

COLETA SISTEMÁTICA E PROSPECTIVA DE DADOS EM PACIENTES NA FASE INICIAL DE COVID-19: PROTOCOLO PARA TRATAMENTO INDIVIDUALIZADO E AVALIAÇÃO DE RESULTADOS TERAPÊUTICOS

Flávio Dantas*

RESUMO

A infecção humana causada pelo vírus SARS-CoV-2, denominada COVID-19, é uma nova pandemia com efeitos devastadores no mundo. A ciência busca a explicação racional e sistemática dos fenômenos. Em pandemias, decisões sobre prevenção e tratamento das pessoas devem ser rapidamente tomadas, de forma consistente, apoiadas em conhecimentos científicos e princípios éticos. Num primeiro momento, os estudos observacionais prospectivos para coletar sistematicamente os dados dos pacientes, correlacionando as intervenções protetoras ou terapêuticas com desfechos para avaliação da efetividade e segurança, devem ser priorizados como tipo de estudo mais apropriado. O artigo descreve uma proposta de protocolo de avaliação de resultados terapêuticos, apoiada em pressupostos metodológicos e éticos que respeitam a autonomia e preferências de médicos e pacientes na tomada de decisões clínicas, com o fim de gerar mais benefícios do que danos. Ao lado da confirmação laboratorial de COVID-19, a avaliação do estado clínico ao longo do acompanhamento é realizada com auxílio de escore total de sintomas individualizados para cada paciente, escala global de autopercepção da gravidade da doença, escala de progressão clínica desenvolvida pela OMS para estudos clínicos em COVID-19 e, na primeira consulta, impressão global dos médicos sobre o prognóstico clínico. Permite obter informações sobre a evolução de pacientes com COVID-19, acompanhados na fase inicial por médicos, com abertura para adoção de estratégias individualizadas de tratamento para os pacientes, incluindo tanto condutas intervencionistas como expectantes. A análise dos dados, anonimizados, deverá se valer preferencialmente de recursos de estatística descritiva e inferencial. Está disponibilizado para uso livre, no protocolo, o formulário de relato de caso, junto com exemplos de termos de consentimento esclarecido do paciente para prescrição de medicamentos *off-label* e de autorização para utilização dos dados. Seus resultados poderão ser úteis para indicar intervenções candidatas a experimentos de eficácia, em ensaios randomizados controlados, com maiores chances de êxito.

Descritores: COVID-19; Resultado do tratamento; Coleta de dados; Preparações Farmacêuticas; Avaliação de Resultados em Cuidados de Saúde

* Médico e Advogado. Professor Titular (aposentado) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia. CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7986022223936058> . E-mail: dantasoliveiraflavio@gmail.com

INTRODUÇÃO

"A medicina é uma *ciência* da incerteza e uma *arte* de probabilidade" de acordo com uma famosa citação de William Osler, considerada por muitos o pai da medicina moderna e do ensino médico à beira do leito. A medicina como *ciência* tenta descobrir generalizações úteis para aplicar seu produto para outras pessoas semelhantes, enquanto a *arte* é guiada pela personalização do cuidado e consideração das necessidades humanas individuais.

As implicações desta dissonância podem ser percebidas na avaliação dos tratamentos farmacológicos em medicina. A avaliação está marcada por uma *tensão* entre a implementação de estratégias baseadas em modelos *biomédicos* - enfatizando a eficácia, significância estatística, validade interna e análise de grupo - e o uso de estratégias baseadas em modelos *biopsicossociais* (ou humanísticos) que acentuam efetividade, relevância clínica, validade externa e análise de resultados individuais^{1,2}. Por um lado, os pesquisadores médicos querem conhecer a eficácia da droga, que se refere à geração de benefícios em *condições ideais* produzidas por uma determinada intervenção, procedimento, regime ou serviço em saúde. Por outro lado, a *efetividade* indica o grau em que uma específica intervenção, procedimento, regime ou serviço em saúde produz que é esperado para uma determinada população ao ser utilizado em *circunstâncias rotineiras*³. Em geral se aceita que a eficácia é determinada através de ensaios clínicos controlados e randomizados, com critérios mais rígidos de inclusão e exclusão, enquanto a efetividade requer uma maior variedade de estratégias, abertas à maior inclusão de pacientes, abrangendo estudos observacionais (coortes, casos-controles), e até mesmo estudos randomizados comparando diferentes tratamentos em ambientes operacionais reais onde se realizam os atendimentos médicos⁴.

Os médicos, no exercício da profissão, precisam tomar decisões que requerem máxima certeza em ambientes com permanentes incertezas. Essa incerteza tem raízes imutáveis, sendo a mais importante a natureza dos Seres Humanos: **ao mesmo tempo**, cada pessoa é *igual* às demais segundo a lei, *semelhante* a outras em vários aspectos porém é *única* e completamente diferente de todas as demais pessoas. Além disso, médicos como profissionais possuem diferenciadas capacitações, valores e experiências que poderiam levar à tomada de decisões divergentes para uma mesma situação, em função das rápidas mudanças nos conhecimentos e no ambiente tecnológico que pode impactar a sua prática. A COVID-19 constitui um bom exemplo dessa mudança de padrões à medida que novas informações estão sendo incorporadas ao longo do tempo, em um ambiente carregado de crescente politização das decisões técnicas na área da saúde, que deveriam ser guiadas por padrões científicos e éticos, sem desvios de conduta.

