudos por não se tratar de ensaios clínicos randomizados, três duplicatas, cinco subestudos e um Preprint, sendo, portanto, incluídos na amostra, 8 estudos (16,17,31–36) (Figura 1).

Figura 1 - Diagrama de seleção de artigos



Fonte: elaborada pelo autor, 2020.

## 5.2 Características gerais dos estudos:

Seis dos estudos selecionados apresentaram conclusões desfavoráveis ao uso da oxigenoterapia como conduta de rotina (17,31–33,35,36). Todos eles eram estudos de intervenção, realizados entre 1970 e 2017, onde apenas o de McNulty (36) não foi randomizado. Esses estudos englobaram um tamanho amostral de 7951 pacientes. Os estudos de Rawles (32) e Wilson (33) tiveram um tempo de seguimento/duração da análise de 24 horas, um estudo de seis meses (31), um estudo de um ano (17), um estudo de trinta dias (35) e o estudo de McNulty (36) não apresentou essa informação. Os outros dois estudos apresentaram conclusões favoráveis em relação ao uso da oxigenoterapia de rotina (16,34). Ambos possuíam desenhos observacionais e foram realizados entre 1970 e 1976. Esses dois estudos englobaram uma amostra de 56 pacientes, onde o tempo de seguimento/duração da análise dos participantes do estudo de Madias (16) não foi informado e o do estudo de Fillmore (34), foram nos primeiros três e quatro dias após a admissão hospitalar.

Dos seis estudos desfavoráveis, dois possuíam apenas desfechos substitutos (33,36), três possuíam desfechos clínicos e substitutos, incluindo mortalidade (31,32,35) e somente o

estudo de Hofmann (17) possuía apenas desfecho clínico. Os estudos de Stub, Rawles e Ranchord (31,32,35) avaliaram os efeitos do tratamento no tamanho/gravidade do infarto. O estudo de McNulty (36) avaliou os efeitos do oxigênio suplementar no fluxo sanguíneo coronário. Rawles (32) avaliou uso de analgésicos e incidência de arritmias e o estudo de Wilson (33) documentou a ocorrência de hipoxemia e avaliou o uso nacional de oxigênio suplementar e oximetria de pulso.

Já os dois estudos favoráveis ao uso do oxigênio de rotina, possuíam apenas desfechos substitutos (16,34). Madias (16) determinou os efeitos da inalação de oxigênio na lesão isquêmica, enquanto Fillmore (34) avaliou medidas de oxigênio arterial, PCO<sub>2</sub>, pH e concentração de lactato para avaliar a gravidade funcional do infarto. Nenhum estudo foi truncado (Tabela 1 e 2).

Quadro 1 - Características gerais dos estudos

<b>Autor / Ano de publicação</b>	<b>Tamanho amostral</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Tipo de estudo</b>
Madias, 1976	17 pacientes	Determinar os efeitos da inalação de oxigênio na lesão isquêmica em pacientes com infarto agudo do miocárdio anterior	Observacional
Fillmore, 1970	39 pacientes	Obter medidas de oxigênio arterial, PCO <sub>2</sub> , pH e concentração de lactato em pacientes com IAM e relacionar esses dados com a estimativa clínica da gravidade funcional do infarto	Observacional
Rawles, 1976	200 pacientes	Determinar o efeito do tratamento com oxigênio à pressão atmosférica sobre a gravidade do infarto, a incidência de arritmias e o uso de analgésicos	Intervenção
Wilson, 1997	50 pacientes	Documentar a ocorrência de hipoxemia nas primeiras 24 horas após um IAM e avaliar a utilização nacional de oxigênio suplementar e oximetria de pulso	Intervenção
Stub, 2015	836 pacientes	Comparar a oxigenoterapia suplementar com a não-oxigenoterapia em pacientes normóxicos com IAMCSST para determinar seu efeito no tamanho do infarto do miocárdio	Intervenção
Hofmann, 2017	6629 pacientes	Avaliar o efeito da oxigenoterapia na mortalidade por todas as causas em um ano entre pacientes com suspeita de infarto do miocárdio que não apresentavam hipoxemia no início do estudo	Intervenção
Ranchord, 2012	148 pacientes	Comparar a terapia de oxigênio em alta concentração com a terapia titulada no IAMCSST não complicado. Os desfechos clínicos de interesse foram tamanho do infarto e mortalidade em 30 dias	Intervenção
McNulty, 2004	27 pacientes	Examinar os efeitos da administração de oxigênio suplementar no fluxo sanguíneo coronário em pacientes submetidos à cateterismo cardíaco	Intervenção não-randomizado

Fonte: elaborada pelo autor, 2020.



Quadro 2 - Características gerais dos estudos (continuação)

<b>Truncamento</b>	<b>Tempo de seguimento / Duração da análise</b>	<b>Tipo de desfechos</b>	<b>Desfechos</b>
Não	X	Substituto	Pressão sanguínea, hipóxia, frequência cardíaca, alteração do segmento-ST, melhora da dor torácica
Não	Primeiros 3 - 4 dias após admissão	Substituto	Hipóxia, medidas de PCO <sub>2</sub> , pH e concentração de lactato
Não	24 horas	Clínico e substituto	Mortalidade, uso de analgésico, incidência de arritmias, nível sérico de enzimas cardíacas, tempo de ejeção ventricular esquerda, hipóxia e gravidade do infarto
Não	24 horas	Substituto	Hipoxemia, arritmia e alteração do segmento-ST
Não	6 meses	Clínico e Substituto	Tamanho do infarto por nível sérico de enzimas cardíacas e imagem da Ressonância magnética, avaliação da dor, mortalidade e eventos adversos (morte, reinfarto, choque cardiogênico, arritmia, derrame etc.)
Não	1 ano	Clínico	Análises de mortalidade, reinternação com infarto do miocárdio e reinternação com infarto do miocárdio
Não	30 dias	Clínico e substituto	Mortalidade, hipóxia, tamanho do infarto por nível de troponina T, massa do infarto por nível de BNP e imagem por ressonância magnética, fração de ejeção do ventrículo esquerdo
Não	X	Substituto	Frequência cardíaca, pressão sanguínea, diâmetro das artérias coronárias, hipóxia e nível sérico de óxido nítrico, nitrosina, endotelina-1, adenosina e resposta da acetilcolina

Fonte: elaborada pelo autor, 2020.

