

# COVID-19, evidências clínicas mais confiáveis. Os ensaios clínicos e as revisões sistemáticas\*

Álvaro Nagib Atallah<sup>1</sup>

Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências,  
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

Recentemente duas grandes revistas, *The Lancet* e *New England Journal of Medicine*, retiraram um artigo sobre coronavírus de seus bancos de dados<sup>1</sup> e a Organização Mundial da Saúde (OMS) cancelou e reiniciou um ensaio clínico sobre o uso da hidroxiquina no tratamento da doença COVID-19. Em seguida, a OMS afirmou que a possibilidade de transmissão do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) seria rara de ocorrer por assintomáticos, mas logo em seguida negou o que havia declarado.

Com frequência anunciam-se curas para a COVID-19 com claras associações simultâneas das notícias a valores de ações dos laboratórios fabricantes prometendo curas milagrosas a partir de poucos casos, mal ou sequer documentados.

Aparentemente o vírus também está afetando as ciências da saúde, as reputações de conceituadas revistas, a política e as instituições responsáveis pela preservação do estado de bem-estar físico, mental e social da população, ou seja, da saúde.

Tudo isso é compreensível dada a gravidade do trágico contexto e, também, porque a pesquisa clínica requer, além de competência clínica, muita isenção, imparcialidade e boas evidências (provas) advindas de outras cuidadosas pesquisas.

A prática de saúde e medicina baseada em evidências requer o uso da razão e é preciso que sejamos preparados não só para o uso da racionalidade como também para prevenir que interesses, emoções, fantasias, charlatanismo etc. atrapalhem o raciocínio e o livre pensar científico, para que, com

isso, o exercício profissional seja baseado em boas evidências, ou seja, em provas científicas válidas a ponto de proporcionarem maiores chances de benefícios do que malefícios.

Há mais de 30 anos, juntamente com muitos colegas, tentamos aprimorar a pesquisa, o ensino e a aplicação da Medicina Baseada em Evidências no Brasil e internacionalmente. Não podemos reclamar dos resultados, pois são nítidos os impactos científicos, didáticos, econômicos e jurídicos do ensino e pesquisa da Medicina Baseada em Evidências no Brasil e no mundo nas últimas décadas.

A sede e o respeito pelas exigências de evidências científicas por muitos profissionais de imprensa durante a pandemia têm sido notáveis no Brasil. Isso mostra que nosso trabalho coletivo continuado de mais de 35 anos tem valido a pena.

Os charlatões que sempre surgem nessas horas de desespero tiveram vidas curtas com suas *fake news* interesseiras, graças a um lastro cultural já estabelecido de demandas de diversos setores da sociedade por evidências científicas válidas.

Processos de decisão emocionais e baseado em chantagens na Judicialização da Saúde, “Meritíssimo Juiz: libere o tratamento caro, sem provas, ou o paciente morre”, foram em grande parte racionalizados, com grandes economias para os cofres públicos, por causa das exigências de boas evidências da efetividade e eficiência e segurança das terapias solicitadas para permitir-se a liberação dos pedidos judiciais. Dessa maneira, o conceito inovador de direito à saúde

<sup>1</sup>Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo Brasil. Diretor do Cochrane Brasil, São Paulo (SP), Brasil.

\*Este editorial foi previamente publicado em inglês no periódico São Paulo Medical Journal, volume 138, edição número 3, de maio e junho de 2020.

Endereço para correspondência:

Álvaro Nagib Atallah

Centro Brasileiro de Saúde Baseada em Evidências (CSBE). Cochrane Brazil.

R. Borges Lagoa, 564

Vila Mariana — São Paulo (SP) — CEP 04038-001

Tel. (+55 11) 5571-4721/5575-2389

E-mail: atallahmbe@uol.com.br

Fonte de fomento: nenhuma. Conflito de interesse: nenhum.

baseado em evidências foi criado no Brasil. Nesse sentido, treinamos cerca de 3.000 juizes, promotores e advogados por meio de cursos à distância patrocinados pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Infelizmente, por uma variedade de razões compreensíveis, a grande experiência pioneira dos médicos em Wuhan, na China, em relação a COVID-19 não pôde ser acompanhada adequadamente com metodologias de pesquisa clínica suficientes para gerar provas válidas, devido à falta de tempo.

Não houve tempo para uma boa orquestração da produção científica que levasse em conta com propriedade os princípios básicos de obtenção e avaliação de evidências válidas. Há de se reconhecer também que essa pandemia teve todo esse impacto em apenas seis meses. Os dados são em sua maioria retrospectivos.