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) considera o desenho do estudo como um fator decisivo para julgar o valor científico de pesquisas médicas. Na área de terapêutica, ensaios clínicos randomizados (ECRs) ou

revisões sistemáticas de ECRs foram tidos como os melhores desenhos até setembro de 2000, quando estudos randomizados individualizados (n-de-1) também foram incluídos no topo do ranking de evidências científicas⁵, em termos de validade. Esta foi uma decisão dos líderes da MBE após uma clara consciência de que o ERC, apesar de sua forte validade interna, apresenta validade externa insuficiente, com baixa capacidade de generalização para grande parte dos pacientes atendidos rotineiramente e que não se encaixam nos critérios rigorosos e altamente seletivos de inclusão e exclusão dos ERCs, dificultando a generalização dos resultados de tais estudos. Um ano antes, um grupo de entusiastas da MBE, preocupados com desfechos clínicos que poderiam modificar a prática na atenção primária, fizeram uma análise de 8.085 artigos de pesquisa em atenção primária publicados por 85 periódicos médicos durante 6 meses, tendo chegado à conclusão de que apenas 2,6% dos artigos continham evidências importantes que eram relacionadas aos pacientes habitualmente atendidos na atenção primária, sendo que 50% delas foi publicada em 10 das 85 revistas pesquisadas⁶. A aplicabilidade clínica (ou validade externa) é um atributo considerado mais importante por aqueles que exercem a medicina e precisam aplicar o conhecimento cientificamente gerado para cada paciente em particular.

ERCs às vezes são desnecessários, inapropriados, impossíveis ou inadequados⁷, dependendo das intenções dos seus autores, não raramente ocultas para concluir o que previamente já era desejado. Para a COVID-19, não seria razoável e proporcional exigir que o ERC fundamentasse as decisões de tratamento logo após a descoberta da doença. A aceitação indiscriminada do ERC como diretriz para conclusões minimamente aceitáveis em eficácia terapêutica tem levado gestores públicos de saúde, instituições responsáveis por impulsionar a pesquisa médica e editores de revistas médicas, não raramente dependentes financeiramente de fontes com interesse nos resultados, a considerar apenas essa dispendiosa categoria de estudo, negando o potencial valor científico de estudos observacionais bem conduzidos. Em pandemias como a COVID-19, a documentação sistemática de uma coorte de pacientes e a correlação de desfechos clínicos relevantes, obtida após o uso (ou não) de diversos procedimentos terapêuticos usados isoladamente ou em combinação, pode ser uma oportunidade barata, rápida e mais fácil para obter dados confiáveis e tomar decisões sobre os melhores tratamentos disponíveis, com base na observação clínica acumulada dos médicos em vários lugares do mundo.

A PROPOSTA DE PROTOCOLO

A coleta prospectiva de dados e a avaliação de desfechos clínicos significativos, após intervenções prescritas por numerosos médicos em circunstâncias rotineiras, é uma estratégia viável para obter grande quantidade de informações, de boa qualidade, sobre os efeitos de diferentes intervenções farmacológicas e não-farmacológicas em pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19. A proposta deve ser orientada para o benefício dos pacientes e para a melhoria da atenção à saúde em uma perspectiva coletiva, aberta a diferentes

e concorrentes intervenções sob a responsabilidade de médicos e avaliadas por instrumentos de mensuração simples e rigorosos para a avaliação dos resultados terapêuticos⁸.

Os principais pressupostos da proposta são:

- i. Os Seres Humanos são ao mesmo tempo semelhantes a alguns outros e diferentes de todas os demais Seres Humanos
- ii. Uma prática médica é efetiva se produz mais benefícios do que danos
- iii. Os médicos têm o direito de decidir sobre o melhor tratamento aos pacientes assistidos e, em situações de alta incerteza, não devem jamais abdicar de sua prerrogativa, legítima e legal, de tomar suas decisões, pelas quais serão sempre responsáveis. Eles devem tomar decisões, após o consentimento informado de seus pacientes, de acordo com seus próprios valores, conhecimentos e tirocínio
- iv. Para alguns médicos é melhor algo duvidoso do que nada (empirismo cético) e para outros é melhor nada do que algo duvidoso (niilismo terapêutico): em ambos os casos a responsabilidade pelo paciente é igual e o paciente merece um acompanhamento cuidadoso com documentação dos resultados do caso
- v. Para os pacientes, a orientação para fazer algo sob supervisão médica, em geral, é melhor do que nada, particularmente se o que está sendo proposto para ser seguido é simples, seguro, barato e tem boa plausibilidade clínica
- vi. Não há um desenho de estudo científico melhor e exclusivo a ser aceito como prova em situações altamente incertas e urgentes como na COVID-19: estudos observacionais e experimentais podem contribuir, em seu próprio ritmo e tempo, para melhor explicar e tomar decisões clínicas adequadas e inteiramente no melhor interesse dos pacientes.

