

A cloroquina e o paraquedas: uma fábula da era COVID19

Chloroquine is a safe parachute: a COVID-era fairy tale

Renato Gorga Bandeira de Mello 

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre). Rio Grande do Sul, Brasil. renatogbmello@gmail.com

RESUMO | O cenário atual da COVID-19 tem gerado muitas angústias. É natural que a sociedade anseie por respostas rápidas. Entretanto, o conhecimento gerado por estudos científicos demanda alto investimento, rigidez metodológica e árduo trabalho para que dados coletados sejam confiáveis e gerem resultados robustos e, assim, possam ser aplicados diretamente à população adoecida. Passos científicos importantes têm sido “pulados” para se tentar dar celeridade às respostas exigidas pelo momento atual. De forma mais preocupante, estudos de baixa qualidade metodológica estão sendo publicados e conclusões inapropriadas têm ganhado as páginas dos jornais e posts pouco racionais nas mídias. Baseado em heurística, preceitos científicos e nos dados até aqui divulgados sobre cloroquina e hidroxicloroquina, este texto trata de forma narrativa, metafórica e algo sarcástica o tema através de uma fábula aplicável ao cenário atual, traçando um paralelo liberal entre o paradigma do paraquedas e as recomendações de hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: Hidroxicloroquina. Cloroquina. Paraquedas. COVID-19.

ABSTRACT | The current scenario of COVID-19 has brought so many anxieties for health service professionals and patients. It is natural for society to demand quick responses. However, knowledge derived from scientific studies requires high financial investment, proper methodology and hard work to get trustful data to be analyzed to provide robust results, therefore, to be translated into evidence based medical actions directed to diseased populations. However important scientific steps have been “skipped” to try to speed up responses required by the current moment. More worryingly, studies of low methodological quality are being published and inappropriate conclusions have been gaining popularity in newspapers and unreasonable posts in the media. Based on heuristics, scientific assumptions and data so far published on chloroquine and hydroxychloroquine, this text presents a narrative, metaphorical and somewhat sarcastic discussion about unreasonable medical prescription during the Sars-Cov2 pandemic, drawing a critical appraisal over hydroxychloroquine recommendations claiming the parachute paradigm or compassionate use for viral suppression in COVID-19.

KEYWORDS: Hydroxychloroquine. Chloroquine. Parachute. COVID-19.

Um avião passa por dificuldades, parece haver falha mecânica. Há pânico, insegurança. Até que um passageiro exclama: “vejam, há várias mochilas aqui! Devem ser paraquedas!”

Imediatamente a maioria dos passageiros entendeu que havia ali um paraquedas, porque alguém disse que era um paraquedas, porque havia ali algumas mochilas.

Ninguém conferiu ou testou se, de fato, eram paraquedas.

Eis que alguém diz que o avião pode cair.

Todos em pânico, como disseram que o avião irá cair e que há ali paraquedas, começam a vestir a mochila.

O piloto não anunciou que o avião estava caindo, até porque a maior probabilidade é que, depois de muita dificuldade, consiga ou reverter o problema ou realizar um pouso de emergência (digamos que de 75 a 95% de probabilidade dependendo das condições prévias da aeronave e da gravidade da intercorrência).

Logo atrás vinha um segundo avião! As pessoas embarcadas nele, que voava com mínima turbulência, veem pelas janelas uma horda de passageiros saltar com mochilas nas costas e, alarmados com aquilo, por precaução, igualmente acham que devem vestir mochilas.

Assustados, tomam a mesma conduta como no outro avião, todos pulam com mochilas nas costas.

O que será que aconteceu? Imaginemos alguns cenários:

O avião fará um pouso de emergência. Na mochila havia um tipo de paraquedas jamais testado e todos resolvem pular. Há 200 pessoas a bordo e 100 paraquedas.

Cenário A

Dos 100 que saltaram com o paraquedas, 90 sobreviveram. Entre os que permaneceram na aeronave, 70 resistiram. Ou seja, 20 pessoas a menos morreram entre aqueles que saltaram do avião com o dispositivo.

Cenário B

Dos 100 que saltaram, 70 sobreviveram; dos 100 que ficaram, 70 resistiram.

Ou seja, mesmo número de mortes.

Cenário C

Dos que saltaram, 70 sobreviveram; dos que permaneceram, 90! 20 a mais resistiram entre aqueles que permaneceram no avião.

Sem saber qual a resposta certa, você vestiria a mochila, independentemente das condições de voo, e pularia do avião?

O mesmo princípio se aplica ao uso de medicamentos.

Pelo que acima foi descrito é que, em medicina, não se brinca com “mochilas”. Exceto em situações de plausibilidade extrema, não se assume a hipótese de que mochilas tenham efeito de paraquedas sem antes testá-las em experimento corretamente delineado.

Em ciência, parte-se do pressuposto que o exemplo B (igualdade de efeito entre o tratamento ativo e o inerte) é a resposta e, a partir disso, se constrói um estudo devidamente controlado para testar essa hipótese e quantificar se algo tem real efeito. E há que se ter o grupo controle para que qualquer inferência de efeito possa ser feita.

Isso é um princípio fundamental, pois as doenças têm um curso próprio; uma história natural: se nenhum tratamento for instituído, há uma parcela de pacientes que se recuperará, outra que sobreviverá com sequelas e outra que não sobreviverá. Essas parcelas variam significativamente dependendo de um hospital, dos equipamentos e das características das pessoas que adoeceram. Por isso não há um número absolutamente conhecido que possa ser usado arbitrariamente como comparador em estudos científicos.