### 5.3 Avaliação pelos tópicos do CONSORT

Na soma dos critérios avaliados pela checklist do CONSORT, o estudo realizado por Rawles (32) adquiriu uma somatória de 14,5 pontos (58%) e o estudo de Wilson (33) obteve 16 pontos (64%). Já nos estudos realizados por Hofmann (17) e Stub (31), foi adquirido uma somatória de 23 (92%) e 23,5 (94%), respectivamente. O estudo de Ranchord (35) e o de McNulty (36), adquiriram 18 pontos (72%).

Tabela 1 - Pontuação dos artigos após aplicação do CONSORT

<b>Autor</b>	<b>Pontuação/Porcentagem</b>
Stub et al. (31)	23,5 / 94%
Hofmann et al. (17)	23 / 92%
Ranchord et al. (35)	18 / 72%
McNulty et al. (36)	18 / 72%
Wilson et al. (33)	16 / 64%
Rawles et al. (32)	14,5 / 58%

Fonte: elaborada pelo autor, 2020.

#### 5.3.1 Título, resumo e introdução

Dos seis estudos avaliados através do CONSORT, apenas os estudos de Rawles e Ranchord (32,35) se identificaram no título como ensaios clínicos randomizados. Todos os estudos apresentaram um resumo estruturado com informações sobre desenho de estudo, métodos, resultados e conclusão, de forma clara, transparente e suficientemente detalhado.

Todos os estudos apresentaram a base científica e a justificativa para a sua realização e as suas hipóteses e objetivos (17,31–33,35,36).

#### 5.3.2 Métodos

Dos seis estudos, apenas os estudos de Hofmann, Stub e Ranchord (17,31,35) fizeram a descrição detalhada dos seus respectivos desenhos. Esses estudos eram multicêntricos, abertos,

randomizados e controlados. Um estudo não especificou os critérios de elegibilidade para os participantes e não forneceu informações e especificações do local em que foi feita a coleta de dados (36).

Todos os estudos apresentaram as intervenções de cada grupo de forma minuciosa, fornecendo uma descrição detalhada das intervenções de controle, duração dos tratamentos, condições especiais em que os grupos se encontravam, bem como os métodos, formas de administração e duração da intervenção. Nenhum deles realizou alterações importantes nos métodos após terem sido iniciados (17,31–33,35,36).

O estudo realizado por Stub (31) não forneceu medidas pré-especificadas relacionadas ao desfecho. Apresentou um escore de dor, sem ter citado qual a escala ou o método de avaliação utilizado. Esse estudo também foi o único a realizar análise interina, através do Comitê de Monitoramento de Segurança de Dados, após 405 randomizações e recomendou a continuação do ensaio até o alvo planejado. Os estudos de Hofmann, Stub e Ranchord (17,31,35) definiram o tamanho da amostra através de cálculos amostrais pré especificados, enquanto os outros três (32,33,36), determinaram o tamanho da amostra por conveniência.

O estudo de Ranchord apresentou as alterações sobre variáveis de desfechos. As principais variáveis de resultado foram mortalidade em trinta dias e tamanho do infarto medido pelo nível de troponina T, 66 a 78 horas após a randomização. Por causa do reconhecimento de que o estudo provavelmente seria insuficiente para as variáveis do desfecho principal, estabeleceu-se uma variável de resultado secundária pré-planejada: o risco relativo de mortalidade, determinado por meta-análise de dados

Em relação à randomização e ao cegamento, apenas um estudo não foi randomizado (36). Os estudos de Rawles, Wilson e Ranchord (32,33,35) não descreveram o método utilizado para geração da sequência randomizada de alocação, enquanto os estudos de Hofmann e Stub (17,31) utilizaram uma sequência de randomização online gerada por computador. Três estudos ocultaram as alocações através de envelopes selados (31–33) e apenas um estudo não especificou quem gerou a sequência de alocação e qual o mecanismo utilizado para randomização (35). De todos os estudos, apenas o estudo de Rawles (32) foi cegado. O cegamento foi do tipo duplo cego, realizado através de cilindros blindados. Os cilindros foram protegidos para que a identidade do gás não ficasse aparente para a equipe médica ou para os

pacientes. No momento da intervenção, a equipe de enfermagem não sabia que o uso de analgésicos estava sendo avaliado.

Para análise estatística, os seis estudos apresentaram os métodos estatísticos que foram utilizados, especificando qual recurso foi utilizado para cada análise (17,31–33,35,36). Já os métodos para análises adicionais (análises de subgrupo e análises ajustadas), foram apresentados por apenas quatro estudos (17,31,32,35).