Ética

O protocolo foi concebido para cumprir os requisitos éticos necessários para a pesquisa em pandemias, conforme recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Associação Médica Mundial (AMM). Para cada paciente, deve ser antes obtido um termo de consentimento com esclarecimentos sobre as intervenções com uso de medicamentos não aprovados para indicação em COVID-19, com cláusula adicional de autorização para o uso anonimizado de informações clínicas coletadas a partir do atendimento individual, que pode também ser utilizado para os casos de condutas expectantes com uso apenas de medicamentos sintomáticos, ou mesmo sem qualquer prescrição medicamentosa, de acordo com a decisão particular do médico. Obedece às orientações da OMS para prescrição de medicamentos *off-label* (sem indicação na bula) em pacientes com COVID-19, fora de ensaios clínicos, devendo o caso ser **bem documentado**⁹. Também está alinhado com o parágrafo 37 da Declaração de Helsinque, que recomenda que "o médico pode utilizar uma intervenção não comprovada se, em seu julgamento, oferecer esperança de salvar vidas, restaurar a saúde ou

aliviar o sofrimento", acrescentando que essas novas informações "*devem ser registradas e, se for o caso, disponibilizadas publicamente*"¹⁰. Está centrado no respeito à autonomia de médicos e pacientes, com suas preferências e valores, aproveitando todos os procedimentos terapêuticos potencialmente úteis e disponíveis que poderiam ter efeitos favoráveis em pacientes suspeitos ou confirmados com diagnóstico inicial de COVID-19.

Desfechos clínicos

Os desfechos clínicos serão obtidos através de escalas com descritores objetivos sobre a doença e escores construídos a partir de percepções subjetivas dos doentes, além da observação médica. Os principais desfechos incluirão: (1) mudança no escore total dos sintomas individualizados de COVID-19 apresentados por cada paciente; (2) Progressão clínica avaliada pela escala da OMS para ensaios clínicos de COVID-19¹¹; (3) Escala de autopercepção global da gravidade da doença; (4) Número e gravidade dos efeitos adversos; (5) Proporção de pacientes hospitalizados, particularmente para aqueles considerados de alto risco na primeira consulta; (6) Tempo para resolução dos sintomas e retorno às atividades regulares após a adoção (ou não) da conduta intervencionista ou expectante pelo médico e (7) Tempo inicial de resposta favorável do organismo, com redução do desconforto, após a primeira consulta médica e respectivas orientações terapêuticas.

Elementos do protocolo clínico

Cada protocolo clínico deve ser estruturado levando em conta os seguintes critérios: simplicidade, viabilidade e qualidade metodológica. Deve conter um número mínimo de elementos obrigatórios (critérios para inclusão, informações gerais e clínicas do paciente, tratamento e avaliação dos resultados) e outros que podem ser adicionados de acordo com as condições locais e possibilidade de implementação. Deverá ser construído com o objetivo de melhorar a arte clínica, alinhada com o arcabouço conceitual, proposto por Feinstein¹², da *Clinimetria*. O quadro 1 sumariza os elementos anteriores, bem como oferece um exemplo das escalas sugeridas para avaliação de pacientes na fase inicial da COVID-19:

Área	Itens obrigatórios	Exemplos de escalas de avaliação																																										
Inclusão de pacientes	<ul style="list-style-type: none"> - Informações clínicas e epidemiológicas com teste confirmado de COVID-19 - Tempo de início dos sintomas 	<p align="center">ESCORE INDIVIDUALIZADO DE SINTOMAS PARA PACIENTES SUSPEITOS DE COVID-19</p> <p>Sinais e sintomas atuais: Identifique, na caixa ao lado de cada sintoma, sua intensidade/grau de desconforto no paciente utilizando 0 se está ausente, 1 se é leve, 2 se é moderado e 3 se é grave, calculando ao final o escore.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th><u>A</u> (geral)</th> <th>Grau</th> <th><u>B</u> (local)</th> <th>Grau</th> <th><u>C</u> (local e outros)</th> <th>Grau</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/> Fadiga</td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Cefaleia</td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Náusea ou vômito</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Febre</td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Conjuntivite</td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Dor abdominal</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Mialgia</td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Rinorreia</td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Diarreia</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Calafrios</td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Dor de garganta</td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Outro (especifique)</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Ageusia</td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Tosse</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Anosmia</td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Dispneia</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p align="center">PONTUAÇÃO TOTAL (A+B+C) =</p>	<u>A</u> (geral)	Grau	<u>B</u> (local)	Grau	<u>C</u> (local e outros)	Grau	<input type="checkbox"/> Fadiga		<input type="checkbox"/> Cefaleia		<input type="checkbox"/> Náusea ou vômito		<input type="checkbox"/> Febre		<input type="checkbox"/> Conjuntivite		<input type="checkbox"/> Dor abdominal		<input type="checkbox"/> Mialgia		<input type="checkbox"/> Rinorreia		<input type="checkbox"/> Diarreia		<input type="checkbox"/> Calafrios		<input type="checkbox"/> Dor de garganta		<input type="checkbox"/> Outro (especifique)		<input type="checkbox"/> Ageusia		<input type="checkbox"/> Tosse				<input type="checkbox"/> Anosmia		<input type="checkbox"/> Dispneia			
		<u>A</u> (geral)	Grau	<u>B</u> (local)	Grau	<u>C</u> (local e outros)	Grau																																					
<input type="checkbox"/> Fadiga		<input type="checkbox"/> Cefaleia		<input type="checkbox"/> Náusea ou vômito																																								
<input type="checkbox"/> Febre		<input type="checkbox"/> Conjuntivite		<input type="checkbox"/> Dor abdominal																																								
<input type="checkbox"/> Mialgia		<input type="checkbox"/> Rinorreia		<input type="checkbox"/> Diarreia																																								
<input type="checkbox"/> Calafrios		<input type="checkbox"/> Dor de garganta		<input type="checkbox"/> Outro (especifique)																																								
<input type="checkbox"/> Ageusia		<input type="checkbox"/> Tosse																																										
<input type="checkbox"/> Anosmia		<input type="checkbox"/> Dispneia																																										
Registro de informações clínicas	<ul style="list-style-type: none"> - Comorbidades - Grau de gravidade para cada sintoma - Período mínimo de tempo para seguimento do paciente 	<p align="center">ESCALA DE PROGRESSÃO CLÍNICA DA OMS PARA COVID-19</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Estado do paciente</th> <th>Descritor</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Não infectado</td> <td>Sem RNA viral detectado</td> </tr> <tr> <td>Doença leve ambulatorial</td> <td>Assintomático, com RNA viral detectado</td> </tr> <tr> <td>Doença leve ambulatorial</td> <td>Sintomático, independente</td> </tr> <tr> <td>Doença leve ambulatorial</td> <td>Sintomático, precisa de ajuda</td> </tr> <tr> <td>Doença moderada, hospital</td> <td>Sem oxigenioterapia*</td> </tr> <tr> <td>Doença moderada, hospital</td> <td>Oxigênio por máscara ou catéter nasal</td> </tr> <tr> <td>Doença grave, hospital</td> <td>Ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo</td> </tr> <tr> <td>Doença grave, hospital</td> <td>Intubação e ventilação mecânica, pO₂/FiO₂ >150 ou SpO₂/FiO₂ >200</td> </tr> <tr> <td>Doença grave, hospital</td> <td>Ventilação mecânica pO₂/FiO₂ <150 (SpO₂/FiO₂ <200) ou vasopressores</td> </tr> <tr> <td>Doença grave, hospital</td> <td>Ventilação mecânica pO₂/FiO₂ <150 e vasopressores, diálise ou ECMO</td> </tr> <tr> <td>Morto</td> <td>Morto</td> </tr> </tbody> </table> <p>ECMO=oxigenação da membrana extracorpórea; FiO₂=fração de oxigênio inspirado; NIV=ventilação não invasiva; pO₂=pressão parcial do oxigênio; SpO₂=saturação de oxigênio. *Se hospitalizado apenas para isolamento, registre como paciente ambulatorial.</p>	Estado do paciente	Descritor	Não infectado	Sem RNA viral detectado	Doença leve ambulatorial	Assintomático, com RNA viral detectado	Doença leve ambulatorial	Sintomático, independente	Doença leve ambulatorial	Sintomático, precisa de ajuda	Doença moderada, hospital	Sem oxigenioterapia*	Doença moderada, hospital	Oxigênio por máscara ou catéter nasal	Doença grave, hospital	Ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo	Doença grave, hospital	Intubação e ventilação mecânica, pO ₂ /FiO ₂ >150 ou SpO ₂ /FiO ₂ >200	Doença grave, hospital	Ventilação mecânica pO ₂ /FiO ₂ <150 (SpO ₂ /FiO ₂ <200) ou vasopressores	Doença grave, hospital	Ventilação mecânica pO ₂ /FiO ₂ <150 e vasopressores, diálise ou ECMO	Morto	Morto																		
Estado do paciente	Descritor																																											
Não infectado	Sem RNA viral detectado																																											
Doença leve ambulatorial	Assintomático, com RNA viral detectado																																											
Doença leve ambulatorial	Sintomático, independente																																											
Doença leve ambulatorial	Sintomático, precisa de ajuda																																											
Doença moderada, hospital	Sem oxigenioterapia*																																											
Doença moderada, hospital	Oxigênio por máscara ou catéter nasal																																											
Doença grave, hospital	Ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo																																											
Doença grave, hospital	Intubação e ventilação mecânica, pO ₂ /FiO ₂ >150 ou SpO ₂ /FiO ₂ >200																																											
Doença grave, hospital	Ventilação mecânica pO ₂ /FiO ₂ <150 (SpO ₂ /FiO ₂ <200) ou vasopressores																																											
Doença grave, hospital	Ventilação mecânica pO ₂ /FiO ₂ <150 e vasopressores, diálise ou ECMO																																											
Morto	Morto																																											
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Descrição de todos os medicamentos em uso, bem como outras intervenções - Posologia - Uso de outros medicamentos para tratamento de problemas prévios de saúde 	<p align="center">ESCALA GLOBAL DE AUTOPERCEÇÃO DA GRAVIDADE DA DOENÇA</p> <p>Globalmente, quão doente o PACIENTE se sente AGORA?</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Extremamente doente</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Um pouco doente</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Gravemente doente</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Muito pouco doente, quase curado</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Muito doente</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Sem doença, curado, de volta ao normal</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Moderadamente doente</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	<input type="checkbox"/>	Extremamente doente	<input type="checkbox"/>	Um pouco doente	<input type="checkbox"/>	Gravemente doente	<input type="checkbox"/>	Muito pouco doente, quase curado	<input type="checkbox"/>	Muito doente	<input type="checkbox"/>	Sem doença, curado, de volta ao normal	<input type="checkbox"/>	Moderadamente doente	<input type="checkbox"/>																											
<input type="checkbox"/>	Extremamente doente	<input type="checkbox"/>	Um pouco doente																																									
<input type="checkbox"/>	Gravemente doente	<input type="checkbox"/>	Muito pouco doente, quase curado																																									
<input type="checkbox"/>	Muito doente	<input type="checkbox"/>	Sem doença, curado, de volta ao normal																																									
<input type="checkbox"/>	Moderadamente doente	<input type="checkbox"/>																																										
Avaliação dos resultados terapêuticos	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliação da progressão clínica - Alterações no escore individualizado de sintomas - Descrição de efeitos adversos e complicações 																																											

