

Pré-prova da revista

Debate: Considerações sobre o uso de evidências científicas em tempos de pandemia: o caso da Covid-19

Daniel Marques Mota e Ricardo de Souza Kuchenbecker



DOI: <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01541>

Recebido: 18 abril 2020

Aceito: 22 abril 2020

Por favor cite esse artigo como: Mota DM, Kuchenbecker RS. Considerações sobre o uso de evidências científicas em tempos de pandemia: o caso da Covid-19. Vigil Sanit Debate. 2020, <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01541>

Este é um manuscrito não editado que foi aceito para publicação. A Visa em Debate está fornecendo a versão inicial do manuscrito como um serviço para nossos autores e leitores. O manuscrito passará por revisão, normalização, paginação e edição antes de ser publicado em sua versão final. Ressaltamos que durante o processo de produção podem ser descobertos erros que afetem o conteúdo, porém todas as isenções legais se aplicam à revista.

DEBATE

Considerações sobre o uso de evidências científicas em tempos de pandemia: o caso da Covid-19

Evidências em tempos de pandemia: o caso da Covid-19

Considerations on the use of scientific evidences in times of a pandemic: the case of Covid-19

Daniel Marques Mota¹ e Ricardo de Souza Kuchenbecker²

Daniel Marques Mota¹

E-mail: dmarques2003@yahoo.com.br

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4156-0138>

Ricardo de Souza Kuchenbecker²

E-mail: rkuchenbecker@hcpa.edu.br

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4707-3683>

¹Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Brasília, DF, Brasil.

²Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Dados para correspondência: Daniel Marques Mota. SIA - Trecho 5 - Área Especial 57 - Bloco E, 3º andar, Sala – GGREG. CEP 71.205.050 – Brasília – DF. Telefone: (61) 3462-4005 – Email: dmarques2003@yahoo.com.br

Conflito de interesse: Os autores declaram ausência de conflito de interesse. Na oportunidade, informamos que as opiniões, achados, conclusões e recomendações expressos neste debate são exclusivamente dos autores e não refletem a opinião oficial da Anvisa.

Financiamento: nenhum.

30 **Contribuição do autor:** Mota DM – Concepção, planejamento do estudo,
31 análise, interpretação e redação do trabalho. Kuchenbecker RS – Análise,
32 interpretação e redação do trabalho. Esta versão final foi aprovada pelos autores.

33

34 **RESUMO**

35 Fazer o melhor uso das evidências disponíveis sobre medicamentos e terapias
36 não farmacológicas no contexto da pandemia da Covid-19 é fundamental para
37 minimizar os sofrimentos e salvar vidas. Este debate objetivou apresentar
38 considerações sobre o conceito de evidência, hierarquia das evidências e os
39 tipos de evidências científicas, buscando aplicação no contexto da pandemia da
40 Covid-19, no que tange ao uso de terapias para prevenção e tratamento da
41 doença. Inicialmente, fizemos uma breve introdução sobre o tema, destacando
42 a existência de dúvidas quanto ao uso de vários medicamentos, bem como se
43 aqueles disponíveis para combater outras doenças podem ser seguros e
44 eficazes no tratamento da Covid-19. Em seguida, apresentamos algumas
45 definições sobre evidência, reforçando que uma definição exata dependa do
46 contexto em que será usada, podendo, inclusive, ter uma conotação abrangente
47 ou restritiva. Na sequência, mencionamos que as evidências são classificadas
48 em uma ordem hierárquica, ilustrada por meio de uma pirâmide, conforme o
49 desenho do estudo empregado, um dos marcadores importantes para definir a
50 qualidade da evidência. É dado um destaque a evidência advinda da opinião de
51 especialista, a qual está fundamentada em crenças construídas com base em
52 teoria e aprendizagem não sistemática. Logo a seguir, recorreremos a conceitos
53 básicos sobre três tipos de evidências científicas (evidências diretas, indiretas e
54 preliminares) para explicar as divergências entre opiniões de especialistas.
55 Concluímos com comentários e reflexões sobre a necessidade de definir critérios
56 razoavelmente aceitáveis para uso de evidências, por ora disponíveis, em
57 tempos de pandemia, a exemplo da Covid-19.

58 **PALAVRAS-CHAVES:** Covid-19; Efeitos dos Fármacos; Medicina Baseada em
59 Evidências; Pandemias; SARS-CoV-2

60

61 **ABSTRACT**

62 Making better use of available evidence on drugs and non-pharmacological
63 therapies in the context of the Covid-19 pandemic is critical to minimizing
64 suffering and saving lives. This debate aimed to present considerations about the
65 concept of evidence, the hierarchy of evidence and the types of scientific
66 evidence, seeking application in the context of the Covid-19 pandemic, with
67 regard to the use of therapies for prevention and treatment of the disease. Initially,
68 we made a brief introduction on the topic, highlighting the existence of doubts
69 regarding the use of various drugs, as well as whether those available to combat
70 other diseases can be safe and effective in the treatment of Covid-19. Then, we
71 present some definitions about evidence, reinforcing that an exact definition
72 depends on the context in which it will be used, and may even have a broad or
73 restrictive connotation. Next, we mention that the evidence is classified in a
74 hierarchical order, illustrated by means of a pyramid, according to the design of
75 the study employed, one of the important markers to define the quality of the
76 evidence. Emphasis is given to the evidence from the expert opinion, which is
77 based on beliefs built on the basis of theory and non-systematic learning. Soon
78 after, we resorted to basic concepts about three types of scientific evidence
79 (direct, indirect and preliminary evidence) to explain the divergences between
80 expert opinions. We conclude with comments and reflections on the need to
81 define reasonably acceptable criteria for the use of evidence, for now available,
82 in times of a pandemic, such as Covid-19.

