

Artigo de opinião

Fundamentação para a tomada de decisões terapêuticas sobre Covid 19 baseadas em recomendações realizadas a partir da opinião de especialistas.

Marcus Sabry Azar Batista¹

¹Médico neurologista. Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Professor da UFPI. Contato: marcussabry@hotmail.com

Medicina Baseada em Evidências.

*Nesta definição, a prática de Medicina Baseada em Evidências significa **integrar a experiência clínica individual** com uma abordagem crítica da **melhor evidência clínica disponível** a partir da pesquisa sistemática.*

David L. Sackett*

Introdução

A resistência de alguns gestores à implantação de diretrizes realizadas a partir de opinião de especialistas tem tido como argumento este não ser “Baseado em Evidências”, por incluir recomendações considerando estudos não-randomizados – particularmente em relação ao uso da Hidroxi-cloroquina, Azitromicina e doses de corticóides.

A simples leitura da frase acima*, de um dos pilares fundadores da Medicina Baseada em Evidências, David Sackett, evidencia que se deve utilizar a melhor evidência **disponível** – ou seja: não a melhor evidência teoricamente possível. Ainda, Sackett recomenda que as melhores evidências **disponíveis**, após sua avaliação crítica, sejam integradas à **experiência clínica**. Assim, é necessário esclarecermos sobre a clara validade científica dos estudos utilizados como referências para essas diretrizes, associadas à vasta experiência clínica adquirida.

Protocolos são sistematizações de fluxos complexos de atendimento, com múltiplas etapas, desde a avaliação inicial dos pacientes, classificação dos mesmos a partir das fases da doença, até as múltiplas opções de tratamento. Por isso, são absolutamente essenciais em cenários de pandemia.

As várias decisões que compõem essas diretrizes incluem a coleta de vários dados clínicos, solicitação de mais de uma dezena de exames diferentes (laboratoriais e de imagem), fluxo de encaminhamentos, decisão sobre internação em enfermaria, UTI ou alta, classificação dos casos nas 3 fases descritas, prevenção de trombose, uso de oxigênio, intubação e possibilidade de uso de mais de 10 medicamentos diferentes.

Ou seja: cada diretriz de tratamento sistematiza uma lista extensa de decisões complexas, seguindo exatamente a recomendação de Sackett: integrando à experiência clínica as melhores evidências **disponíveis**.

Ressalte-se que cada diretriz é uma síntese de vários outros estudos, de vários modelos, como Estudos Randomizados e não-Randomizados, estudos *in vitro*, estudo de séries de casos, relatórios, entre outros.

Protocolos são extremamente úteis porque são “guias de prática clínica” e cumprem um papel fundamental diante de situações novas, complexas, compreendidas parcialmente e de conhecimento pouco difundido. Mais ainda se abordam patologias potencialmente graves e urgentes – ou seja: exatamente a situação atual da pandemia de Covid 19.

Assim, o debate sobre a validade dessas diretrizes deve ser guiado por uma pergunta fundamental: estudos não-randomizados podem dar suporte a decisões terapêuticas?

Método científico versus Modelo de Estudo

Sobre decisões terapêuticas, há 2 modelos de estudo que interessam a este debate: 1. Estudos Clínicos Randomizados; 2. Estudos Clínicos Não-Randomizados. O primeiro se caracteriza pelo uso de sorteio (randomização) dos pacientes, sendo parte submetida ao tratamento-teste e parte submetida a placebo. O segundo se caracteriza pelo estudo de séries de casos submetidos a um tratamento-teste e sua comparação a outra série de casos, submetidos ao tratamento usual.

O rigor do Método Científico deve ser observado, independente do Modelo de Estudo: um estudo randomizado não é “mais científico” que um estudo não-randomizado. O cenário onde se realizará o estudo é que determinará qual modelo é mais apropriado.

Estudos Randomizados versus não-randomizados

Na prática, ao aplicar o conhecimento médico, o profissional não sorteia (randomiza) quem irá receber o tratamento e quem não irá.

Assim, os estudos não-randomizados aproximam-se muito mais do cenário real onde é efetivamente exercida a Medicina. Esta aproximação da realidade, chama-se Aplicabilidade – ou Validade Externa de um estudo. Muitos tratamentos de elevada confiabilidade nunca foram submetidos a estudos randomizados para terem sua validade comprovada – como Penicilina para pneumonia e vacinação para Raiva.