Quadro 1. Elementos essenciais do protocolo e exemplos de escalas para avaliação dos resultados terapêuticos

Análise de dados

Os resultados de estudos observacionais, não randomizados, são melhor tratados numa perspectiva de análise exploratória de dados¹³. Adicionalmente deve ser feito um uso amplo de estratégias de descrição de dados, com gráficos e tabelas, ou aplicar técnicas de análise de influência ou de análise de sensibilidade^{14,15}. A coleta de dados indicará as mais utilizadas intervenções farmacológicas ou não-farmacológicas, seu uso associado (ou não), posologia, efeitos adversos e complicações clínicas. Do ponto de vista exploratório (geração de hipóteses), associações preliminares entre os principais resultados terapêuticos para cada conjunto de intervenções médicas podem ser úteis para sugerir estratégias de tratamento mais efetivas, bem como identificar possíveis efeitos adversos do tratamento. A ocorrência de eventuais efeitos colaterais consequentes ao uso concomitante de outros medicamentos com os prescritos para o tratamento da COVID-19 poderão também ser detectadas com a documentação sistemática. Outras informações como a existência de comorbidades específicas, idade, sexo, tempo de início dos sintomas ou presença de alguns sintomas com grande intensidade ou desconforto na fase inicial podem ser posteriormente correlacionadas com os desfechos clínicos para eventual proposição de escalas prognósticas clínicas.

DISCUSSÃO

A ciência é uma atividade social, cumulativa e complexa, a ser desenvolvida com máxima transparência e estrita honestidade. O respeito aos Seres Humanos é o único princípio absoluto da vida moral, a ser exercido diariamente pelos médicos na prática clínica e na pesquisa. A ciência médica bem feita e útil se inicia com a observação cuidadosa dos fatos pelos médicos e continua com documentação rigorosa, interpretação sem preconceitos de dados e conclusões imparciais, para melhores decisões clínicas. Em um editorial da Revista da Associação Médica Americana, ao comentar uma publicação de ensaio clínico brasileiro interrompido no qual um grupo de pacientes muito graves com suspeita de COVID-19 recebeu uma extravagante dose de 20g de difosfato de cloroquina por 10 dias consecutivos, foi afirmado que "a ciência mal conduzida ou mal relatada é contrária ao interesse público"¹⁶. Não há como discordar dessa afirmação, embora um atributo nuclear e comum à ciência médica e à arte médica seja a **ética**, notadamente a virtude da *prudência*. A *Arte Clínica* (AC) pode ser expressa na equação $AC = E [MBE + (MBV)^2]$ onde **E** é Ética e **MBV** se refere à Medicina Baseada em Vivência¹⁷. Sem ética não pode existir a boa medicina ou mesmo Medicina como um todo.

A COVID-19 é uma doença com ampla apresentação clínica e prognóstico incerto em que não há, no momento, comprovação científica de eficácia de tratamento medicamentoso ou da profilaxia com vacinas. Diante da incerteza causada por pandemias, deveria ser priorizada inicialmente a coleta sistemática e prospectiva de dados e informações diagnósticas e terapêuticas por médicos que estão atuando na atenção básica, em estudos observacionais ou de coortes bem conduzidos. Ao coletar, de forma consistente por meio de protocolo, dados sobre a progressão da doença, evolução do sofrimento ou desconforto provocado no

paciente e avaliação global da gravidade da doença, correlacionando-os com as condutas médicas definidas de forma individualizada, podem ser conhecidos precocemente eventuais padrões da doença e reveladas as intervenções aparentemente mais efetivas e seguras, que poderão ser posteriormente objeto de ERCs.