83 **KEYWORDS:** Covid-19; Drug Effects; Evidence-Based Medicine; Pandemics;
84 SARS-CoV-2

85
86
87
88
89
90
91
92

93

94 **INTRODUÇÃO**

95 O uso de medicamentos e de outras terapias não farmacológicas para
96 prevenir ou tratar doenças baseado nas melhores evidências científicas
97 disponíveis obtidas por meio de pesquisas sistemáticas é amplamente aceito
98 tanto como uma boa prática clínica como para diretrizes e políticas em saúde.
99 No entanto, há situações graves e complexas em saúde pública de ocorrência
100 inesperada e de rápida disseminação geográfica, que ao longo da sua evolução,
101 não se contam, efetivamente, com evidências produzidas a partir dessas
102 pesquisas^{1,2,3}.

103 Atualmente, com a pandemia da Covid-19, uma doença sem tratamento
104 específico e causada pelo coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave
105 2 (SARS-CoV-2)²⁻⁴, se tem levantado dúvidas quanto ao uso de vários
106 medicamentos, bem como se aqueles disponíveis para combater outras doenças
107 podem ser seguros e eficazes no seu tratamento. Nessas condições estão os
108 fármacos inibidores da enzima conversora da angiotensina e os bloqueadores
109 dos receptores da angiotensina; os anti-inflamatórios não esteroides, como
110 ibuprofeno; os antiparasitários, como hidroxicloroquina (associado ou não a
111 azitromicina), cloroquina, nitazoxanida e ivermectina; os antirretrovirais, como
112 lopinavir/ritonavir; os análogos de nucleotídeos, como remdesivir e o plasma
113 convalescente^{1,5,6,7}. Terapias nutricionais, como a administração de vitaminas A,
114 D e C e o uso de zinco e selênio, também, são ainda consideradas sem efeito
115 demonstrado na prevenção e tratamento da Covid-19⁶.

116 A ausência de evidências científicas robustas sobre uso de medicamentos
117 e de terapias não farmacológicas em pacientes com Covid-19 gera incertezas
118 nos processos decisórios clínicos e de saúde pública e potenciais consequências
119 graves da pandemia para a população, o sistema de saúde e a economia. Por
120 exemplo, em termos de decisão clínica, a falta de evidências faz com que um
121 grande número de pacientes receba medicamentos em situações de uso
122 compassivo e de uso *off label* com base em suas propriedades antivirais ou anti-
123 inflamatórias obtidas de estudos *in vitro*⁸.

124 O objetivo deste debate foi apresentar considerações sobre o conceito de
125 evidência, a hierarquia das evidências e os tipos de evidências científicas,
126 buscando aplicação no contexto da pandemia da Covid-19, no que tange ao uso

127 de terapias para prevenção e tratamento da doença. Enfatiza as evidências
128 produzidas por fontes referidas no contexto da pirâmide das evidências, dando
129 especial atenção, aquelas caracterizadas como opinião de especialistas.

130

131 **O que é evidência?**

132 Evidência pode ser definida como as informações ou fatos que são obtidos
133 sistematicamente (ou seja, obtidos de maneira replicável, observável, crível e
134 verificável) para uso na tomada de decisões ou em julgamentos⁹. A Rede de
135 Evidência de Saúde (*Health Evidence Network*) da Organização Mundial da
136 Saúde (*World Health Organization*) define evidência, como resultados de
137 pesquisas e de outros conhecimentos que possam ser úteis para a tomada de
138 decisões em saúde pública e na assistência médica¹⁰. É possível, no entanto,
139 que a definição exata de evidência dependa do contexto em que será usada,
140 podendo, inclusive, ter uma conotação mais abrangente ou restritiva¹⁰.

141 Em um contexto de saúde pública, as evidências podem assumir várias
142 formas, a exemplo de um resultado de teste laboratorial para confirmação de
143 caso de Covid-19 ou uma declaração de óbito que comprove a causa de morte
144 do paciente. Outras formas de evidências advêm de estudos científicos ou da
145 opinião de especialistas, os quais podem variar tanto na credibilidade em ajudar
146 na tomada de decisões clínicas como na identificação de fatores capazes de
147 influenciar a aplicabilidade de algo que é comprovadamente seguro e eficaz,
148 quando da sua utilização em cenários geográficos ou institucionais específicos¹⁰.

149 A noção de evidência com conotação mais abrangente é conhecida como
150 coloquial, enquanto que aquela de caráter mais restritiva é denominada
151 científica. Fora do mundo acadêmico, prevalece a definição de evidência
152 coloquial, a qual é mais sensível ao contexto decisório. Isto significa dizer que
153 evidência é "qualquer coisa que estabeleça um fato ou dê razão para acreditar
154 em algo"¹⁰. É mais provável que os gestores públicos utilizem a definição
155 coloquial de evidência nas suas decisões, muito embora o movimento de tomada
156 de decisão baseado em evidências tenha gerado maior consideração pelas
157 formas científicas de evidências¹⁰.

158 Um exemplo de definição de evidência com conotação mais restritiva é
159 aquela proposta por Davis (2018)¹¹ e que pode ser aplicada no contexto de
160 incertezas sobre o uso de medicamentos no manejo clínico da Covid-19. Para o

161 propósito do autor “evidência” significa informações sobre relações causais entre
162 intervenções passadas (causas) e seus resultados (efeitos)¹¹. Essas relações
163 causais são estabelecidas por certos tipos de estudos científicos evidenciados
164 na pirâmide das evidências¹².

