Artigo de opinião

Ciência em tempos da pandemia COVID 19

Sabas Carlos Vieira¹, Ana Lúcia Nascimento Araújo²

¹ Médico graduado pela UFPI. Residência em Cirurgia Geral pela UFPI. Residência em Cirurgia Oncológica pelo AC Camargo SP. Doutorado e Mestrado pela UNICAMP. Ex-professor de Medicina da UFPI (1998-2019). Contato: drsabasvieira@gmail.com

²Médica graduada pela UFPI. Cirurgia Geral pela UFPI. Residência em Cirurgia Plástica pelo Hospital Servidor Municipal de São Paulo. Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica.

O método científico é caracterizado pela reprodução de determinado resultado quando se utiliza a mesma intervenção e se obedece a um rígido protocolo de procedimentos previamente determinados. Como exemplo de que a verdade científica é mutável, lembramos que até 1981 o tratamento padrão para o câncer de mama era a mastectomia radical seguindo os preceitos preconizados por William Stuart Halsted¹ que consistia na retirada cirúrgica de toda a mama, dos músculos peitorais e de todos os linfonodos axilares ipsilaterais. Este procedimento determinava muitas sequelas físicas e psicológicas e poucas pacientes ficavam curadas. Apesar dos resultados limitados este foi o tratamento cirúrgico para o câncer mamário validado pelo método científico até a publicação do estudo do professor Umberto Veronesi², de Milão - Itália, no qual ele e seu grupo ofereceram uma opção à mastectomia segundo os preceitos de Halsted para tratar o câncer de mama: cirurgia com preservação da mama (retirava somente o quadrante onde se localizava o tumor) e ressecção dos linfonodos axilares, seguida por radioterapia na mama preservada. Para provar pelo método científico que a nova proposta de tratamento seria eficiente e segura para tratar o câncer de mama, estudo comparativo entre a técnica tradicional e o novo método foi realizado. Pacientes com câncer de mama foram recrutadas, porém elas não poderiam escolher o tipo de cirurgia que seria realizada, teriam que se submeter a um sorteio aleatório e só saberiam no centro cirúrgico qual seria a cirurgia realizada. Este tipo de estudo é chamado randomizado ou ao acaso e se tornou o padrão científico para testar novas técnicas cirúrgicas ou novos medicamentos. Geralmente são estudos demorados que podem levar mais de 10 anos para chegar a conclusões e os pacientes não podem escolher qual tipo de tratamento testado vão receber.

Os resultados do estudo do professor Veronesi provaram que retirar ou preservar a mama determinava a mesma taxa de cura. Apesar disso, o conceito sedimentado da necessidade de “tirar o mal pela raiz” demorou muito a ser superado na comunidade médica especializada no tratamento do câncer de mama. Somente após 10 anos da conclusão dos estudos de Milão, os Estados Unidos da América adotaram o tratamento cirúrgico conservador para o câncer da mama de forma rotineira e incorporada no guidelines. Na atualidade o paradigma Halstediano

da mastectomia para “retirar o mal pela raiz” ainda tenta voltar ao mundo dos vivos, pois a morte de um paradigma só ocorre quando o último defensor dele sucumbe.

O purismo científico mostrou sua pior face nesta pandemia causada pelo SARS COV2, novo coronavírus surgido em dezembro de 2019 em Wuhan na China³. A doença denominada COVID 19 rapidamente espalhou-se por todo o mundo e levou ao colapso do sistema de saúde em vários países. No início da epidemia quando pouco se conhecia da COVID 19 muitos médicos e cientistas recomendaram somente tratamentos sintomáticos e quarentena até que estudos randomizados definissem um tratamento específico para a COVID 19. Sabia-se que a doença teria uma evolução benigna em torno de 80% dos casos, porém 15% necessitariam internação hospitalar e 5% desenvolveriam insuficiência respiratória grave e necessitariam leitos de terapia intensiva. Recomendava-se que esses pacientes fossem intubados precocemente, colocados em ventilação mecânica e suporte de terapia intensiva (antibióticos, imunoglobulinas, tocilizumabe, drogas vasoativas, diálise, etc) até que o próprio organismo se recuperasse. No entanto, a taxa de mortalidade revelou-se muita alta mesmo em UTIs de boa qualidade.