### 5.3.3 Resultados

Todos os seis estudos apresentaram o número de participantes randomicamente atribuídos, com as perdas e exclusões que ocorreram após a randomização, bem como as datas de recrutamento e períodos de acompanhamento. No estudo de Rawles (32), dos 200 pacientes randomizados, o infarto não foi confirmado em dezoito pacientes no grupo ar ambiente e 25 no grupo de oxigênio, tendo sido excluídos da análise. Já no estudo de Wilson (33), dos 42 randomizados, houve a perda de um paciente (morte) e quatro pacientes saíram de forma voluntária antes do estudo ser finalizado. No estudo realizado por Stub (31), dos 638 pacientes randomizado para o grupo que não foi submetido à oxigenoterapia, foram excluídos vinte pacientes por violação do protocolo, oito por consentimento recusado, um por inscrição duplicada, 56 por não atenderem os critérios para IAMCSST e doze por possuírem outros diagnósticos. Já no grupo que foi submetido ao oxigênio, foram excluídos quinze por violação do protocolo, seis por consentimento recusado, 62 por não atenderem os critérios diagnósticos para IAMCSST e dezessete por outros diagnósticos. Para a análise do resultado primário neste ensaio, os dados dos picos de troponina e CK não estavam disponíveis em todos os pacientes, em ambos os grupos. Os autores adotaram uma estratégia de integração trapezoidal com imputação múltipla usando o método de Markov Chain Monte Carlo e análise de sensibilidade para lidar com os dados perdidos. No estudo de Hofmann (17), dos 6629 randomizados, 297 participantes do grupo tratado com oxigênio não completaram a participação até o final do tratamento. Os motivos apresentados foram: 164 retiraram-se do estudo, 23 tiveram alta precoce, 47 tiveram mudanças nas circunstâncias clínicas, 51 foram submetidos a erros técnicos ou de comunicação e doze por outros motivos ou motivos desconhecidos. Já no grupo tratado com ar ambiente, 106 participantes não completaram o estudo, dezesseis retiraram-se do estudo, 36 tiveram alta precoce, dezenove tiveram mudanças nas circunstâncias clínicas, 29 foram submetidos a erros técnicos ou de comunicação e seis por outros motivos ou motivos

desconhecidos. No estudo de Ranchord (35), dos 148 indivíduos que foram randomizados, doze foram retirados: cinco por falta de um consentimento formal documentado, cinco por conta de um diagnóstico alternativo e dois por atenderem os critérios de exclusão reconhecidos após a randomização (choque cardiogênico). Os estudos de Wilson e de McNulty (33,36) não apresentam a tabela representativa dos dados de base demográfica e características clínica de cada grupo.

Três estudos não especificaram se foi realizada uma análise por intenção de tratar (32,33,35). Um estudo realizou análise por intenção de tratar e uma análise por protocolo suplementar para os pacientes que foram excluídos se eles não tivessem concluído a participação no estudo até o fim do período de tratamento, a menos que a não conclusão fosse devido a hipoxemia (17). Apenas no estudo de Stub (31) todas as análises primárias foram realizadas por intenção de tratar.

Todos os seis estudos relataram os resultados para cada grupo, juntamente com o tamanho do efeito e os efeitos ou danos indesejados que ocorreram ao longo dos estudos (17,31–33,35,36). Entretanto, em quatro dos estudos que apresentaram desfechos binários, três apresentaram os resultados em valores absolutos e relativos (17,31,35).

#### 5.3.4 Discussão

Os seis estudos apresentaram na discussão a extensão em que os seus respectivos resultados podem ser generalizados para outras circunstâncias, bem como a aplicabilidade dos achados do estudo clínico para a prática cotidiana. Todos interpretaram os resultados de maneira consistente e consideraram outras evidências que são relevantes naquele contexto (17,31–33,35,36).

Os estudos realizados por Stub, Hofmann, McNulty e Ranchord (17,31,35,36) apresentaram informações sobre as fontes de financiamentos ou outros apoios, evidenciando o papel desses apoiadores dentro do estudo. Os outros dois estudos não apresentaram essas informações (32,33).

Figura 2 - Avaliação pela ferramenta CONSORT

	Rawles, J. et al.	Wilson, A. et al.	Stub, D. et al.	Hofmann, R. et al.	Ranchord, M. et al.	McNulty, H. et al.
1	+	X	X	X	+	X
2	+	+	+	+	+	+
3	X	X	+	+	+	X
4	+	+	+	+	+	X
5	+	+	+	+	+	+
6	+	+	X	+	+	+
7	X	X	+	+	+	X
8	X	X	+	+	X	NA
9	+	+	+	+	X	NA
10	X	+	+	+	X	NA
11	+	X	X	X	X	X
12	+	+	+	+	+	+
13	+	+	+	+	+	NA
14	+	+	+	+	+	X
15	+	X	+	+	+	X
16	X	X	+	X	X	NA
17	+	+	+	+	+	+
18	+	+	+	+	+	X
19	+	+	+	+	+	+
20	X	+	+	+	+	+
21	+	+	+	+	+	+
22	+	+	+	+	+	+
23	X	X	+	+	X	X
24	X	X	+	+	X	X
25	X	X	+	+	+	+

Fonte: elaborada pelo autor, 2020.

## 5.4 Avaliação pelos tópicos do STROBE

Na soma dos critérios avaliados pela checklist do STROBE, um estudo adquiriu uma somatória de 10,83 pontos (49%) (16). Já o estudo realizado por Fillmore (34), alcançou uma somatória de 10,66 pontos (48%).

Tabela 2 - Pontuação dos artigos após aplicação do STROBE

<b>Autor</b>	<b>Pontuação / Porcentagem</b>
Madias et al. (16)	10,83 / 49%
Fillmore et al. (34)	10,66 / 48%

Fonte: elaborada pelo autor, 2020.