165

166 A hierarquia das evidências

167 Os cientistas buscam utilizar métodos sistemáticos e reproduzíveis para
168 produzir evidências de qualidade. Essas evidências são classificadas em uma
169 ordem hierárquica, ilustrada por meio de uma pirâmide, conforme o desenho ou
170 delineamento do estudo empregado, um dos marcadores importantes para
171 definir a qualidade da evidência¹² (Figura 1).

172 A escolha do desenho do estudo para produzir a melhor evidência
173 depende da pergunta de pesquisa a ser respondida¹², bem como da factibilidade
174 das estratégias utilizadas para respondê-la. Estão no topo ou perto do topo da
175 hierarquia, os ensaios clínicos randomizados (ECR), considerados a melhor
176 abordagem para responder perguntas sobre eficácia e segurança do tratamento
177 de doenças. Na literatura médica, os ECR são referidos como o “padrão ouro”
178 entre as fontes de evidências para estabelecer relações causais¹¹.

179

180 **Figura 1.** A pirâmide das evidências em dois contextos de saúde pública.

181



182

183 **Fonte:** adaptada de Bigby (2014)¹² e Murad et al. (2016)¹³.

184 **Nota:** (A): representa um modelo de pirâmide das evidências tradicional aplicado a diferentes doenças com tratamentos
185 comprovados, em termos de segurança e eficácia em situações de não emergências em saúde pública. (B): representa
186 um modelo de pirâmide das evidências em situações raras, a exemplo da Covid-19, principalmente, na sua fase inicial
187 de aparecimento dos primeiros casos. É importante mencionar que com o avançar da ciência, ao longo da evolução da
188 pandemia da Covid-19, é esperado que sejam produzidas novas evidências científicas originadas de estudos previstos
189 no topo do modelo A.

190

191 No contexto de uma emergência em saúde pública, ensaios clínicos
192 pragmáticos baseados no efeito de tratamentos são uma alternativa útil aos ECR
193 explanatórios que, ao provar determinado conceito, frequentemente lançam mão
194 de critérios de inclusão e exclusão que limitam a validade externa
195 (reprodutibilidade) dos seus achados¹⁴.

196 Os ensaios clínicos pragmáticos correspondem a uma das três categorias
197 de desenhos de estudos que compõe o que se conhece como “evidência do
198 mundo real”¹⁵. A *Food and Drug Administration* (FDA) define evidência do mundo
199 real como sendo a evidência clínica sobre o uso e os possíveis benefícios ou
200 riscos de um produto médico derivado da análise de “dados do mundo real”, os
201 quais são dados relacionados ao estado de saúde do paciente e/ou à prestação
202 de cuidados de saúde coletados rotineiramente de várias fontes¹⁶.

203 São esperados avanços no uso da “evidência do mundo real”, haja visto
204 que foi promulgada a Lei de Curas do Século XXI (*21st Century Cures Act -*
205 *Cures Act*), de 31 de dezembro de 2016, pelo Congresso norte-americano, que
206 determinou à FDA a criação de um marco referencial e diretrizes regulatórias
207 para avaliar seu potencial uso para fins de aprovação de novas indicações de
208 medicamentos já aprovados e para o cumprimento dos requisitos pós-
209 aprovação¹⁷. Há autores, no entanto, que questionam o uso de “evidência do
210 mundo real” para aprovações de novos medicamentos em substituição ao rigor
211 metodológico de um ECR¹⁸.

212 Ressalta-se que a presença de certas limitações metodológicas de um
213 ECR [ou de outro tipo de estudo], como imprecisão (amplo intervalo de confiança
214 das estimativas de efeito) e inconsistência (presença de vieses, como ocultação
215 da randomização e cegamento do estudo) podem afetar a qualidade das
216 evidências geradas¹³.

217 A hierarquia na qualidade [força] das evidências, um princípio importante
218 das Práticas em Saúde Baseadas em Evidências, atribui grande valor às
219 revisões sistemáticas com ou sem metanálises de vários estudos,
220 principalmente, as que incluem os ECR¹². No modelo proposto na Figura 1, as
221 revisões sistemáticas, que costumam constar no topo da pirâmide como
222 preconizado por diferentes autores¹⁹, são usadas como uma lupa através da qual
223 outros tipos de estudos devem ser observados, ou seja, avaliados e aplicados¹³.

224 Do lado oposto ao ECR, a opinião de um especialista, que forma a base
225 da pirâmide, pode ser eventualmente valiosa, principalmente, em condições
226 raras, nas quais o especialista tem mais experiência num contexto de série de
227 casos ou quando outras formas de evidência científica não estão disponíveis¹².

228 A ordem da hierarquia das evidências tem sido amplamente discutida,
229 alterada e, às vezes, contestada¹², resultando em várias versões da pirâmide¹⁹.
230 Essa hierarquia das evidências não deve ser interpretada como um fenômeno
231 linear, ou seja, como uma escala que vai de "bom" a "ruim"¹². A qualidade e
232 relevância das evidências devem ser contextualizadas e consideradas,
233 principalmente, em situações raras e graves, a exemplo da pandemia da Covid-
234 19. Assim, um grande estudo de coorte bem conduzido pode ser mais confiável
235 do que um pequeno ECR que apresenta limitações metodológicas, a exemplo
236 daquelas referidas anteriormente. Da mesma forma, um pequeno ECR de
237 qualidade moderada que lida com o problema exato do paciente (por exemplo,
238 psoríase palmoplantar), provavelmente, seja mais útil do que um grande ECR,
239 que aborda um problema diferente ou mais amplo (por exemplo, psoríase)¹².

