

Análise crítica de aspectos metodológicos e conceituais do "c19study"

Critical analysis of methodological and conceptual aspects of "c19study"

Rafael Leite Pacheco¹ 

Ana Luiza Cabrera Martimbiano² 

Raphael Einsfeld³ 

Rachel Riera⁴ 

¹Autor para correspondência. Centro Universitário São Camilo (São Paulo). São Paulo, Brasil. rleitepacheco@hotmail.com

²Centro Universitário São Camilo (São Paulo), Universidade Metropolitana de Santos (Santos). São Paulo, Brasil. analuizacabrera@hotmail.com

³Centro Universitário São Camilo (São Paulo). São Paulo, Brasil. raphael.einsfeld@saocamilo-sp.br

⁴Hospital Sírio-Libanês, Universidade Federal de São Paulo (São Paulo). São Paulo, Brasil. rachelriera@hotmail.com

PALAVRAS-CHAVE: Revisões sistemáticas. Síntese de evidências. Hidroxicloroquina. Covid-19.

Desde o início da atual pandemia, um volume crescente de informações científicas e não científicas sobre a Covid-19 tem sido disponibilizado em um curto período de tempo. Aproximadamente 80.000 estudos relacionados à Covid-19 foram indexados no MEDLINE até a data de elaboração deste artigo. Esse contexto – de acúmulo de grande volume de informações – tornou mais evidente a importância de estudos como as revisões sistemáticas, que sintetizam e avaliam criticamente as evidências, para orientar a tomada de decisão em saúde.

A iniciativa "c19study"¹ tem se proposto a elaborar algumas destas sínteses e a divulgar seus resultados em um website¹. Para isso, os efeitos de intervenções para Covid-19, como hidroxicloroquina, ivermectina, vitamina D, zinco e remdesivir, têm sido avaliados ao longo da pandemia. O objetivo teórico proposto pelo c19study é válido e deveria ser reconhecido não fossem suas importantes limitações metodológicas e conceituais.

O "c19study" é um exemplo de caso que nos ensina por que não devemos nos perguntar apenas onde estão evidências científicas, mas também o quanto podemos confiar nas evidências científicas.

Até o momento, o "c19study" divulgou em seu website que já catalogou e categorizou 173 estudos que avaliaram os efeitos da hidroxicloroquina para o tratamento de pacientes com Covid-19. Esse realmente parece ser um grande catálogo de estudos primários que pode servir como fonte para uma boa síntese de evidência.

As próximas fases de uma revisão sistemática seriam a avaliação crítica deste corpo inicial de estudos (identificação de vieses e estimativa de seu impacto nos resultados) e a análise de seus resultados por meio de sínteses qualitativas ou quantitativas (metanálises). E quais são as ferramentas e abordagens metodológicas apropriadas para conduzir essas fases de modo a oferecer uma resposta com menos incerteza e mais confiança aos tomadores de decisão?

A abordagem utilizada pelo “c19study” é problemática e leva a equívocos de interpretação e precipitações sobre a real certeza que temos no conjunto de evidências sobre os efeitos das intervenções avaliadas. Discutiremos ponto a ponto (listados no Quadro 1) as fragilidades do método de síntese do “c19study”, a fim de exemplificar erros que devem ser evitados em futuras sínteses de evidências em saúde. A discussão será centrada na síntese da hidroxiclороquina, que apresenta o maior volume de informações. No entanto, os pontos discutidos podem ser generalizados para as outras intervenções consideradas pelo “c19study”.

Quadro 1. Principais limitações metodológicas e conceituais adotadas pelo “c19study”

1. Ausência de critérios de elegibilidade e de métodos de identificação e seleção dos estudos primários
2. Ausência de definição prévia dos desfechos considerados
3. Omissão do risco de viés dos estudos incluídos
4. Adoção de método de “contagem de votos” para a síntese quantitativa
5. Adoção de modelo equivocado para estimar o número de “mortes que poderiam ser evitadas” com o uso de hidroxiclороquina
6. Falsa percepção de “ciência aberta”
7. Anonimato dos autores e ausência de declaração de conflito de interesse

1. Ausência de critérios de elegibilidade e de métodos de identificação e seleção dos estudos primários

Para confiarmos nos resultados de uma síntese de evidências em saúde é preciso entender como foi realizada a estratégia de busca por estudos (termos e filtros utilizados, bases pesquisadas, etc) e se esta foi sensível e ampla o suficiente para recuperar todos os estudos existentes que preenchem os critérios de elegibilidade e se eles foram incluídos na síntese. O “c19study” não define os critérios de elegibilidade e não apresenta como a busca por novos estudos primários está sendo realizada.