Um bom ensaio clínico, com mais de mil casos, requer vários anos de trabalho intenso e dedicado. Uma revisão sistemática na Cochrane leva de dois a quatro anos até ser publicada. A própria Cochrane agora promove revisões rápidas menos sofisticadas sobre assuntos de interesse urgente na luta contra a COVID-19.

Ao surgir uma doença nova é preciso saber, por exemplo:

- Como diagnosticar a doença
- Qual é o quadro clínico e seus testes diagnósticos e a utilidade e credibilidade dos seus resultados
- Quais são os fatores de risco para o indivíduo se infectar
- Quais são os fatores de risco para ocorrerem desfechos graves, como, por exemplo, choque e insuficiência renal
- Fatores de risco para sinalizar formas graves da doença e morte etc.
- Como minorar complicações da doença, tipo tromboembolismo, tempestade de citocinas, reações inflamatórias, insuficiência respiratória aguda e insuficiência renal
- Como tratar as causas e as conseqüências das várias complicações

Em tudo isso, a metodologia da epidemiologia clínica, ferramenta geradora da Medicina e da Saúde Baseadas em Evidências, é fundamental. Assim, para se avaliar vários fatores de risco, os estudos observacionais são superuteis como, por exemplo, os estudos tipo caso-controle que podem ser aplicados para saber se idade, medicamentos, profissões e atitudes têm associação com o fato de se contagiar pela doença. Esses estudos têm a grande vantagem de permitir a avaliação de vários fatores de risco em um só estudo e são de rápida execução. Um estudo de caso-controle muito bom foi publicado só recentemente.<sup>2</sup>

Por outro lado, por serem retrospectivos, tem a desvantagem de depender da memória dos pacientes e não serem muito úteis para avaliar tratamentos e testes diagnósticos,

pois as proporções de casos e controles a serem comparados são estabelecidas de maneira artificial.

Para a avaliação prospectiva da evolução dos pacientes e quais os fatores de risco que se associam a ela, os estudos prospectivos de coorte são fundamentais. Será que a doença COVID-19 teve desfechos mais graves em pacientes com curvas de dosagens de exames laboratoriais mais inclinadas para a esquerda ou para a direita? Nesses casos, estudos prospectivos desenhados previamente fornecem dados e evidências muito mais confiáveis do que as análises retrospectivas de casos já ocorridos e não acompanhados de maneira planejada para não haver perdas de dados.

Em pacientes que apresentam na análise sanguínea proteína C reativas mais elevadas, há maior risco para mortalidade? Os estudos de coortes prospectivos frequentemente têm a desvantagem de requerer um tempo de acompanhamento muito longo e dar trabalho. Mas isso não ocorre de maneira significativa com a COVID-19, pois é sabido que a doença dura apenas de duas a quatro semanas, então, em pouco tempo pode-se avaliar prospectivamente inúmeros casos de pacientes na pandemia. Hoje, diversas associações de fatores de risco de agravamento da doença, obtidas em estudos retrospectivos, são referidas,<sup>3,4</sup> mas a força das evidências seriam muito mais confiáveis se essas fossem obtidas prospectivamente.

Levantadas as hipóteses retrospectivamente, pode-se aprimorar o conhecimento com estudos prospectivos e ter visão muito mais realista do que está acontecendo com cada marcador. Assim, pode-se planejar intervenções terapêuticas voltadas para cada desfecho desejável e/ou para um conjunto de desfechos de interesse.

Para se avaliar com segurança intervenções terapêuticas não se pode fazer isso a partir de séries de casos, sem um protocolo de ensaios clínicos controlados, de preferência duplo-cegos que necessariamente são prospectivos. Há atração enorme por grande parte das pessoas em apelar para séries de casos que, em geral, devem servir somente para gerar perguntas que precisam ser depois respondidas por ensaios clínicos. As hipóteses, então, são testadas para depois se praticar o tratamento baseado em evidências, o que é muito diferente da conduta ser baseada apenas em hipóteses.

Estudos retrospectivos ou sem grupos controle podem mostrar benefícios ou mesmo malefícios para uma série de pacientes, mas deixam sempre um rastro de incertezas permanentes se não forem seguidos de estudos prospectivos adequados. Mesmo estando com as melhores das intenções como no caso de uso de tratamentos compassivos. E se fazem bem ou mal, acabamos por não saber, pois não temos um grupo de comparação escolhido aleatoriamente com imparcialidade.

Por outro lado, um ensaio clínico feito com a competência e seriedade que esse merece, independentemente do resultado, trará um grande bem para toda humanidade, ou seja, se fizer bem, poderá ser utilizado, mas se for ineficaz que não se desperdice recursos e, às vezes, vidas, podendo-se a seguir explorar novas possibilidades.