240 A hierarquia das evidências deve considerar o contexto situacional
241 representado seja pela magnitude dos agravos, seja pela qualidade das
242 evidências disponíveis, o que pode ser avaliado mediante estratégias como a
243 Classificação da avaliação, desenvolvimento e valoração das recomendações
244 (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* -
245 GRADE). Essa ferramenta analisa aspectos como as limitações metodológicas
246 dos estudos disponíveis, risco de viés, inconsistência, evidência indireta,
247 imprecisão, viés de publicação, magnitude do efeito, gradiente de dose-resposta
248 e confundimento residual²⁰.

249 Ao longo da curva da pandemia da Covid-19, as evidências que estão na
250 base da pirâmide (Figura 1, modelo B) são as que têm orientado as decisões
251 clínicas para prevenir e tratar a doença, com destaque para a opinião de
252 especialistas. Tais fontes de evidência são menos preferidas porque implicam
253 em elevado grau de incerteza e necessidade de avaliação mais criteriosa sobre
254 benefícios e riscos na prática clínica¹³.

255

256 **A opinião dos especialistas**

257 Desde o surgimento dos primeiros casos de Covid-19, na cidade de
258 Wuhan (província de Hubei), na China, em dezembro de 2019³, até o momento
259 (20 de abril de 2020), a opinião dos especialistas, como autoridades, cientistas
260 e médicos, sobre o uso de medicamentos para prevenir e tratar a doença tem
261 prevalecido diante da falta ou carência de evidências científicas produzidas por
262 pesquisas sistemáticas. Essa opinião está fundamentada nas crenças dos
263 especialistas formada por teoria e aprendizagem não sistemática¹¹.

264 As crenças teoricamente fundamentadas são geradas mediante dedução
265 de premissas, na maior parte das vezes, baseadas em pesquisas sobre o
266 impacto positivo de uma terapia medicamentosa frente a doença¹¹. Por exemplo,
267 um médico recorre a medicamentos existentes para tratar a doença. Ele acredita
268 que o uso da hidroxicloroquina associada a azitromicina pode reduzir o número
269 de óbitos de pacientes com Covid-19 moderada ou grave. A base para essa
270 crença é o ensaio clínico não randomizado aberto feito com 42 pacientes
271 hospitalizados com Covid-19 na França, apontando que a adição de azitromicina
272 à hidroxicloroquina resultou em uma diminuição mais rápida da carga viral em
273 comparação com o tratamento apenas com hidroxicloroquina²¹. Neste contexto,
274 não são possíveis análises sobre a eficácia e a segurança dos medicamentos
275 em relação a desfechos relevantes, como redução de complicações associadas
276 à doença ou à mortalidade.

277 As crenças baseadas na aprendizagem não sistemática são
278 frequentemente uma mistura de intuição e bom senso fundamentadas na
279 experiência pessoal, na cultura organizacional, bem como em informações
280 adquiridas de forma não sistemática sobre as experiências ou crenças de outros
281 profissionais e, muitas vezes, são combinadas com a teoria¹¹. Considerando, o
282 cenário retratado anteriormente, esse mesmo médico a partir de conversas com
283 outros clínicos da mesma instituição, que obtiveram êxitos no uso da
284 hidroxicloroquina associada à azitromicina, passa a prescrever essa associação
285 para seus pacientes. Isso é um exemplo de crença baseada na aprendizagem
286 não sistemática¹¹.

287 Nenhuma teoria ou aprendizagem não sistemática corresponde a uma
288 evidência conclusiva em si e totalmente confiável para decidir sobre tratamentos
289 seguros e eficazes²², sendo necessária sua confirmação por meio de estudos
290 que estão no topo da pirâmide. É importante mencionar que o sistema de saúde

291 está cheio de tratamentos utilizados com base mais em hábitos ou crenças muito
292 fortes do que em evidência científica²². Tratamentos que muitas vezes não fazem
293 bem algum e que, por vezes, podem acarretar dano²².

294 A opinião dos especialistas nas suas decisões em contexto de
295 emergência em saúde pública pode ser orientada por Protocolos Clínicos e
296 Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Esses documentos obedecem a princípios e
297 métodos de análise de evidências científicas que consideram critérios de
298 eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em
299 saúde²³. Os PCDT contemplam, por exemplo, a definição do tema,
300 caracterização das perguntas norteadoras, incluindo incertezas sobre melhores
301 práticas, potencial para melhorar os resultados de saúde, bem como
302 considerações sobre redução de iniquidades na saúde, entre outros aspectos²³.

303 Mesmo no contexto de escassas evidências sobre a doença, a elaboração
304 de PCDT pode reunir informações necessárias para reduzir a variabilidade de
305 condutas clínicas, de emprego de medidas terapêuticas ineficazes, reduzindo o
306 risco de ocorrência de reações adversas, e, por conseguinte, dos resultados em
307 saúde obtidos²⁴. Outra vantagem dos PCDT é minimizar a influência de terceiros
308 nas decisões clínicas tomadas por especialistas²³.