### 5.4.1 Título, resumo e introdução

Dos dois estudos avaliados através do STROBE (16,34), nenhum deles indicou o desenho do estudo no título ou no resumo. No estudo de Fillmore (34), não foi disponibilizado um resumo com sumário informativo do que foi feito e encontrado, não tendo apresentado informações relacionadas à descrição dos métodos, resultados e conclusão.

Ambos os estudos trouxeram detalhamento do referencial teórico e utilizaram como motivos para execução da pesquisa a importância e repercussão do tema na prática clínica, bem como a lacuna que existia sobre seus respectivos temas na literatura. Também descrevem de forma clara os seus objetivos específicos e hipóteses pré-existentes (16,34).

### 5.4.2 Métodos

Nenhum dos dois artigos apresentam informações relativas ao desenho de estudo e não realizaram descrições claras sobre os locais e datas relevantes e nem do período de recrutamento dos participantes (16,34). Apenas o estudo de Madias (16) apresentou os critérios de exclusão dos participantes.

Os dois estudos definiram claramente todos os desfechos, preditores e critérios diagnósticos bem estabelecidos para o IAMCSST, bem como as fontes dos dados e detalhamento dos métodos utilizados na mensuração de cada variável de interesse. Ambos explanaram algumas das metodologias adotados para evitar potenciais fontes de vieses, como método de calibração dos instrumentos e forma de armazenamento das amostras, apesar de não citarem os possíveis fatores confundidores em potencial (16,34).

O estudo de Fillmore (34) descreveu que os pacientes foram selecionados de maneira aleatória, sem ter especificado a metodologia utilizada para essa seleção. No estudo de Madias (16), não houve nenhuma informação sobre como se determinou o tamanho amostral.

Em relação às variáveis quantitativas, o estudo de Madias (16) apresentou uma avaliação da progressão da dor, sem ter especificado de que forma ela foi quantificada, não tendo apresentado nenhuma forma objetiva ou subjetiva para avaliação do quadro algico dos pacientes. Nenhum dos dois estudos apresentaram os métodos estatísticos que foram utilizados para controle dos confundimentos, análise de subgrupos, interações e nem análise de sensibilidade (16,34). O estudo de Fillmore (34) não apresentou em nenhum momento informações sobre os métodos estatísticos utilizados em seu estudo.

#### 5.4.3 Resultados

O estudo de Madias (16) não descreveu o número de participantes em cada etapa do estudo. O autor traz apenas a média dos achados encontrados e não forneceu informações de quantos foram efetivamente analisados e se de fato todos concluíram o estudo.

Nenhum dos dois estudos descreveram perdas de participantes e não utilizaram diagrama de fluxo. Os estudos não citaram as características demográficas e sociais dos participantes, tendo incluído apenas informações sobre idade e sexo. Também não descreveram informações sobre potenciais fatores de confusão. Ambos descreveram o número de eventos-desfecho ao longo do tempo e os resultados das análises de subgrupos, interação, sensibilidade não foram apresentados, pois não foram utilizados métodos estatísticos adicionais (16,34).



#### 5.4.4 Discussão

Nas discussões de ambos os estudos, foi apresentado um resumo sobre os principais achados, com interpretação consistentes dos resultados, apresentação de estudos semelhantes e outras evidências relevantes. Também foram discutidas as possibilidades de extrapolação dos seus resultados para outras populações. Nenhum dos dois estudos trouxeram as suas limitações, fontes de potenciais vieses, com suas magnitudes, e não especificaram se houve fonte de financiamento ou o papel dos financiadores dentro do estudo (16,34).

Figura 3 – Avaliação pela ferramenta STROBE

	Madias, E. et al.				
1	X		+		
2	+				
3	+				
4	X				
5	X				
6	+				
7	+				
8	+				
9	+				
10	X				
11	X				
12	X	X	X	X	X
13	X	X	X	X	X
14	X	X	X	X	X
15	+				
16	X	+	X	X	X
17	X				
18	+				
19	X				
20	+				
21	+				
22	X				

	Fillmore, J. et al.				
1	X		X		
2	+				
3	+				
4	X				
5	X				
6	X				
7	+				
8	+				
9	+				
10	X				
11	+				
12	X	X	X	X	X
13	+	X	X	X	X
14	X	X	X	+	X
15	+				
16	X	X	X	X	X
17	X				
18	+				
19	X				
20	+				
21	+				
22	X				

Fonte: elaborada pelo autor, 2020.

## 6 DISCUSSÃO

Os resultados desse trabalho sugerem que a qualidade dos estudos utilizados para embasar a recomendação de oxigênio suplementar para todos os pacientes que não possuam complicações do IAMCSST durante as primeiras seis horas não é satisfatória. Os dois estudos observacionais analisados adquiriram pontuações abaixo de 50% no checklist do STROBE. Além disso, a própria diretriz da AHA cita que essa recomendação também foi pautada em um estudo experimental, realizado por Maroko (15), em 1975, que avaliou o efeito da inalação de ar rico em oxigênio no tamanho do infarto em quinze cachorros. Apesar do experimento ter concluído que a administração de oxigênio após oclusão da artéria coronária diminuiu o tamanho da lesão isquêmica e reduziu o eventual desenvolvimento de necrose, sabe-se que esse tipo de desenho de estudo ocupa a base da pirâmide de evidência, possuindo sua importância como geradores de hipóteses, de forma que não se deve definir condutas na prática clínica diretamente desse tipo de estudo. Tais achados sugerem que a quantidade de práticas ineficazes ou que custam mais caro do que outras opções, na área da saúde, ainda é uma realidade. Uma quantidade elevada de reversões médicas vem sendo identificadas dentro do campo científico, dificultando cada vez mais a confiança por parte dos profissionais de saúde nas recomendações de prática clínica listadas nas diversas diretrizes existentes.