Das grandes confusões da literatura no assunto, tanto no meio acadêmico como na imprensa leiga, a falta de verificação da aplicação de conhecimentos de fundamentos básicos científicos tem gerado confusões, conflitos e celeumas só sanáveis por evidências de qualidade.

Por exemplo, como a taxa média de mortalidade esperada para casos sintomáticos da COVID-19 gira em torno de 5%, pode-se esperar então que de cada 100 casos cerca de 95 deles devem sobreviver apenas pela ação da natureza. Então, mesmo que se administre apenas placebo, soro fisiológico ou o que quer que seja, 95% se salvarão e serão computados como casos de sucesso do tratamento e os outros 5% não poderão voltar para reclamar, na hipótese remota de todos os casos serem bem documentados.

Então, na ausência de um grupo controle adequado, masqueradamente do pesquisador e dos pacientes, randomização, um bom protocolo de estudo e de condução de estudo, um monte de dados inúteis acabam por apoiar opiniões espúrias de bem intencionados que ignoram métodos adequados de obtenção de evidências confiáveis e, também, de mal intencionados interessados em enganar o próximo e se promoverem profissionalmente para levarem vantagens financeiras. O bom produto científico é fruto de luta continuada contra possíveis fatores de confusão, de erros sistemáticos e de efeitos do acaso que podem falsear as conclusões e enganar o próprio pesquisador do assunto.

Embora a Medicina Baseada em Evidências tenha feito muito até aqui, para o Brasil e para o mundo, falta muito mesmo a ser feito. Essa pandemia, com certeza, tem ajudado na conscientização social do papel de cientistas preparados como essenciais para o enfrentamento da guerra contra esse perigosíssimo inimigo invisível. E uma guerra como essa, da

qual depende a vida de centenas de milhões de pessoas, definitivamente não é para qualquer profissional da saúde.

Nos sites de registros de ensaios clínicos a serem concluídos constam atualmente mais de uma centena sobre o tratamento da COVID-19. Um dos melhores, o Recovery da Universidade de Oxford,<sup>5</sup> é um estudo fatorial, ou seja, com várias intervenções terapêuticas para a COVID-19 comparadas com um grupo controle e para gerar respostas rapidamente, o que é possível devido ao enorme número de casos e à curta duração da doença.

Um desses ensaios clínicos comparou o uso de dexametasona oral ou endovenosa em pacientes internados com COVID-19 que necessitaram de oxigenação não invasiva ou ventilação mecânica. Dada a qualidade do projeto e o tamanho amostral adequado há pouca dúvida de que se trata da primeira evidência de um tratamento medicamentoso de fato benéfico para o tratamento de pacientes com COVID-19 com necessidade de oxigenação suplementar, mostrando significativa redução da mortalidade. No entanto, esse achado não se aplica para os casos mais leves.

Outros estudos com objetivos semelhantes estão a caminho e, se tiverem qualidade, poderão ter papel importante na redução das incertezas restantes ao serem somados aos atuais resultados de maneira cuidadosa em um processo estatístico conservador e exigente chamado metanálise, para, assim, se tornarem o que se considera o melhor nível de evidência para o embasamento de decisões em saúde chamado de revisão sistemática e entrarem para a história. Fazer essas análises de maneira imparcial e viva, ou seja, continuada e explícita, é o papel da Colaboração Cochrane em todas as áreas relevantes da saúde.

Consultar boas fontes de evidências é essencial para os pacientes, estudantes, médicos, outros profissionais da saúde, pesquisadores, gestores, profissionais da imprensa e do direito. A Biblioteca Cochrane tem acesso gratuito no Brasil desde 2001.

O Centro Cochrane do Brasil funciona na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) desde 1996 (<https://brasil.cochrane.org/>).

## REFERÊNCIAS

1. Althouse AD. How Did This Pass Peer Review? Thoughts on the Lancet and NEJM COVID-19 Retractions. Medscape. 2020. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/932262>. Accessed in 2020 (Jun 18).
2. Chatterjee P, Anand T, Singh KJ, et al. Healthcare workers & SARS-CoV-2 infection in India: A case-control investigation in the time of COVID-19. Indian Journal of Medical Research. [Epub ahead of print] [cited 2020 Jun 18]. Available from: <http://www.ijmr.org.in/preprintarticle.asp?id=285520>. Accessed in 2020 (Jun 18).
3. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2020;58(7):1021-8. PMID: 32286245; doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
4. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. J Clin Invest. 2020;130(5):2202-5. PMID: 32217834; doi: 10.1172/JCI137647.
5. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY). University of Oxford; 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04381936>. Accessed in 2020 (Jun 18).