De fato, observa-se uma grande heterogeneidade dos “estudos incluídos”. Por exemplo, foi incluída uma notícia de jornal publicada em 1889 relatando uma experiência no uso de quininas para o tratamento de infecções respiratórias². Porém, os autores (anônimos) do “c19study” afirmam que notícias de jornais não foram consideradas na avaliação do efeito da hidroxiclороquina, o que levanta ainda mais dúvidas sobre a adequação da abordagem metodológica adotada.

2. Ausência de definição prévia dos desfechos considerados

Os desfechos considerados em uma síntese de evidência devem ser escolhidos com base em sua relevância clínica (para o paciente e para o tomador de decisão): “mortalidade” é mais relevante do que “tempo para a negatização de carga viral”.

Os estudos clínicos avaliam mais de um desfecho e as conclusões finais precisam ser baseadas na totalidade de resultados apresentados, que podem ser inconsistentes entre diferentes desfechos. Uma síntese bem planejada identifica previamente quais desfechos serão considerados, dando prioridade para aqueles que realmente vão impactar no cuidado clínico dos pacientes.

O “c19study” não definiu os desfechos de interesse para nenhuma de suas sínteses e agrupou os resultados de diferentes desfechos em uma única análise concluindo ao final, por meio de uma decisão única, se a intervenção foi “favorável” ou “não favorável”.

Uma síntese que não pré-definir desfechos de interesse apresenta uma conclusão vaga. Se a conclusão é de que a hidroxiclороquina tem efeito benéfico, é preciso definir “benefício”. A hidroxiclороquina tem benefício em que?

Na síntese do “c19study”, a maior parte dos estudos incluídos avaliou desfechos sorológicos, intermediários e com relevância clínica limitada e ainda assim, seus resultados foram somados aos resultados de desfechos clinicamente relevantes, como mortalidade.

3. Omissão do risco de viés dos estudos incluídos

Abordagens metodológicas adotadas nas fases de planejamento, condução e relato de um estudo podem aumentar o risco de viés dos estudos, distanciando seus resultados do real efeito da intervenção avaliada^{3,4}. O risco de viés dos estudos incluídos em uma síntese de evidências deve ser avaliado por meio do uso de ferramentas específicas e válidas para cada desenho de estudo, como por exemplo a tabela de risco de viés da Cochrane, para ensaios clínicos randomizados⁵.

O “c19study” omite a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos. De fato, podemos esperar que a maior parte dos estudos incluídos possua limitações em pelo menos um domínio de risco de viés, o que reduziria a certeza do resultado apresentado. Em uma síntese, principalmente com muitos estudos, precisamos nos perguntar “em quais estudos incluídos podemos confiar mais?”. Com a ausência da avaliação do risco de viés, os estudos foram considerados como tendo a mesma capacidade de encontrar o real efeito da hidroxiclороquina, o que certamente não é verdade.

4. Adoção do método de “contagem de votos”

Uma das vantagens de uma revisão sistemática é a possibilidade de realizar uma síntese quantitativa (metanálise) dos dados dos estudos primários identificados. Quando os estudos são suficientemente homogêneos e seus dados estão disponíveis de modo apropriado, é possível realizar metanálises das estimativas ponderadas individuais dos estudos (cada estudo tem um peso ao contribuir com o resultado final), gerando uma estimativa única do efeito da intervenção para aquele desfecho avaliado.

O método de síntese utilizado pelo “c19study” é antiquado e conhecido como “contagem de votos baseada na significância estatística”^{6,7}. Os autores “categorizam” um estudo como “positivo” ou “negativo”, de acordo com a identificação ou não de benefício com

o uso a intervenção, e realizam a contagem do número de estudos em cada categoria (votos). Ao final, a categoria com maior número de estudos “vence a votação”, indicando a conclusão final da síntese.

O método claramente possui problemas que levaram ao abandono do seu uso e à adoção de abordagens mais reprodutíveis, objetivas, transparentes e confiáveis. No método de “contagem de votos”, os estudos possuem o mesmo peso, ou seja, um ensaio clínico grande com baixo risco de viés e que avaliou mortalidade é contado como um voto – o mesmo que um estudo pequeno com alto risco de viés e que avaliou um desfecho laboratorial.

Outro ponto incerto é a decisão de “positivo” ou “negativo”. Como mencionado anteriormente, o mesmo estudo pode avaliar diversos desfechos que podem ser inconsistentes. Além disso, a decisão não deve ser baseada apenas na significância estatística dos desfechos, o que parece ter acontecido no “c19study”. A interpretação adequada do resultado dos desfechos em estudos clínicos deve se basear no tamanho do efeito da intervenção e da relevância clínica que este efeito poderá ter na condição de saúde dos pacientes.