Em relação aos seis estudos de intervenção que apresentaram conclusões desfavoráveis ao uso da oxigenoterapia como conduta de rotina (motivadores da reversão médica) (17,31–33,35,36), pode-se perceber que a qualidade das evidências de todos é superior, de forma que os estudos alcançaram pontuações superiores à 50%, quando avaliados pelo CONSORT. Entretanto, apenas dois dos estudos (17,31), apresentaram pontuações acima de 90%. Isso mostra que mesmo os estudos que motivam as reversões médicas, ainda podem estar longe do que seria o cenário perfeito em termos de qualidade metodológica.

Na revisão sistemática publicada por Cabello (37), para avaliar os efeitos do uso rotineiro de oxigênio inalado em casos agudos de infarto do miocárdio (IAM), a qualidade da evidência para os resultados considerados "críticos para a tomada de decisão" foi muito baixa para morte e baixo para dor e isquemia recorrente. Enquanto para outros resultados julgados "importantes, mas não críticos para a tomada de decisão", como o tamanho do infarto medido por marcadores biológicos, a qualidade da evidência foi baixa, e muito baixa no caso de tamanho do infarto estimado por ressonância magnética. A classificação foi realizada de acordo com a ferramenta GRADE, usada para classificar a qualidade (ou certeza) das evidências e a

força das recomendações. Tal achado se torna consoante com os resultados apresentados no atual estudo.

Os achados também tornam evidente que a qualidade dos estudos que estão sendo realizados está melhorando ao longo dos anos. Através da aplicação do STROBE e CONSORT como método de avaliação da qualidade metodológica, pode-se perceber melhores pontuações dos estudos mais recentes, quando comparados àqueles realizados antes do ano de 2000.

A incerteza em torno da necessidade de oxigenoterapia para pacientes com IAM requer uma análise apurada sobre os vieses que permeiam os estudos de base para as recomendações presentes nas diretrizes de prática clínica. O atual estudo tornou evidente que os trabalhos que embasaram a reversão médica são superiores aos que os antecederam em virtude de um melhor controle de vieses, do tipo de desenho, tamanho da amostra investigada ou tipos de desfechos analisados. A ideia por trás dos checklists utilizados para análise metodológica é que não falem elementos essenciais ao texto a partir do desenho escolhido, minimizando a possibilidade de ocorrência de vieses comuns na escrita, leitura e interpretação do texto científico. Entretanto, é nítido a presença de muitos desses erros sistemáticos, mesmo nos seis estudos de intervenção que motivaram o processo de reversão.

Nos estudos com ausência de alocação aleatória dos participantes (16,34,36), os grupos não são homogêneos. Tal fato, expõe o trabalho ao viés de seleção e produz grupos de estudos não comparáveis quanto aos fatores de risco basais. Além disso, torna o texto científico vulnerável ao viés de confusão, de forma que um fator passa a ser associado, de modo independente, tanto à exposição, quanto ao desfecho, modificando a associação real entre eles. Nesse contexto, também é necessário que a randomização seja realizada de maneira a minimizar os vieses. Por conta disso, estudos como o de Rawles (32), Wilson (33) e Ranchord (35), que não descrevem o método utilizado para geração da sequência randomizada, induzem os leitores a interpretações equivocadas quanto à metodologia utilizada, influenciando nos resultados e na conclusão do trabalho. Além disso, quando existem furos no método aplicado para randomização, esta pode ser violada, invalidando o seu processo de aplicação e expondo o estudo aos vieses presentes em ensaios não randomizados.

Outro fator a ser considerado para além do processo de randomização, é a descrição detalhada do desenho do estudo. Todos os estudos que apresentam conclusões favoráveis ao uso da oxigenoterapia são observacionais. A grande questão acerca desse tipo de estudo e da

sua capacidade para demonstrar uma relação de causa-efeito, relaciona-se com os vieses que podem conter e colocar em risco a sua validade interna. É necessário, portanto, reconhecer essa limitação, que potencializa variáveis de confusão e pode gerar falsas associações. Estes estudos são úteis na descrição de tendências nos indicadores e políticas de saúde, construção de modelos probabilísticos preditores de risco, avaliam efetividade e são geradores de hipóteses. Entretanto, só podem ser consideradas evidências confirmatórias em casos específicos com grande probabilidade pré-teste e grande força de associação (45).

Dessa forma, trabalhos que não trazem descrições detalhadas dos seus respectivos desenhos (apenas os estudos de Stub (31), Hofmann (17) e Ranchord (35) trazem) são desprovidos de transparência do autor em relação ao estudo, uma vez que diferentes desenhos podem implicar na necessidade de uma metodologia diferente, um tamanho amostral maior ou até mesmo uma análise e interpretação diferentes dos dados. Tendo isso em vista, deve-se questionar ainda, o fato de que três estudos não especificaram se foi realizada uma análise por intenção de tratar (32, 33, 35) e que o estudo de Hofmann (17) realizou uma análise por protocolo suplementar para os pacientes que foram excluídos. A ausência de análise por intenção de tratar possui alto risco de viés, uma vez que possibilita a quebra do processo de randomização e favorece os vieses associados à perda não aleatória de participantes.