Estudos randomizados são referidos, equivocadamente, pelos críticos como perfeitos e indispensáveis. Sobre isto, comentaremos dois pontos: a relação inversa entre sua Validade Interna e sua Aplicabilidade (não são perfeitos); e cenários em que estes não podem ou não devem ser realizados (não são indispensáveis).

1.

Uma limitação relevante, comum a todos os estudos sobre tratamento/ profilaxia, incluindo os estudos randomizados, é a relação inversa entre Validade Interna e Validade Externa (também chamada de Aplicabilidade). Por incrível que pareça quanto mais próximo do cenário ideal um estudo é realizado, mais próximo do mesmo se tornar inválido.

Esta limitação dos estudos sobre Tratamento/ Profilaxia raramente chega a ser discutida, porque poderia ser apresentado como um “calcanhar de Aquiles” de estudos sobre temas relevantes, o que poderia reduzir a credibilidade da própria Ciência Médica, embora seja uma característica que levamos em consideração ao realizar a “Análise Crítica da Literatura”.

Todo estudo inevitavelmente interage com o cenário estudado, o modifica e pode tornar inaplicáveis suas conclusões: exatamente como um detetive inevitavelmente interage com a cena de um crime, mas deve modificá-la ao mínimo, para sua investigação não perder a validade.

Assim, quanto mais a realização de um estudo se aproxima das condições ideais, na coleta dos dados e aplicação da Intervenção, mais modifica o cenário a ser estudado e mais afasta-se das condições reais, usualmente encontradas na prática.

Inversamente, quanto mais um estudo é realizado em condições próximas das reais, usualmente encontradas na prática, modificando ao mínimo o estudo modifica o cenário a ser estudado, maior será sua Validade Externa. Ou seja: mais diretamente pode-se extrapolar suas conclusões para os cenários reais, fora do ambiente artificial do estudo. Por isso, a Validade Externa também é chamada de Aplicabilidade.

Estudos Randomizados são realizados em condições ideais (não nas condições reais) para a coleta dos dados e realização da intervenção. Exatamente por isso, é grande a modificação do cenário a ser estudado, o que torna a Validade Externa/ Aplicabilidade de suas conclusões muito limitada.

Inversamente, estudos do tipo “Séries de Casos”, não-randomizados, como a aplicação de um Protocolo de Atendimento, são realizados em condições muito próximas da realidade encontrada na prática, o que torna a Validade Externa/ Aplicabilidade de suas conclusões muito grande.

Para obter a comparação de um grupo “com intervenção” e um grupo “sem intervenção”, podem ser comparadas duas séries, uma delas chamada de “série histórica”. Por exemplo: comparar a letalidade observada previamente ao surgimento do primeiro tratamento, à letalidade após o surgimento de um determinado tratamento.

É importante entendermos sobre estudos não-randomizados porque a aplicação de diretrizes baseadas em opiniões de expert pode ser considerado um estudo desse tipo, ao comparar-se a letalidade após a aplicação do protocolo com a letalidade antes da aplicação do mesmo.

A Aplicabilidade de estudos não-randomizados é demonstrada nesse exemplo simples: a mortalidade entre fumantes é maior que a mortalidade da população geral. Isso seria suficiente para a recomendação médica da cessação do tabagismo desde agora, ou seria necessário realizar um estudo, onde um grupo seria randomizado (sorteado) para cessar o tabagismo e outro, para continuar fumando e, anos depois, caso os grupos apresentassem mortalidades diferentes por câncer, infarto, AVC, etc., estaríamos autorizados a recomendar a cessação do tabagismo?

Um outro exemplo: devemos realizar um Estudo Randomizado para testarmos a eficácia de transplantes renais, cardíacos ou de medula óssea? Ou comparar séries de casos de transplantados com séries históricas de mortalidade por ICC, IRC e aplasia de medula seria suficiente para tomarmos a decisão terapêutica de realizar transplantes?

Vamos então apresentar nossa segunda observação: cenários em que Estudos Randomizados não podem ou não devem ser realizados.

2.

Há cenários em que Estudos Randomizados são realmente necessários, como para avaliar diferenças pequenas na frequência dos desfechos. Por exemplo, para avaliar uma diferença entre 20% e 15% de letalidade.

E há cenários em que o estudos não-randomizados são suficientes para fundamentar decisões terapêuticas, como iremos comentar a seguir.