309 Salienta-se, no entanto, que as *informações contidas nos PCDT devem*
310 *ser adaptadas a cada paciente específico com base no julgamento profissional,*
311 *considerando as necessidades do paciente, os recursos disponíveis, o*
312 *surgimento de novas evidências, bem como qualquer outra circunstância única*²⁴.
313 *Essas informações não devem ser usadas para substituir ou anular o julgamento*
314 *de um médico qualificado*²⁵.

315

316 **O uso de terapias em pacientes com a Covid-19 baseado em evidências** 317 **científicas**

318 Até então, algumas das potenciais terapias para prevenir ou tratar a
319 Covid-19 são incertas do ponto de vista das evidências científicas disponíveis,
320 permitindo afirmar que – até o presente momento – não há qualquer tratamento
321 que traga mais benefícios do que riscos à saúde humana. Essa condição de
322 incerteza tem produzido diferenças de opinião entre muitos especialistas, quanto
323 ao tratamento dos pacientes em estágios graves, moderados ou leves da
324 doença.

325 Em situações não emergenciais de saúde pública, seria aconselhável
326 aguardar o surgimento das evidências científicas, resultando no
327 desenvolvimento do medicamento e, por conseguinte, todo o rito regulatório
328 necessário para sua disponibilização à população. Essa jornada, que vai desde
329 a ideia original até o lançamento de um produto acabado, é um processo
330 complexo que pode levar de 12 a 15 anos e custar mais de US\$ 1 bilhão de
331 dólares²⁶.

332 No entanto, diante da pandemia da Covid-19 que tem ceifado milhares de
333 vidas pelo mundo e desafiado a ciência, é importante entendermos os
334 argumentos por trás das opiniões divergentes dos especialistas, recorrendo a
335 conceitos básicos sobre três tipos de evidências científicas²⁷ e seus potenciais
336 usos nas decisões clínicas para prevenir e tratar doentes com a Covid-19.

337 Em primeiro lugar, as evidências diretas são informações científicas de
338 qualidade suficiente para serem incorporadas à tomada de decisão em
339 humanos, provenientes de estudos que avaliaram a terapia de interesse
340 diretamente na doença em questão, ou seja, a Covid-19²⁷. Até o momento,
341 existem poucos estudos concluídos em pacientes com a Covid-19, e os que
342 existem constituem evidências com baixo grau de certeza⁷. Ademais, é
343 importante mencionar que um único estudo raramente fornecerá evidências
344 suficientes²² para orientar definitivamente as escolhas de tratamento de
345 pacientes com a Covid-19. A suposta relação causal entre o medicamento e os
346 desfechos clínicos esperados é reforçada pela frequência de tal observação
347 oriunda de mais estudos clínicos²⁸.

348 Em segundo lugar, as evidências indiretas são informações científicas de
349 qualidade oriundas de estudos que não avaliaram diretamente a terapia de
350 interesse na Covid-19, mas que provieram de doenças semelhantes²⁷. Por
351 exemplo, as evidências de estudos advindas da Síndrome Respiratória do
352 Oriente Médio (MERS-Cov), doença ocasionada por coronavírus, são
353 consideradas mais diretas que as da influenza e, por sua vez, são menos
354 indiretas que àquelas oriundas de outras doenças respiratórias²⁷. Este tipo de
355 evidência, que caracteriza os medicamentos que já estão disponíveis à
356 população para o tratamento de outras doenças, é um dos primeiros recursos
357 que os pesquisadores vêm recorrendo para encontrar a cura da Covid-19.

358 Exemplos de alguns desses medicamentos foram citados na primeira seção
359 deste debate.

360 Por último, as evidências preliminares são informações científicas de
361 estudos pré-clínicos feitos com o vírus da Covid-19, mas que ainda não são tão
362 relevantes para a tomada de decisões na clínica, como estudos experimentais
363 em animais e em culturas de células *in vitro*²⁷. Também são consideradas
364 evidências preliminares, os estudos iniciais em pessoas com a Covid-19, que
365 não atendem a determinadas características metodológicas²⁷, como a alocação
366 aleatória dos pacientes em dois grupos (intervenção e controle), garantindo que
367 sejam o mais semelhantes possível em todos os fatores conhecidos e
368 desconhecidos²². Os estudos iniciais em humanos permitem identificar uma
369 correlação estatística, mas não determinam causalidade²⁹. O objetivo das
370 evidências preliminares é gerar hipóteses para que pesquisadores possam
371 continuar avançando na identificação de terapias eficazes e seguras para
372 prevenir e tratar pacientes com a Covid-19²⁷.

373 O Quadro 1 apresenta a classificação de estudos científicos de fármacos
374 com possibilidades de benefícios clínicos para pacientes com a Covid-19, de
375 acordo com os tipos de evidências discutidos anteriormente.

376

377 **Quadro 1.** Classificação de estudos científicos de fármacos com possibilidades
378 de benefícios clínicos para pacientes com a Covid-19, segundo os tipos de
379 evidências.