A avaliação metodológica de um artigo científico também deve incluir a análise dos desfechos e do tamanho amostral. Estudos que possuem apenas desfechos substitutos (16, 33, 34, 36) podem levar à interpretações errôneas da eficácia de uma intervenção se esses desfechos não forem bons preditores do desfecho clínico. Portanto, apesar de reduzirem custos e duração do estudo, são indicados apenas como geradores de hipóteses. É importante ressaltar, que todas as produções científicas ainda devem fornecer medidas pré-especificadas em relação ao desfecho. O fato de Stub (31) e Madias (38) apresentarem o desfecho de dor, sem terem citado qual a escala ou método de avaliação utilizado, por exemplo, predispõe à um risco maior de viés de aferição. A revisão sistemática realizada por Cabello (37), fornece ao estudo de Stub (31) um alto risco de viés de detecção. Dentro desse contexto, os trabalhos também devem apresentar informações sobre possíveis alteração das variáveis de desfecho, já que algumas circunstâncias exigem mudanças na forma como um resultado é avaliado. Segundo o documento de explicação e elaboração do CONSORT, a maioria dos ensaios registra vários resultados, com o risco de que estes sejam relatados apenas para um subconjunto selecionado.

Assim, a pré-especificação e o relato de resultados primários e secundários devem eliminar esse risco.

Em relação ao número de participantes incluídos na amostra, as produções científicas com baixo tamanho amostral como Madias, Fillmore, Wilson, McNulty (33,34,36,38) podem não possuir poder estatístico suficiente para detectar uma diferença clinicamente importante, caso essa diferença exista. Um estudo deve ser grande o suficiente para obter uma estimativa pontual com um intervalo de confiança suficientemente estreito para responder de forma significativa a uma pergunta de pesquisa, uma vez que grandes amostras são necessárias para distinguir uma associação pequena de nenhuma associação (39). Além disso, os estudos devem definir o tamanho da amostra através de cálculos amostrais pré-especificados, que foram realizados apenas nos estudos de Hofmann, Stub e Ranchord (17,31,35). Segundo a própria iniciativa CONSORT, todo cálculo amostral deve envolver os desfechos estimados em cada grupo, chance de erro tipo um e dois e desvio padrão nas medidas para desfechos contínuos (39). Dessa forma, estudos que não possuem cálculo amostral bem-feito, ou que se baseia em uma amostra de conveniência estão mais vulneráveis aos erros aleatórios.

Outra possível fonte de viés, se dá na falta da descrição dos critérios de elegibilidade e das especificações do local e data da coleta de dados, como ocorreu nos estudos de McNulty, Madias e Fillmore (16,34,36). Tal ato, dificulta a capacidade do leitor de identificar e julgar a quem os resultados do ensaio se aplicam, comprometendo a validade externa (aplicabilidade e generalização) dos resultados daquele estudo para a prática clínica. Além disso, é importante saber se os grupos comparados diferem na maneira como os dados foram coletados. O fato do estudo de Madias (16) não descrever o número de participantes em cada etapa do estudo, por exemplo, pode resultar em estimativas de prevalência ou incidência que não refletem a experiência da população-alvo. Outro fator que compromete a generalização dos resultados pode ser percebido nos estudos de Fillmore e Madias (16,34), que não citaram as características demográficas e sociais dos participantes. Esta informação permitiria aos leitores o julgamento do quão relevante os resultados de um ensaio podem ser para um paciente individual. Os grupos de estudo devem ser comparados na linha de base para importantes características demográficas e clínicas para que a comunidade possa avaliar o quão semelhante eles eram (39).

É de suma importância que ainda haja um debate sobre a necessidade de cegamento dos estudos. Esse processo deve ser descrito detalhadamente, uma vez que quando não é realizado da forma adequada, torna o trabalho vulnerável a um alto risco de viés de desempenho e de

mensuração do desfecho. O cegamento (duplo cego) realizado apenas no estudo de Rawles (32), busca impedir o pesquisador e o paciente de saberem qual o tratamento que os participantes receberão, com intuito de evitar influência consciente ou inconsciente na resposta dos grupos em comparação. Como apresentado nos resultados, nenhum outro estudo foi cegado.

Em relação à análise estatística, sete dos estudos apresentaram os métodos estatísticos que foram aplicados, especificando qual recurso foi utilizado para cada análise (17,31–33,35,36). O estudo de Fillmore (34) não apresentou em nenhum momento informações sobre os métodos estatísticos utilizados em seu estudo. Existem análises estatísticas que podem não ser apropriadas para uma determinada situação e outras não. Por conta disso, deve-se esclarecer com detalhes, como foi realizada cada análise, já que quase todos os métodos produzem uma estimativa do efeito do tratamento. Os autores devem acompanhar o contraste entre os resultados nos grupos de comparação através de um intervalo de confiança e significância estatística. Também pode ser necessário a aplicação de análises adicionais, como ocorreu em quatro dos estudos (17,31,32,35), de forma que a sua ausência, pode tornar o estudo mais fraco no ponto de vista metodológico. Ao realizarem essas análises, os estudos devem procurar uma diferença significativa no efeito do tratamento em subgrupos complementares, conhecido como teste de interação, indicando a priori quais subgrupos deverão ser avaliados (40). Além disso, é importante que os autores esclareçam a escolha de variáveis que tiveram análises ajustadas, com intuito de indicar como as variáveis contínuas foram tratadas e especificar se a análise foi planejada ou surgiu de acordo com a obtenção dos dados (39,41).