1. Diante de diferenças grandes na frequência dos desfechos, entre os grupos com e sem intervenção/ tratamento: a variação das médias ± 2 DP em cada grupo não se sobrepõe ao outro; ou seja a diferença entre os resultados é maior que o esperado pelo efeito do acaso em cada grupo. Por exemplo, a diferença entre a letalidade de 2%, com a aplicação de um Protocolo de Atendimento, e letalidade de 20%, antes dele;
2. Diante de desfechos de gravidade elevada (morte; insuficiência respiratória; intubação; sequelas) ou irreversíveis, na ausência de Estudos Randomizados;
3. Diante de janelas terapêuticas curtas, onde não é possível aguardar a realização de Estudos Randomizados;
4. Diante da primeira alternativa terapêutica (quando até aquele momento, for a única opção);
5. Diante da última opção terapêutica (quando as demais falharam);
6. Diante de terapêutica de efetividade superior à eficácia (quando existem opções mas uma delas é mais disponível ou mais bem tolerada);
7. Quando for impossível ou antiético o uso de placebo (ex: transplantes-placebo);
8. Na indisponibilidade de Estudos Randomizados: os estudos não-randomizados correspondem à melhor evidência disponível naquele momento.

Algo indispensável a todos os estudos, para serem considerados válidos, é que seus resultados sejam reprodutíveis: a Reprodutibilidade é sua “prova de fogo”, seu ponto crítico – seja randomizado ou não-randomizado.

A reprodutibilidade pode ser verificada de duas formas: 1 – ao serem realizados estudos semelhantes, por outros grupos de pesquisadores, em outros “Centros de Estudos”; 2 – ao serem aplicadas, na prática, suas recomendações, seguidas rigorosamente e registrados objetivamente os resultados, por profissionais habilitados.

A aplicação de um Protocolo de Atendimento, em um hospital diferente de onde o mesmo foi produzido, é uma forma de atestar a Reprodutibilidade do mesmo e, conseqüentemente, sua validade.

Síntese e uma palavra sobre ética e estudos científicos

Considerando o exposto acima sobre Estudos Randomizados e Estudos não-Randomizados, ressaltamos que, no momento atual da Pandemia por Covid 19, as diretrizes propostas podem atender a uma série de condições que não apenas autorizam e sim tornam imperativo, neste momento, a tomada de decisões baseadas em estudos não-randomizados:

1. As diferenças entre a frequência do desfecho nos dois grupos é maior do que o esperado pelo efeito do acaso (considerando a mortalidade histórica de 20%, sem intervenção, e atual de 2%, com a intervenção);
2. Os desfechos são objetivos, de registro inequívoco (óbito X não-óbito; intubação X não-intubação);
3. O risco da intervenção é baixo (efeitos colaterais raros ou reversíveis);
4. O desfecho sem a intervenção é grave ou irreversível (óbito, intubação, falência renal, sequelas pulmonares, entre outras);
5. A “janela terapêutica” é demasiado curta (poucos dias) para a tomada de decisão terapêutica, diante de patologia de elevada morbidade e letalidade, na ausência de Estudos Randomizados;
6. Indisponibilidade de outras opções demonstradas como superiores, por Estudos Randomizados;
7. Sua Reprodutibilidade foi testada por pesquisadores e profissionais independentes, em vários Centros de Estudos/ Hospitais, que aplicaram suas recomendações, registrando objetivamente os resultados.

Em relação à ética, há duas situações em que estudos são interrompidos precocemente: 1 – quando uma análise preliminar identifica um efeito colateral grave do tratamento; 2 – inversamente, quando se identifica um grande efeito benéfico do tratamento.

No primeiro caso, seria antiético continuar oferecendo o tratamento. Enquanto no segundo caso, seria antiético continuar negando o tratamento, expondo pessoas a placebo ou ao tratamento convencional, enquanto poderiam já estar se beneficiando do tratamento proposto.

O tema abordado se enquadra exatamente neste segundo caso: uma grande redução na letalidade nos grupos expostos às diretrizes torna antiético negar a sua utilização, expondo pessoas ao tratamento convencional, este baseado em atendimento tardio, em que se aguarda passivamente pelo desenvolvimento de insuficiência respiratória.

Se o argumento equívoco dos críticos é que o mesmo não é Baseado em Evidências, sugiro a leitura da literatura a respeito, começando pela primeira referência citada abaixo, observando o conceito de Medicina Baseada em Evidências, proposto por Sackett. Sugiro, ainda, que apresentem Estudos Randomizados sobre intubação como tratamento para Covid 19.

BIBLIOGRAFIA

Evidence Based Medicine. David L. Sackett. Seminars in Perinatology, Vol 21, No 1 (February), 1997: pp 3-5