Estudos *in vitro*, *in vivo* e clínicos podem apresentar resultados bastante discordantes, pois o fato de determinada substância matar uma célula cancerosa numa placa de Petri não significa que o mesmo acontecerá no ser humano com câncer, mas também é verdade que o fato de funcionar *in vitro* é o que torna plausível e até provável estarmos diante de um novo quimioterápico. Verificar o funcionamento de moléculas em laboratório e sua aplicabilidade no tratamento de doenças é uma função da pesquisa básica, que se caracteriza pela repetição à exaustão de determinado experimento até que o mesmo seja validado e reproduzido por outros laboratórios.

O médico que atende pacientes com doenças potencialmente letais como a COVID 19 dificilmente aceita ficar de braços cruzados e adotar conduta expectante. Os médicos geralmente têm um grande sentimento de compaixão e são movidos pelo desejo de curar ou pelo menos de aliviar o sofrimento humano. Diante de uma doença nova para a qual a Ciência ainda não conhece tratamento validado por estudos randomizados, qual deveria ser a atitude de médicos e pesquisadores clínicos?

Em 2007 a revista *Lancet Infectious Diseases*⁴ publicou um artigo interessante sobre o uso inovador de velhas drogas para novas doenças emergentes. Esse e outros artigos científicos foram revisitados para averiguar se haveria alguma droga que já tivesse funcionado em laboratório contra vírus semelhantes ao SARS-Cov-2, o agente causador da COVID 19. Virologistas apresentaram drogas com segurança conhecida e efeitos colaterais manejáveis, utilizadas há muitos anos por milhões de pessoas em todo o mundo e com capacidade de inibir a replicação de vírus semelhantes ao SARS-CoV2. Estas drogas apresentavam duas características muito desejáveis no momento: acessíveis e sem patentes. Essas mesmas características poderiam não ser desejáveis pela indústria farmacêutica.

Os médicos chineses e principalmente os franceses começaram a usar clinicamente velhas drogas, sobretudo a hidroxicloroquina que possui uma segurança maior do que a sua precursora cloroquina, associando-a a antibióticos da classe dos macrolídeos com o objetivo de impedir a replicação viral e de melhorar a imunidade. Entender a fisiopatologia da Covid 19 foi o racional para indicar essas drogas no início dos sintomas quando predomina a replicação viral que geralmente dura entre 1 a 7 dias (Fase 1). Depois desta fase acontece a liberação de uma grande quantidade de citocinas mediadoras do processo inflamatório que levam a piora clínica pulmonar e sistêmica (Fase 2) podendo desencadear a coagulação intravascular disseminada (Fase 3) e óbito. Esta classificação/estadiamento da doença foi proposta por pesquisadores da Universidade de Harvard⁵.

Essas drogas largamente utilizadas com segurança em todo o mundo para o tratamento da malária e de doenças reumatológicas foram oferecidas compassivamente na China para tratar casos graves da Covid 19, porém logo seu uso foi desaconselhado por autoridades sanitárias porque estudos randomizados^{6,7} demonstraram que elas não funcionavam na fase avançada (Fase 3). Um dos estudos citados para desaconselhar o uso da cloroquina e hidroxicloroquina para tratar a Covid 19 foi realizado no Brasil⁷. Neste estudo os pesquisadores testaram doses de cloroquina, incluindo uma superior à dose letal, e observaram uma alta mortalidade neste grupo o que levou a interrupção do estudo. Na fase avançada da COVID 19 não existe mais replicação viral ou ela não é o determinante da sintomatologia da doença, portanto não há mais o racional fisiopatológico para a utilização destas medicações com finalidade de barrar ou dificultar a replicação viral.

Em maio/2020 estudo publicado na revista The Lancet⁸ avaliou um banco de dados de mais de 90 mil pacientes com a Covid 19 em vários países do mundo e concluiu que o uso da hidroxicloroquina ou cloroquina iniciado até 48 da internação foi associado a maior morbidade e mortalidade. As mídias mundial e brasileira propagaram o resultado deste estudo como o “enterro da hidroxicloroquina e cloroquina”. Mas ao analisar criticamente este estudo percebe-se dois erros graves: um viés de seleção e um viés de publicação, além do conflito de interesse de um dos pesquisadores que recebe remuneração de várias indústrias farmacêuticas as quais provavelmente não têm interesse em promover o uso destes remédios sem patente, portanto de baixo preço.