As pessoas que melhoraram poderiam ter melhorado de qualquer forma em virtude das características próprias de evolução de uma determinada doença. Portanto, há que se ter grupo controle em testes de medicamentos para verificar se houve modificação do curso natural entre os tratados. Assim, se houver real diferença, rejeitamos a hipótese de igualdade

entre os tratamentos e, então, aceitamos a hipótese alternativa: superioridade do medicamento em relação ao controle (cenário A) ou maiores danos causados pela intervenção (cenário C acima). Mas, para aceitarmos que a diferença verificada está atrelada ao medicamento em si (tanto benefício como dano), os grupos precisam ser muito semelhantes. E a única forma de fazer isso é através da aleatoriedade, um tipo de “sorteio”, a chamada randomização.

A randomização reduz o risco de interferência externa e potencial desequilíbrio entre características importantes. Por exemplo, se o tratamento for dado intencionalmente a pacientes mais graves e usarmos pessoas mais saudáveis como controle, é muito provável que o número de mortes seja maior entre aqueles que tomaram o medicamento. Erroneamente, alguém poderia concluir que o medicamento mata por ignorar que a diferença se dá pelo desequilíbrio entre os grupos atrelado à gravidade da doença. O que chamamos de randomização distribui os pacientes aleatoriamente entre os grupos, gerando “uma imitação de acaso”: todas as características (idade, sexo, presença e gravidade de doenças) serão muito semelhantes nos dois ou mais braços do estudo, permitindo que, em cenário ideal, a única diferença seja o remédio em si e interpretações robustas possam ser feitas.

COVID-19, Cloroquina e ciência

O cenário atual da COVID-19 tem gerado muitas angústias. É natural que a sociedade anseie por respostas rápidas. Entretanto, o conhecimento gerado por estudos científicos demanda alto investimento, rigidez metodológica e árduo trabalho para que dados coletados sejam confiáveis e gerem resultados robustos e, assim, possam ser aplicados diretamente à população adoecida.

Passos científicos importantes têm sido “pulados” para se tentar dar celeridade às respostas exigidas pelo momento atual. De forma mais preocupante, estudos de baixa qualidade metodológica estão sendo publicados e conclusões inapropriadas têm ganhado as páginas dos jornais e posts pouco racionais nas mídias.

Baseando-se em heurística científica e nos dados até aqui divulgados sobre cloroquina e hidroxiclороquina,

a maior probabilidade é de que o cenário B descrito acima exemplifique a resposta sobre efetividade do citado medicamento para tratamento da COVID-19.

Porém, algo a mais precisa ser ponderado: mesmo que o resultado seja positivo, há outros quesitos que precisam ser avaliados antes de se decidir que um remédio “vale à pena”. O principal é o “impacto clínico”, usualmente apresentado por uma medida chamada de NNT ou número de pessoas necessário tratar para reduzir 1 desfecho (ex.: usaremos 1 morte). Esse número é obtido através de uma ponderação da diferença absoluta de mortes entre os tratados e os não tratados. Tal número ainda precisará ser confrontado com o NNH (número de pacientes tratados para causar um dano). Assim consideramos a redução do número de mortes “por causa” do remédio ponderando ainda os potenciais efeitos adversos do mesmo.

Abaixo, apresento potenciais cenários de efetividade clínica da cloroquina para evitar morte em um paciente com COVID-19 grave em terapia intensiva (“avião com pane” e probabilidade de 75 a 95% de não cair - essa é a taxa de sobrevivência pela história natural da doença sem tratamento).

Se A for o cenário real, não será redução de 80 para 70 sobreviventes por causa do tratamento. Será, em uma hipótese realista, algo em torno de 71 salvos com cloroquina e 70 salvos sem cloroquina. Ou seja, uma redução absoluta de 1% na mortalidade. Precitaria tratar 100 pessoas para reduzir 1 morte.

Em hipótese otimista, resultado “ótimo” (quase ilusório) = 74 salvos com a droga versus 70 com o tratamento usual. Em termos absolutos, a diferença é de 4%, ou seja, teria que se tratar 25 pessoas para reduzir uma morte. Esse número reflete impacto clínico considerado ótimo em medicina. Pois observem que, mesmo entre indivíduos tratados, haverá uma parcela de indivíduos que sofrerá o desfecho! Não há remédios para quedas em medicina! E não se pode ignorar o potencial dano que podem causar e há que se ter muito cuidado com o tão citado “uso compassivo”, pois existe possibilidade do cenário C ser o real, ou seja, mais mortos entre os tratados do que entre os não tratados.

Por isso é muito complicado falar em tratamento (defender ou contraindicar) sem conhecer estatística biomédica.

Apesar de um grande desafio, considerando a pandemia e todos os seus impactos, há que se ter serenidade e sabedoria para que decisões com maior probabilidade de acerto sejam tomadas.

Agradecimentos

A Carl Sagan pelo legado de defesa dos princípios científicos, sua correta aplicação, interpretação, comunicação e divulgação. Aos colegas médicos que, mesmo diante das angústias da sociedade, dos seus pacientes e suas próprias, não abriram mão dos preceitos científicos, éticos e da racionalidade.

Conflitos de interesses

Nenhum conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas, etc.) foi declarado para nenhum aspecto do trabalho submetido (incluindo, mas não se limitando a subvenções e financiamentos, participação em conselho consultivo, desenho de estudo, preparação de manuscrito, análise estatística, etc.).