Outro ponto a ser questionado na validade dos estudos, é em relação à perda de dados presente em todos os estudos. Entretanto, deve-se levar em consideração se os trabalhos apresentam as razões dessa perda, quais estratégias foram utilizadas para lidar com os dados perdidos (como apresentado no estudo de Stub (31)) e se essa perda foi grande o suficiente para afetar a validade interna, uma vez que o desequilíbrio gerado em tais omissões entre grupos, podem ser indicativos de enviesamento. Além disso, participantes que foram excluídos após a alocação dificilmente será a parte representativa de todos os participantes do estudo, de forma que, saber o número de participantes que não receberam a intervenção ou não completaram o tratamento, permite ao leitor avaliar o quanto que a eficácia da terapia pode estar subestimada em comparação com circunstâncias ideais. Por fim, a redução do tamanho amostral do estudo interfere no valor de P e influência no seu poder estatístico. Quanto maior a perda de follow-up, menor a quantidade de desfechos gerados no estudo (39). Nenhum dos dois estudos

favoráveis à oxigenoterapia (16,34) trouxeram as suas limitações e fontes de potenciais vieses. É importante não apenas identificar as fontes de viés e confusão que poderiam ter afetado os resultados, mas também discutir a importância relativa de diferentes vieses, incluindo a magnitude de qualquer viés potencial.

Outrossim, diversas investigações mostram fortes associações entre a fonte de financiamento e as conclusões de artigos de pesquisa, com base nos conflitos de interesse (42,43). As conclusões em diversos estudos recomendavam o medicamento experimental como a droga de escolha com muito mais frequência (odds ratio 5.3) se o ensaio foi financiado por organizações com fins lucrativos, mesmo após o ajuste para o tamanho do efeito (39,41).

Baseando-se nessas informações, existem vários fatores que tornam os estudos motivadores da reversão (17,31–33,35,36) como superiores em termos de veracidade, relevância e aplicabilidade externa dos seus resultados: todos eles, exceto um, são randomizados e estão menos sujeitos aos efeitos de confusão quando comparados aos dois estudos observacionais que defendem o uso de oxigênio de rotina em pacientes infartados. Além disso, estes estudos não buscaram realizar análises estatísticas para ajustar os efeitos dos fatores de confusão, o que poderia amenizar a associação real entre exposição e desfecho (44).

Ademais, apesar de todos os estudos da amostra apresentarem resultados com significância estatística, os planos de análise apresentados nos estudos antes da reversão são insuficientes e limitados, visto que, não definem o tipo de análise a ser realizada. Outro aspecto a ser considerado é o fato de que dentro do grupo de artigos motivadores da reversão, há um estudo duplo-cego, reduzindo a chance de viés de seleção e de mensuração. Tais vieses ainda podem ser intensificados pelo fato dos dois estudos da pré-reversão se apropriarem de desfechos substitutos, possuindo uma relevância limitada à geração da hipótese de benefício da conduta, uma vez que não há como comprovar que esses desfechos irão se traduzir em benefício clínico. Enquanto isso, a maioria dos estudos motivadores da reversão apresentaram desfechos clínicos objetivos.

Outro componente de superioridade metodológica dos estudos que embasaram a mudança na conduta, consiste no tamanho amostral. A somatória dos pacientes inclusos na amostra é muito maior quando comparado aos estudos pré-reversão (7951 e 56, respectivamente), interferindo na maior probabilidade de erros do tipo um e dois nestes estudos.



Uma limitação da presente coorte merece consideração. Guias de redação como o CONSORT e STROBE devem ser utilizados para fornecer orientações aos autores ao longo da escrita dos seus estudos, de forma que os seus relatórios sejam claros e completos. Entretanto, não foram criados como métodos para avaliarem qualidade metodológica, uma vez que se concentram em itens relacionados com a validade e interna e externa dos trabalhos, deixando de avaliar outros aspectos que poderiam ser utilizados na análise, como fenômeno de spin, viés de publicação, aprovação de comitê de ética e proteção dos dados da amostra (39,41). Entretanto, os resultados do estudo atual não se opuseram ao fato de que os estudos pré-reversão possuem qualidade inferior aos estudos motivadores da reversão, tendo confirmado essa ocorrência de maneira sistemática e detalhada.

## 7 CONCLUSÃO

Por fim, a reversão médica listada na atual coorte metacientífica, pode ser justificada com base na melhor qualidade dos estudos que motivaram a mudança da conduta anterior, que era baseada em estudos de qualidade metodológica inferior. Dessa forma, as recomendações mais atuais descritas pela ACC / AHA não recomendam mais o uso de oxigenoterapia de rotina. Finalmente, na pendência de novas evidências, os médicos só devem seguir a recomendação de fornecer oxigênio em pacientes com suspeita de IAM ou confirmado, quando apresentar saturação de oxigênio < 90% ou em casos de pacientes com complicações do IAM.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ioannidis JPA, Fanelli D, Dunne DD, Goodman SN. Meta-research: Evaluation and Improvement of Research Methods and Practices. *PLoS Biol.* 2015;13(10):1–7.
2. Marconi M de A, Lakatos EM. *Fundamentos de Metodologia Científica*. 5th ed. S.A. A, editor. São Paulo; 2003.
3. Ioannidis JPA. Meta-research : Why research on research matters. 2018;1–6.
4. Turner JR. Introduction to Meta-Science in HRD. *Adv Dev Hum Resour* [Internet]. 2019 Nov 4;21(4):403–8.
5. Guyatt G. Evidence-Based Medicine. *JAMA* [Internet]. 1992 Nov 4;268(17):2420. A
6. Rosenberg C. The need for evidence-based medicine. 1995;88.
7. Khakshooy A. Metascience in Bioinformation. *Bioinformation.* 2020;16(1):4–7.
8. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *Get to Good Res Integr Biomed Sci.* 2018;2(8):2–8.
9. Schwartz AL, Landon BE, Elshaug AG, Chernew ME, McWilliams JM. Measuring low-value care in medicare. *JAMA Intern Med.* 2014;174(7):1067–76.
10. Prasad V, Vandross A, Toomey C, Cheung M, Gall V, Selvaraj S, et al. A Decade of Reversal: An Analysis of 146 Contradicted Medical Practices.
11. Prasad V, Cifu A. Medical Reversal : Why We Must Raise the Bar. 2011;84:471–8.
12. Niven DJ, Mrklas KJ, Holodinsky JK, Straus SE, Hemmelgarn BR, Jeffs LP, et al. Towards understanding the de-adoption of low-value clinical practices: A scoping review. *BMC Med* [Internet]. 2015;13(1).
13. Schpero WL. *Virtual Mentor.* 2014;16(2):131–4.
14. Elshaug AG, Mcwilliams JM, Landon BE. The Value of Low-Value Lists.
15. Maroko PR, Radvany P, Braunwald E, Hale SL. Reduction of infarct size by oxygen