Para diagnosticar e tratar as doenças infecciosas, e em particular as virais, os médicos costumam considerar duas estratégias gerais: aumentar o poder de defesa do organismo e inibir o poder de agressão do vírus o mais cedo possível, seja pela sua inativação ou pela redução de seu poder de replicação no organismo. Parece que apenas a última estratégia está sendo objeto de atenção na atual pandemia, com uma busca ativa por intervenções farmacológicas eficazes. Com a intenção comum de fazer mais o bem do que o mal, alguns médicos e autoridades de saúde defendem que, num estágio inicial da COVID-19, nenhum tratamento é muitas vezes o melhor tratamento e os pacientes devem ficar isolados em suas casas até o desenvolvimento de sintomas mais graves, enquanto outros argumentam sobre a importância do tratamento empírico precoce e a observação atenta de seus resultados, a fim de prevenir posteriormente a 'tempestade de citocinas' e a necessidade de internação em enfermarias ou em unidades de terapia intensiva. Nenhuma das duas posições dispõe ainda de provas empíricas ou experimentais suficientes e robustas para uma conclusão confiável em favor das crenças ou opiniões defendidas, até pelo pouco tempo decorrido desde o início da doença, que tem suas características próprias e diferentes de outras pandemias.

No entanto, mesmo que os medicamentos prescritos como *off-label* na fase inicial da COVID-19 venham a ser posteriormente comprovados em ERCs como não possuindo efeitos específicos contra o SARS-CoV-2, o médico poderia argumentar que foi usado após o consentimento informado dos pacientes, inclusive para documentação de seus desfechos, e que ao proceder desta forma agregou a contribuição de efeitos positivos de contexto da relação médico-paciente, associada a melhores efeitos terapêuticos. Uma revisão sistemática recente concluiu que existem efeitos convincentes da comunicação médico-paciente na prática clínica sobre os desfechos objetivos e subjetivos em saúde¹⁸. De fato, ao explicar as razões para prescrever o medicamento e obter o consentimento dos pacientes para o uso do medicamento (e de seus dados para documentação), os médicos também tiveram a oportunidade de explorar as preferências dos pacientes e até de propor intervenções não- farmacológicas¹⁹, como consta no protocolo.

Do ponto de vista jurídico, caso essas drogas se mostrem mais tarde eficazes em estudos rigorosos, abre-se uma brecha para a argumentação de risco aumentado de morte ou dano em instâncias judiciais contra autoridades de saúde ou profissionais farmacêuticos, que deliberadamente obstruíram ou dificultaram a dispensação dos medicamentos, prescritos por médicos, ou, em certos casos, contra médicos que, de modo grosseiro, tenham sido negligentes ou tratado o paciente sem consideração, ou interrompido a assistência de pacientes suspeitos ou diagnosticados com COVID-19 sem se assegurar da continuidade dos cuidados por outro médico. Medicina não é Matemática, a régua usada na mensuração da dor em escalas visuais analógicas

não tem a precisão milimétrica pretendida pois cada paciente vive a sua dor de forma personalizada e variável ao longo do tempo. Os pacientes não são números e as emoções devem ser levadas em conta para restaurar a saúde dos pacientes ou aliviar seu sofrimento.

De acordo com os fundadores da MBE, os outros dois pilares da MBE que devem, de forma cogente, ser integrados à melhor evidência de pesquisas são a expertise clínica do médico e os valores e preferências dos pacientes²⁰. Ao estimular o uso de todos os procedimentos que possam ajudar os pacientes e respeitar suas preferências em estudos observacionais, incluindo a boa comunicação médica e o uso da empatia para decidir sobre a melhor intervenção, bem como fazer recomendações educacionais específicas (por exemplo, cessação do tabagismo) e procedimentos não farmacológicos (como gargarejo regular e lavagem nasal), há uma adição de efeitos não específicos (ditos “placebo”) que poderiam levar a melhores resultados terapêuticos. Este tipo de atitude médica não é geralmente adotada em ERCs para medicamentos, uma vez que o objetivo maior é observar se a droga sozinha poderia explicar os resultados, sendo usados procedimentos que reduzem ao máximo possível a influência de outros fatores que poderiam afetar os resultados ou provocar confusão na análise dos resultados. No caso do gargarejo e lavagem nasal como eventual procedimento para ajudar no combate inicial à invasão pelo SARS-CoV-2, apenas 5 artigos foram resgatados no PubMed, apesar de serem indicados por médicos pediatras e otorrinolaringologistas para o cuidado de infecções de vias aéreas superiores. Pode ser um procedimento importante, uma vez que a nasofaringe ou orofaringe parecem ser o local principal da instalação e replicação inicial do vírus, tendo um estudo recente concluído que a lavagem nasal e o gargarejo com solução salina hipertônica feita em casa reduziu em dois dias e meio a duração do resfriado provocado pelo coronavírus comum^{21 22}. Este procedimento simples e barato, feito precocemente, poderia possivelmente ajudar a reduzir a carga viral em pacientes, reduzindo assim a gravidade da doença e possivelmente sua taxa de transmissibilidade, a ser considerado como mais uma opção terapêutica para a COVID-19.