380

Fármaco	Classe terapêutica*	Estudos concluídos ou em fase de desenvolvimento mencionados na literatura	Tipo de evidência
Remdesivir	Análogo de nucleotídeos**	Ensaio clínico randomizado em desenvolvimento ^{a,b}	Evidência direta [§]
		Relato de três casos por meio de protocolo de uso compassivo do medicamento ^a	Evidência preliminar
		Estudo em células <i>in vitro</i> contra o coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) ^a	
Cloroquina	Antiprotozoário (P01BA01)	Ensaio clínico durante surto na China (dados não disponíveis) ^a	Evidência direta [§]
		Estudo em células <i>in vitro</i> contra SARS-CoV-2 ^a	Evidência preliminar
Hidroxicloroquina	Antiprotozoário (P01BA02)	Ensaio clínico randomizado em desenvolvimento ^b	Evidência direta [§]
		Ensaio clínico aberto não randomizado (associada ou não a azitromicina) ^c	Evidência preliminar
		Estudo em células <i>in vitro</i> contra SARS-CoV-2 ^a	

Lopinavir/Ritonavir	Antivirais de uso sistêmico (J05AR10)	Ensaio randomizado, controlado e aberto ^{a,b}	Evidência preliminar
		Estudo de coorte retrospectivo e não randomizado ^b	
		Relato de casos e série de casos ^a	
Nitazoxanida	Antiprotzoário (P01AX11)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em desenvolvimento ^d	Evidência direta [§]
		Estudo em células <i>in vitro</i> contra SARS-CoV-2 ^{a,b}	Evidência preliminar
		Três ensaios clínicos randomizados e controlados realizados com pacientes acometidos de Influenza (dados não disponíveis) ^a	Evidência indireta
Ivermectina	Anti-helmíntico (P02CF01)	Estudo em células <i>in vitro</i> contra SARS-CoV-2 ^e	Evidência preliminar

381 **Fonte:** Elaborado pelos autores a partir dos estudos publicados por ^aMcCreary et al. (2020)¹, ^bSanders et al (2020)³⁰, ^c
382 Gautret et al. (2020)²¹; ^dREDO (2020)³¹; e ^eCaly et al. (2020)³².

383 **Nota:** *Classe terapêutica, conforme a classificação Anatômico Terapêutico Químico (*Anatomical Therapeutic Chemical*
384 – *ATC*)³³; **Não existe sua classificação na ATC; [§]O tipo de evidência poderá ser alterado, a depender das limitações
385 metodológicas dos estudos, nestes casos, sendo classificados como evidência preliminar.

386
387 As divergências de opiniões dos especialistas sobre o uso de vários
388 medicamentos e de outras terapias não farmacológicas em pacientes com a
389 Covid-19 devem-se a existência, até o momento, de apenas evidências indiretas
390 e preliminares com um nível muito baixo de certeza (isto é, não é possível inferir
391 se determinado medicamento é ou não eficaz no tratamento de Covid-19),
392 fazendo-se necessário que a interpretação delas e o uso em decisões clínicas
393 sejam feitos com muito cuidado²⁷. Como regra geral, esses dois tipos de
394 evidências científicas não permitem que sejam feitas recomendações fortes
395 sobre terapias²⁷ para tratamento da Covid-19, de modo que, nesses casos, a
396 avaliação caso a caso pelo médico poderá influenciar no manejo do doente.

397 As incertezas quanto as evidências indiretas e preliminares, também,
398 recaem sobre a dose “adequada” dos medicamentos com potenciais usos no
399 tratamento de pacientes com a Covid-19. A título ilustrativo, à medida que a dose
400 de um medicamento é aumentada, seus benefícios podem não gerar mais o
401 efeito desejado, vindo a ser superados pelo aparecimento de reações adversas
402 que comprometam a saúde do doente²².

403 Cabe mencionar que a ausência de evidência não significa que uma
404 terapia não possa ser eficaz³⁴. Significa apenas que ainda não sabemos. No
405 entanto, é razoável não realizar estudos se não houver uma base teórica
406 suficiente para que um benefício seja esperado. Portanto, quanto mais irracional
407 é uma intervenção, mais fácil é descartá-la sem ter que recorrer a estudos
408 científicos³⁴. Novamente, a utilização de estratégias de avaliação sistemática das

409 evidências como o GRADE podem ser úteis em contextos de elevado grau de
410 incerteza³⁵.

411

412 **CONCLUSÕES**

413 Na impossibilidade de prever exatamente o que se sucederá ao longo do
414 percurso da pandemia da Covid-19, que já produziu 168.500 óbitos no mundo
415 (20/04/2020 – 15h38m36s)³⁶, e diante da ausência de qualquer tratamento
416 aprovado por agências reguladoras para a doença, as decisões clínicas para
417 minimizar os sofrimentos e salvar vidas, até o momento, têm sido tomadas com
418 base nas opiniões dos especialistas.

419 Nessas condições para que se construa um melhor cenário de decisão
420 clínica e de saúde pública, faz-se necessário considerar, pelo menos, os
421 seguintes aspectos: i) reunir sempre que possível a combinação do maior
422 número de evidências para a tomada de decisão, que preferencialmente deve
423 ter a participação dos pacientes e seus familiares; ii) escolher a opção
424 terapêutica que tende a ser a mais adequada de acordo com as circunstâncias
425 clínicas individuais e com os valores e as preferências dos pacientes e seus
426 familiares^{22,37}; e iii) dado que apenas a evidência nunca é suficiente para tomar
427 decisões clínicas, avaliar a relação entre benefícios e riscos, a carga associada
428 e os custos envolvidos em uma decisão, e ao fazê-la, considerar, também, a
429 situação [socioeconômica] dos pacientes³⁷. Tais cuidados podem contribuir nas
430 escolhas de terapias mais racionais, evitando esgotá-las para os tratamentos de
431 doenças com eficácias comprovadas.