E na fase precoce a hidroxicloroquina e cloroquina funcionam para tratar a Covid 19? Pequenos estudos retrospectivos, observacionais, randomizados e um estudo observacional francês demonstraram benefício^{9,10,11}. O maior desses estudos publicados avaliou 1061 pacientes que utilizaram precocemente hidroxicloroquina e azitromicina para tratamento da Covid 19 e verificaram que somente três pacientes suspenderam o uso da medicação por efeitos colaterais não cardíacos¹². A taxa de mortalidade foi de 0.75%. Poucos pacientes necessitaram de UTI. Estudos randomizados controlados são necessários para confirmar ou refutar esta hipótese inicial.

Em conclusão, no contexto de uma pandemia que colapsou sistemas de saúde de vários países do mundo, a utilização de medicações conhecidas, de baixo custo, não patenteadas, seguras, já utilizadas por milhões de pessoas no mundo e que demonstraram em estudos clínicos observacionais eficiência e segurança em diminuir a evolução para forma grave da Covid19 e também diminuição da necessidade de UTI é eticamente recomendável e não se deve esperar por estudos randomizados que só estarão disponíveis quando a pandemia passar. Ao paciente que recebe o diagnóstico clínico de Covid 19 por anamnese e exame físico, deve ser oferecido o tratamento o mais precocemente possível, de preferência nos primeiros dois dias de sintomas, utilizando a associação de hidroxicloroquina, azitromicina, enoxaparina e terapias adjuntas (zinco, vitamina D), se não houver contraindicação absoluta. A autonomia do médico e do paciente deve ser preservada e um consentimento informado deve ser assinado pelo paciente, de acordo com a recomendação específica do CFM para casos de Covid 19. É evidente que o paciente deve ser informado sobre os riscos e benefícios do tratamento e do número necessário de pessoas tratadas (NTT) para se evitar uma internação. Consideramos inaceitável aguardar resultados de estudos randomizados nesta pandemia de Covid 19 e deixar sem opção de tratamento os pacientes que adoecerem até que a ciência produza as provas que vemos no dia a dia da prática clínica. Acreditamos no método científico e aguardamos com esperanças o desenvolvimento de antivirais específicos ou vacina para a Covid 19, mas até que isso ocorra propomos tratar as pessoas que adoecerem.

REFERÊNCIAS

1. HALSTED WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1907;1;XLVI.
2. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med.* 1981 Jul 2;305(1):6-11.
3. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
4. Savariano A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's disease? *Lancet Infect Dis.* 2003;3:722-27.
5. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in Native and immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Heart Lung Transplantation.* 2020. doi:org/10.1016/j.healun.2020.03.012.
6. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, Wu Y, Xiao W, Liu S, Chen E, Chen W, Wang X, Yang J, Lin J, Zhao Q, Yan Y, Xie Z, Li D, Yang Y, Liu L, Qu J, Ning G, Shi G, Xie Q. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to

- moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial *BMJ*. 2020;369:m1849.
7. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, Mourão MPG, Brito-Sousa JD, Baía-da-Silva D, Guerra MVF, Hajjar LA, Pinto RC, Balieiro AAS, Pacheco AGF, Santos JDO Jr, Naveca FG, Xavier MS, Siqueira AM, Schwarzbald A, Croda J, Nogueira ML, Romero GAS, Bassat Q, Fontes CJ, Albuquerque BC, Daniel-Ribeiro CT, Monteiro WM, Lacerda MVG; CloroCovid-19 Team. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020. ;3(4):e208857.
 8. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)31180-6.
 9. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
 10. TGao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020. DOI: 10.5582/bst.2020.01047.
 11. Zhaowei Chen, Jijia Hu, Zongwei Zhang, Shan Jiang, Shoumeng Han, Dandan Yan, Ruhong huang, Ben Hu and Zhan Zhang. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.
 12. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, Hocquart M, Mailhe M, Esteves-Vieira V, Doudier B, Aubry C, Correard F, Giraud-Gatineau A, Roussel Y, Berenger C, Cassir N, Seng P, Zandotti C, Dhiver C, Ravaux I, Tomei C, Eldin C, Tissot-Dupont H, Honoré S, Stein A, Jacquier A, Deharo JC, Chabrière E, Lévassieur A, Fenollar F, Rolain JM, Obadia Y, Brouqui P, Drancourt M, La Scola B, Parola P, Raoult D. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101738.