5. Adoção de modelo equivocado para estimar o número de mortes que poderiam ser evitadas com o uso de hidroxiclороquina

Em uma publicação paralela (não revisada por pares), os autores do “c19study” realizaram uma metanálise de efeitos randômicos, combinando as estimativas de risco relativo de diferentes desfechos dos estudos incluídos. No final, o resultado da metanálise, considerando apenas estudos que avaliaram o tratamento precoce com hidroxiclороquina, mostrou um risco relativo de 0.37 (Intervalo de confiança de 95% = 0,29 a 0,49).

Com base neste resultado, os autores do “c19study” concluíram que houve uma “melhora de 63%” com o uso da hidroxiclороquina. No entanto, não é possível interpretar esta estimativa, pois vários desfechos contribuíram com este valor. A “melhora de 63%” inclui dados de carga viral, hospitalização, mortalidade e outros desfechos que foram combinados em uma única estimativa e sem considerar a qualidade dos dados, originados de diferentes estudos, com diferentes riscos de viés.

Em seu website, os autores do “c19study” desenvolveram ainda um modelo dinâmico que estima a número de mortes que poderiam ser evitadas com o uso de hidroxicloroquina, considerando esta “melhora de 63%”. Entretanto, mesmo que esta estimativa de risco relativo fosse exclusivamente avaliando o desfecho redução de mortalidade, e a certeza desta evidência fosse alta, a realização deste modelo estaria equivocada, pois a mortalidade em diferentes populações depende de uma variedade de fatores, incluindo a adoção de múltiplas intervenções, infraestrutura dos serviços de saúde e ações populacionais. Não é possível atribuir a redução na incidência do número absoluto de mortes exclusivamente a um único fator, no caso, o uso de hidroxicloroquina.

6. Falsa percepção de “ciência aberta”

O “c19study” tem convocado a comunidade científica e a população geral para contribuir com seus resultados, e apresenta, de forma visual, os estudos primários incluídos e as decisões realizadas pelos autores. Estas abordagens podem dar a falsa percepção de “ciência aberta”. Definitivamente, o “c19study” não é um modelo de transparência em pesquisa, não apresenta todos os métodos utilizados para alcançar os resultados obtidos, e quando o faz, utiliza métodos obsoletos, subjetivos e imprecisos. Não existe “ciência aberta” sem transparência nos métodos e na apresentação de resultados.

7. Anonimato dos autores e ausência de declaração de conflito de interesse

A autoria do “c19study” é desconhecida. De acordo com o website, os autores são “doutorandos, pesquisadores e professores, que querem fazer uma contribuição mesmo que pequena.” (tradução livre para o Português), e a justificativa para o anonimato é o “medo de receber ameaças de morte”. Assim, não é possível identificar se há fontes de financiamento para a iniciativa e se há qualquer conflito de interesse dos autores que possam impactar nos resultados apresentados.

Conclusão

O “c19study” apresenta sínteses de evidências com limitações metodológicas e conceituais importantes.

Suas conclusões, estimativas e projeções não devem ser utilizadas para a tomada de decisão individual ou populacional. Outras sínteses de evidências com alta qualidade metodológica estão disponíveis para as mesmas tecnologias e devem ser priorizadas.

Contribuições dos autores

Riera R e Pacheco RL participaram da concepção. Pacheco RL, Martimbianco ALC e Riera R participaram da aquisição de dados. Pacheco RL, Einsfeld R, Martimbianco ALC redigiram a primeira versão do manuscrito. Riera R revisou o manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final.

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.).

Referências

1. C19 study [Internet]. 2020. [citado em 2020 dez. 02]. Disponível em: <https://c19study.com/>
2. Grove EW. Laxative Bromo Quinine [Internet]. 1889. [citado 2020 dez. 02]. Disponível em: <https://c19study.com/grove.html>
3. Catalogue of bias [Internet]. Centre for Evidence-Based Medicine. [citado em 2020 dez. 02]. Disponível em: <https://catalogofbias.org/>
4. Pacheco RL, Latorraca COC, Martimbianco ALC, Fontes LES, Vieira R, Miranda E et al. Translation of Oxford's CEBM catalogue of bias into Portuguese: contributing to the dissemination of conscientious thinking on health research. *BMJ Evid Based Med*. 2020;25(4):122-4. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjebm-2019-111329>
5. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d5928>
6. McKenzie JE, Brennan SE. Synthesizing and presenting findings using other methods. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ et al, editores. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* edição 6.1. 2020. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook
7. Hedges LV, Borenstein M, Higgins J, Rothstein HR. *Introduction to meta-analysis*. Chichester: Wiley; 2009. p. 251-5