432 Na ausência de evidências claras e confiáveis sobre os riscos e benefícios
433 de tratamentos, estas incertezas devem ser compartilhadas com os pacientes²²,
434 condição que pressupõe habilidades nem sempre disponíveis entre os médicos.
435 No entanto, independentemente, do que venha a ocorrer, a decisão final do
436 médico compartilhada com o paciente ou familiares deve ser profundamente
437 respeitada, pois é esperado que ele tenha feito o uso dos melhores recursos e
438 evidências que estavam ao seu alcance para minimizar os sofrimentos e salvar
439 vidas.

440 Como muitas vezes as decisões precisam ser tomadas em situações de
441 emergências em saúde pública onde há falta ou carência de evidência científica
442 publicada, as opiniões de especialistas são frequentemente empregadas³⁸.

443 Muitas delas fundamentadas em crenças construídas com base em teoria e
444 aprendizagem não sistemática, cujas fontes de informações, no contexto da
445 pandemia da Covid-19, têm sido as evidências indiretas e preliminares.

446 Nessa jornada de decisão é importante considerar alguns dos princípios
447 basilares da Medicina hipocrática, como : i) favorecer e não prejudicar (*primo*
448 *non nocere*, primeiro, não fazer o mal) que significa estar escolhendo o mal
449 menor; ii) abster-se de tentar procedimentos inúteis; e iii) o dever de dedicar
450 lealdade prioritária ao paciente³⁹. Cabe ainda lembrar que a conduta médica
451 deve: “curar quando possível, mas aliviar sempre”³⁹.

452 Portanto, para garantir uma adequação razoavelmente aceitável, o
453 desenvolvimento de uma lista de verificação da qualidade dos dados de
454 evidências advindas da opinião de especialistas³⁸ e de diretrizes apontando em
455 que condições podem ser utilizadas para fundamentar as decisões clínicas é
456 essencial e mais pesquisas nessa direção precisam ser uma prioridade³⁸.
457 Mesmo em cenários dessa natureza, os PCDT, ainda que baseados em
458 escassas evidências e necessidade de revisões a serem feitas quase que
459 diariamente para incorporação de novas informações científicas, podem reduzir
460 a variabilidade das condutas clínicas e a avaliação dos resultados dos
461 tratamentos empregados. Talvez, avaliar o peso a ser atribuído a cada tipo de
462 evidência, por ora disponível, permitindo que cada uma dela contribua
463 adequadamente para a decisão final³⁸ necessite constar nesse documento
464 orientador.

465

466 REFERÊNCIAS

- 467 1. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of
468 Early and Emerging Options. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(4):ofaa105.
- 469 2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation
470 Report – 63. 23 March 2020.
- 471 3. Organização Pan-Americana da Saúde – Brasil. Folha informativa – Covid-19.
472 28 de março de 2020. Disponível em:
473 [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=610](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875)
474 [1:covid19&Itemid=875](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875) Acesso em: 29 mar 2020.
- 475 4. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory
476 syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-

477 19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Feb
478 17:105924.

479 5. Medical Letter. COVID-19 - Some Drug-Related Issues. March 24 2020.
480 Disponível em: <https://m.medicalletter.org/w5014a>. Acesso em: 24 mar 2020.

481 6. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A
482 systematic review. *J Med Virol*. 2020;92(5):479–490.

483 7. Health Organization (PAHO). Ongoing Living Update of Potential COVID-19
484 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews. 16th April 2020. Disponível
485 em: <https://www.paho.org/en/documents/ongoing-living-update-potential-covid-19-therapeutics-summary-rapid-systematic-reviews>. Acesso em: 17 abr 2020.

487 8. Kalil AC. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and
488 Randomized Clinical Trials During Pandemics [published online ahead of print,
489 2020 Mar 24]. *JAMA*. 2020.

490 9. Bose M. CDC coffee break: What counts as evidence? Disponível em:
491 https://www.cdc.gov/dhds/pubs/docs/cb_june_2013.pdf. Acesso em: 11 abr
492 2020.

493 10. Lomas J, Culyer AJ, McCutcheon C, McAuley L, Law S. Conceptualizing and
494 combining evidence for health system guidance. Ottawa: Canadian Health
495 Services Research Foundation. 2005.

496 11. Davis KE. The Limits of Evidence-Based Regulation: The Case of Anti-Bribery
497 Law (November 1, 2019). NYU Law and Economics Research Paper No. 19-42.
498 Disponível em: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3490807.
499 Acesso em: 11 abr 2020.

500 12. Bigby M. The hierarchy of evidence. In: Williams HC et al. Evidence-based
501 dermatology. Chapter 7. Third Edition. Nottingham, UK: Wiley-Blackwell. 2014.

502 13. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based*
503 *Med*. 2016;21(4):125–127.

504 14. Mullins CD, Whicher D, Reese ES, Tunis S, et al. Generating evidence for
505 comparative effectiveness research using more pragmatic randomized controlled
506 trials. *Pharmacoeconomics*. 2010; 28(10):969–976.

507 15. Sun X, Tan J, Tang L, Guo JJ, Li X. Real world evidence: experience and
508 lessons from China. *BMJ*. 2018;360:j5262.

509 16. Food & Drug Administration. Framework for FDA's Real-World Evidence
510 Program. December 2018.