- inhalation following acute coronary occlusion. *Circulation*. 1975;52(3):360–8.
16. Madias JE, Madias NE, Hood WB. Precordial ST segment mapping. 2. Effects of oxygen inhalation on ischemic injury in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1976;53(3):411–7.
  17. Hofmann R, James SK, Jernberg T, Lindahl B, Erlinge D, Witt N, et al. Oxygen therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1240–9.
  18. Harlan WR, Stross JK. The Dissemination of New Medical Information. *JAMA J Am Med Assoc*. 1979;241(24):2622–4.
  19. Cifu AS, Prasad VK. Medical Debates and Medical Reversal. *J Gen Intern Med*. 2015;30(12):1729–30.
  20. Verkerk EW, Tanke MAC, Kool RB, van Dulmen SA, Westert GP. Limit, lean or listen? A typology of low-value care that gives direction in de-implementation. *Int J Qual Heal Care*. 2018;30(9):736–9.
  21. Morgan DJ, Brownlee S, Leppin AL, Kressin N, Dhruva SS, Levin L, et al. Setting a research agenda for medical overuse. *BMJ*. 2015;351.
  22. 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.
  23. MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASÍLIA-DF 2011 2ª edição 4ª reimpressão Brasília-DF 2015 Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde [Internet]. 2005.
  24. 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;
  25. Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH. Why Don't Physicians Follow A Framework for Improvement. *Jama*, [Internet]. 1999;Vol 282:1458–65.
  26. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Methodology Manual and Policies From the ACCF / AHA Task Force on Practice Guidelines. *Med Sci Sport Exerc*. 2010;(June):1–88.

27. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of st-elevation myocardial infarction: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):78–140.
28. 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 - Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.
29. Burls A, Cabello JB, Emparanza JI, Bayliss S, Quinn T. Oxygen therapy in acute MI: role uncertainty. *J Paramed Pract.* 2010;2(7):294–5.
30. Feitosa GS. Diretriz Iam Supra. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78.
31. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, et al. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2015;131(24):2143–50.
32. Rawles JM, Kenmure FAC, Rawles JM. Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. *Br Med J.* 1976;1(6018):1121–3.
33. Wilson AT, Channer KS. Hypoxaemia and supplemental oxygen therapy in the first 24 hours after myocardial infarction: The role of pulse oximetry. *J R Coll Physicians Lond.* 1997;31(6):657–61.
34. Fillmore SJ, Shapiro M, Killip T. Arterial oxygen tension in acute myocardial infarction. Serial analysis of clinical state and blood gas changes. *Am Heart J.* 1970;79(5):620–9.
35. Ranchord AM, Argyle R, Beynon R, Perrin K, Sharma V, Weatherall M, et al. High-concentration versus titrated oxygen therapy in ST-elevation myocardial infarction: A pilot randomized controlled trial. *Am Heart J [Internet].* 2012;163(2):168–75. 3
36. McNulty PH, King N, Scott S, Hartman G, McCann J, Kozak M, et al. Effects of supplemental oxygen administration on coronary blood flow in patients undergoing cardiac catheterization. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2005;288(3 57-3):1057–62.

37. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, Bayliss SE, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016.
38. Madias JE, Madias NE, Hood WB. Precordial ST segment mapping. 2. Effects of oxygen inhalation on ischemic injury in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1976;53(3):411–7.
39. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340.
40. Susan F Assmann, Stuart J Pocock, Laura E Enos LEK. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. *Lancet*. 2000;355.
41. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *Epidemiology*. 2007;18(6):805–35.
42. Melander H, Ahlqvist-rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine—selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry. *Obstet Gynecol*. 2003;102(3):638.
43. Gravel J, Opatrny L, Shapiro S. The intention-to-treat approach in randomized controlled trials: Are authors saying what they do and doing what they say? *Clin Trials*. 2007;4(4):350–6.
44. May GS, DeMets DL, Friedman LM, Furberg C, Passamani E. The randomized clinical trial: Bias in analysis. *Circulation*. 1981;64(4):669–73.
45. Blog de Medicina Baseada em evidência (MBE). 2018. Não paginado. Disponível em: <<http://medicinabaseadaemevidencias.blogspot.com/2018/11/estudos-observacionais-quando-confiar.html>>. Acesso em: 11/05/2021.