O protocolo proposto possui diversas utilidades e pode ser facilmente modificado ou adaptado por qualquer médico ou gestor de saúde interessado em usá-lo, livremente, sendo especialmente adequado para sistemas de saúde financiados publicamente, como o SUS brasileiro ou o National Health Service (NHS) no Reino Unido. Ao coletar os dados prospectivamente numa coorte de pacientes com COVID-19, cumpre com o requisito de **documentação** da OMS e da AMM, e pode ser útil à avaliação precoce da gravidade da COVID-19 por meio da correlação da idade do paciente, sinais vitais (por exemplo febre), sintomas mais intensos, comorbidades e outros indicadores de saúde com desfechos clínicos posteriores, incluindo internação e morte. Também poderia ser útil para registro dos resultados em pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19, sob supervisão médica, que não desejam ingerir drogas com suposta ação antiviral e preferem usar medicamentos sintomáticos ou intervenções não-farmacológicas, como gargarejo e lavagem nasal. Tais desfechos poderiam ser, mesmo que de modo rudimentar, comparados com os de pacientes em que foram feitas intervenções

farmacológicas específicas para a COVID-19 (como por exemplo o uso de difosfato de cloroquina/hidroxicloroquina, azitromicina, sulfato de zinco, ivermectina, nitazoxanida, medicamentos homeopáticos, fitomedicamentos ou preparações com plantas medicinais, procedimentos da medicina tradicional chinesa ou outros tratamentos alternativos sugeridos regionalmente em diferentes países), associadas ou não a intervenções não-farmacológicas. Uma escala prognóstica mais sofisticada, com critérios ponderados, poderia ser desenvolvida com a inclusão crescente de novos pacientes ao banco de dados, ajudando a prever com mais precisão o risco de COVID-19 grave desde a fase inicial²³. Uma versão completa da proposta, com o formulário de relato de caso (FRC) e exemplos de termos de consentimento esclarecido (com ou sem autorização para uso dos dados clínicos), está disponível em <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1102394>. O FRC eletrônico em inglês (formulário google) pode ser acessado em <https://forms.gle/B7CFd3Nm4oywk9T49> e em português no link <https://forms.gle/Wu9rRJB0h9ZZ22iQA>, podendo ser livremente copiado e modificado.

Algumas desvantagens da proposta se relacionam ao preenchimento do FRC, impresso ou na versão digital, e na inclusão e acompanhamento de todos os pacientes sequencialmente atendidos pelo médico, para reduzir vieses de seleção. Apesar do preenchimento ser simples, precisa de um tempo adicional do médico, particularmente numa pandemia em que o tempo é um recurso crítico para médicos e profissionais de saúde. Não pode produzir uma conclusão de eficácia de um determinado procedimento, apenas de efetividade num contexto específico do conjunto de procedimentos adotados pelo médico com o consentimento do paciente. Pode ser que, apesar da efetividade global do conjunto de intervenções, uma delas não tenha qualquer efeito específico direto, o que demandaria o planejamento de estudos adicionais. Segundo Shapiro & Shapiro, "a história dos tratamentos médicos é caracterizada pela introdução de novos placebos por sucessivas gerações de médicos, muitas vezes acompanhados de denúncia veemente e vituperativa de médicos opositores que preferem outros placebos". E concluem que "as fortes crenças dos médicos, não justificadas objetivamente, sugerem que eles têm sido tão defensivos sobre seus tratamentos ao longo da história médica como são hoje", mencionando na sequência alguns estudos que "demonstram que os médicos atribuem o uso de placebos a outros médicos três vezes mais do que atribuem a si mesmos"²⁴. Os pacientes ficariam satisfeitos se fossem assistidos por bons médicos em que possam confiar, sendo os médicos responsáveis pela prescrição (ou não) de intervenções seguras e potencialmente efetivas para beneficiar os pacientes. A prescrição (ou não) de medicamentos no início da COVID-19 com suposto efeito antiviral é uma decisão médica inalienável, e deve ser feita, dada a incerteza e a necessidade de fazer mais bem do que mal, de forma livre e sem qualquer tipo de discriminação.

Há um debate político e insalubre entre médicos e cientistas da saúde no Brasil, e em outros países, sobre o uso de medicamentos redirecionados para tratamento precoce da COVID-19. Não há ainda provas fortes, na fase inicial de replicação viral, para apoiar o uso precoce de drogas com alegado efeito antiviral nem tampouco

para a recomendação de uso de sintomáticos e ficar isolado em casa, depois da confirmação da doença. Os pacientes são influenciados pela indústria farmacêutica e pelos próprios médicos para usar algum medicamento quando se sentem doentes, e este hábito se continua em pandemias. Ao tomar decisões em saúde, a autonomia e as preferências dos pacientes e dos médicos devem ser respeitadas. Há uma urgente e crescente necessidade de conscientizar e educar individualmente cada médico para que se torne novamente o protagonista na construção independente da ciência médica, embasada em atenta e refletida aprendizagem experiencial e em rigorosos estudos clínicos. Osler, em seu discurso de despedida aos médicos americanos em 1905 antes de se mudar para Oxford, pregou a união entre médicos homeopatas e alopatas, afirmando que "já passou o tempo em que uma diferença de crença na ação das drogas — o elemento mais incerto em nossa arte!— deveria ser usada para separar homens com as mesmas nobres tradições, as mesmas esperanças, os mesmos objetivos e ambições"²⁵. Talvez seja este o momento certo para a prática da tolerância, honestidade, equanimidade e prudência no desenvolvimento de estudos observacionais e na coleta de dados clínicos úteis por médicos, apoiados por autoridades de saúde pública, para tomar decisões clínicas conscientes e com ciência, mais bem informadas e menos prejudiciais, que possam vir a beneficiar, ainda no estágio inicial da doença, os pacientes com COVID-19 e a própria sociedade como um todo.