- 511 17. Eaglstein WH. Real-world evidence—What is it and does it matter for approval
512 of drugs? *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2018;79(2): 390–
513 391.
- 514 18. Nabhan C, Klink A, Prasad V. Real-world Evidence-What Does It Really
515 Mean? *JAMA Oncol.* 2019;5(6):781–783.
- 516 19. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in
517 evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jul;128(1):305-10.
- 518 20. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et
519 al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of
520 recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
- 521 21. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin
522 as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical
523 trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; Mar 20:105949.
- 524 22. Evans I, Thornton H, Chalmers I, Glasziou P. Avaliação de tratamentos de
525 saúde: Identificando evidências científicas para oferecer sempre o melhor para
526 a saúde. 2ª edição. Barueri, SP: Minha Editora, 2016.
- 527 23. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de elaboração de protocolos clínicos e
528 diretrizes terapêuticas. 2ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
- 529 24. Cook DA, Pencille LJ, Dupras DM, Linderbaum JA, Pankratz VS, Wilkinson
530 JM (2018) Practice variation and practice guidelines: Attitudes of generalist and
531 specialist physicians, nurse practitioners, and physician assistants. *PLoS ONE*
532 13(1): e0191943.
- 533 25. Massachusetts General Hospital. COVID-19 Treatment Guidance. Version
534 2.01, 4/11/2020 - 10:00AM. Disponível em:
535 [https://www.massgeneral.org/news/coronavirus/treatment-guidance/inpatient-](https://www.massgeneral.org/news/coronavirus/treatment-guidance/inpatient-care-recommendations)
536 [care-recommendations.](https://www.massgeneral.org/news/coronavirus/treatment-guidance/inpatient-care-recommendations) Acesso em: 16 abr 2020.
- 537 26. Hughes JP, Rees S, Kalindjian SB, Philpott KL. Principles of early drug
538 discovery. *Br J Pharmacol.* 2011;162(6):1239–1249.
- 539 27. Epistemonikos Foundation. ¿Qué tratamientos sirven para prevenir o tratar el
540 coronavirus (COVID-19)? 2020. Disponível em:
541 [https://es.epistemonikos.cl/2020/03/17/que-tratamientos-sirven-para-prevenir-o-](https://es.epistemonikos.cl/2020/03/17/que-tratamientos-sirven-para-prevenir-o-tratar-el-coronavirus-covid-19/)
542 [tratar-el-coronavirus-covid-19/](https://es.epistemonikos.cl/2020/03/17/que-tratamientos-sirven-para-prevenir-o-tratar-el-coronavirus-covid-19/) Acesso em: 24 mar 2020.

- 543 28. Mota DM, Kuchenbecker RS. Causalidade em farmacoepidemiologia e
544 farmacovigilância: uma incursão teórica. Revista Brasileira de Epidemiologia.
545 2017;20(3): 475-486.
- 546 29. Epistemonikos Foudation. Enalapril, losartán y otros fármacos que actúan en
547 el sistema renina angiotensina aldosterona: ¿deben preocuparse los pacientes
548 que los consumen en el contexto de la pandemia por COVID-19? 2020.
549 Disponível em: [https://es.epistemonikos.cl/2020/03/28/enalapril-losartan-y-
550 otros-farmacos-que-actuan-en-el-sistema-renina-angiotensina-aldosterona-
551 deben-preocuparse-los-pacientes-que-los-consumen-en-el-contexto-de-la-
552 pandemia-por-covid-19/](https://es.epistemonikos.cl/2020/03/28/enalapril-losartan-y-otros-farmacos-que-actuan-en-el-sistema-renina-angiotensina-aldosterona-deben-preocuparse-los-pacientes-que-los-consumen-en-el-contexto-de-la-pandemia-por-covid-19/). Acesso em: 12 abr 2020.
- 553 30. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic
554 Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review [published
555 online ahead of print, 2020 Apr 13]. JAMA. 2020;10.1001
- 556 31. REDO. Repurposing Drugs in Oncology. Covid19_DB. Number of trials in
557 database. 17/04/2020. Disponível em: <http://www.redo-project.org/covid19db/>.
558 Acesso em: 18 abr 2020.
- 559 32. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved
560 Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro [published online
561 ahead of print, 2020 Apr 3]. Antiviral Res. 2020;104787.
- 562 33. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index
563 2020. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Acesso em: 18 abr
564 2020.
- 565 34. Epistemonikos Foudation. Líquidos calientes, exposición al frío, alcohol,
566 cocaína y otras noticias falsas sobre COVID-19. 2020. Disponível em:
567 [https://es.epistemonikos.cl/2020/03/18/liquidos-calientes-exposicion-al-frio-
568 alcohol-cocaina-y-otras-noticias-falsas-sobre-covid-19/](https://es.epistemonikos.cl/2020/03/18/liquidos-calientes-exposicion-al-frio-alcohol-cocaina-y-otras-noticias-falsas-sobre-covid-19/). Acesso em: 12 abr
569 2020.
- 570 35. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et
571 al. [GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of
572 recommendations](#). BMJ. 2008;336(7650):924-6.
- 573 36. Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems
574 Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. 2020. Disponível
575 em:

- 576 <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda75947>
577 [40fd40299423467b48e9ecf6](https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/40fd40299423467b48e9ecf6). Acesso em: 20 abr 2020.
- 578 37. Guyatt G, Jaeschke R, Wilson MC, Montori VM, Richardson WS. What is
579 Evidence-based Medicine? In: Guyatt G et al. Users' Guides to the Medical
580 Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. Chapter 2. Third
581 Edition. Ontario, CA: McGraw-Hill Education, 2015.
- 582 38. Sharma T, Choudhury M, Kaur B, et al. Evidence informed decision making:
583 the use of "colloquial evidence" at nice. Int J Technol Assess Health Care.
584 2015;31(3):138–146.
- 585 39. Neves NC. Ética para os futuros médicos: é possível ensinar? Brasília:
586 Conselho Federal de Medicina, 2006.