Agradecimentos

O autor agradece ao Dr. Eneas Faleiros pelos comentários na versão original do protocolo e pelo incentivo para sua conversão num artigo científico em idioma inglês.

REFERÊNCIAS

¹ Dantas F. Avaliação de resultados terapêuticos da homeopatia: uma proposta para a realidade brasileira. *Rev Homeop.* 2003; 68(1-2):47-62.

² Diamond GA, Denton TA. Alternative Perspectives on the Biased Foundations of Medical Technology Assessment. *Ann Intern Med* 1993;118:455-64.

³ Last JM (ed). A dictionary of epidemiology. 3.ed. New York: Oxford University Press, 1995. p. 52.

⁴ Simon G, Wagner E, Vonkorff M. Cost-effectiveness comparisons using “real world” randomized trials: the case of new antidepressant drugs. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 363-373.

⁵ Guyatt GH et al. For the Evidence-Based Medicine Group. Users' Guides to the Medical Literature. XXV: Evidence-Based Medicine: Principles for Applying the Users' Guides to Patient Care. *JAMA* 2000; 284: 1290-6.

⁶ Ebell MH, Barry HC, Slawson DC, Shaughnessy AF. Finding POEMs in the medical literature. *J Fam Pract.* 1999 ; 48(5):350-5

⁷ Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996; 312:1215-8.

⁸ Woolf SH, Battista RN, Anderson GM, Logan AG, Wang E. Assessing the clinical effectiveness of preventive maneuvers: analytic principles and systematic methods in reviewing evidence and developing clinical practice recommendations: a report by the Canadian Task Force on the periodic health examination. *J Clin Epid* 1990; 43:891-905

⁹ World Health Organization. Off-label use of medicines for COVID-19: Scientific brief. Available in: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19> . Accessed 09/04/2020.

¹⁰ World Medical Association. Declaration of Helsinki of the World Medical Association: Ethical Principles for Medical Research involving Human Beings.

¹¹ WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research [published online ahead of print, 2020 Jun 12]. *Lancet Infect Dis.* 2020; S1473-3099(20)30483-7. doi:10.1016/S1473-3099(20)30483-7

-
- ¹² Feinstein AR. *Clinimetrics*. New Haven: Yale University Press, 1987.
- ¹³ Tukey JW. *Exploratory data analysis*. Reading, MA: Addison-Wesley 1977
- ¹⁴ Rosenbaum PR. Discussing hidden bias in observational studies. *Ann Intern Med* 1991; 115: 901-5.
- ¹⁵ Greenland S. Randomization, Statistics, and Causal Inference. *Epidemiology* 1990; 1:421-29.
- ¹⁶ Fihn SD, Perencevich E, Bradley SM. Caution Needed on the Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine for Coronavirus Disease 2019. Editorial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4): e209035. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.9035. Published online April 24, 2020. Available in <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2765500>
- ¹⁷ Porto CC, Dantas F. $AC=E [MBE + (MBV)^2]$: Uma equação matemática para a arte clínica de curar. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica* 2003; 1(2):33-34.
- ¹⁸ Riedl D, Schüßler G. The Influence of Doctor-Patient Communication on Health Outcomes: A Systematic Review. *Z Psychosom Med Psychother*. 2017;63(2):131-150. doi:10.13109/zptm.2017.63.2.131
- ¹⁹ Schenker Y, Fernandez A, Lo B. Placebo prescriptions are missed opportunities for doctor-patient communication. *Am J Bioeth*. 2009;9(12):48-50. doi:10.1080/15265160903234144
- ²⁰ Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine: How to practice and teach EBM*. 2 ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
- ²¹ Ramalingam S, Graham C, Dove J, Morrice L, Sheikh A. Hypertonic Saline Nasal Irrigation and Gargling Should Be Considered as a Treatment Option for COVID-19. *J Glob Health* 2020 Jun;10(1):010332. doi: 10.7189/jogh.10.010332
- ²² Ramalingam S, Graham C, Dove J, Morrice L, Sheikh A. A pilot, open labelled, randomised controlled trial of hypertonic saline nasal irrigation and gargling for the common cold. *Scientific Reports* 2019; 9:1015. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37703-3>
- ²³ Zhou Y, He Y, Yang H, Yu H, Wang T, Chen Z et al. Development and validation a nomogram for predicting the risk of severe COVID-19: A multi-center study in Sichuan, China. *PLoS One*. 2020;15(5): e0233328. Published 2020 May 18. doi:10.1371/journal.pone.0233328
- ²⁴ Shapiro AK, Shapiro E. *The powerful placebo: from ancient priest to modern physician*. Baltimore: John Hopkins University Press, 1997. p.59
- ²⁵ Osler W. *Aequanimitas*, 3rd ed. New York: Blakiston, 1953.