

Análise da Meta-Análise C19

Eduardo Padrão¹, Julio Flávio Meirelles Marchini^{2*}, Márcio Bittencourt^{2,3}.

¹ University of Connecticut, Estados Unidos.

² Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

³ Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, São Paulo, Brasil.

* Autor correspondente. Endereço de e-mail: julio.marchini@fm.usp.br

RESUMO

Atualmente existem diversos estudos com conhecimentos científicos gerados diariamente. Devido a isso, é natural que haja materiais com qualidades diversas. Torna-se então, indubitável a necessidade da interpretação crítica de artigos científicos, sendo que esta habilidade deve ser aprimorada na residência médica – incluindo a de medicina de emergência. Com o cenário da pandemia de COVID-19, surgem então novos materiais na tentativa de elucidar diversos fatores envolvendo, por exemplo, profilaxia e tratamento, fatos que devem ser analisados de forma coerente, para evitar falhas nesses aspectos de avaliação e interpretação. O presente trabalho visa realizar análises detalhadas, divididas em duas partes, acerca dos resultados publicados no site C19legacy.com, relacionados à meta-análise sobre os possíveis efeitos da Ivermectina na COVID-19. A primeira parte envolve uma análise imparcial seguindo a declaração PRISMA, publicada em 2009, como documento guia para melhor qualidade de revisões sistemáticas e meta-análises. A segunda parte envolve uma análise crítica da meta-análise em questão.

Palavras-chave: Metanálise; Produção científica; Covid-19; Análise de artigo científico; Medicina de emergência.

Introdução

Hoje em dia existe uma quantidade importante de conhecimento científico nova gerada diariamente. Considerando apenas revistas indexadas no Pubmed.gov (média de 2018-2014) são mais de 2.000 artigos por dia. Com essa quantidade de informação é natural que haja material de melhor qualidade e material de qualidade controversa. Por essa razão uma das habilidades que um egresso da faculdade de medicina deve conter é a interpretação crítica de artigos científicos. Esta habilidade deve ser aprimorada na residência médica – incluindo a de medicina de emergência. A resposta à pandemia de COVID-19 - vista em resenhas pseudocientíficas, e opiniões em vídeos de WhatsApp é um espelho que reflete o quanto estamos falhando nesse aspecto. Vários aspectos foram discutidos nessas correntes

sociais sobre COVID-19 desde medidas populacionais para prevenção, uso de máscaras, medicações durante a doença, medicações precocemente na doença, medicações com intuito profilático, modalidades de oferta de oxigênio, ventilação mecânica e vacinas. Em alguns momentos a falácia do escocês de verdade (*no true scotsman*) era utilizada – a medicação estava em dose errada, o paciente já estava muito grave ou a medicação não foi dada precoce o bastante. O resultado é muito debate e discussão pouco embasados em conceitos científicos.

Em relação ao tratamento precoce especificamente de COVID-19 ou mesmo de sua profilaxia, um post do Ministério da Saúde sobre o tratamento precoce foi censurado pelo twitter. Um argumento comum em redes sociais para aqueles que advogam o tratamento precoce é citar a meta-

análise do site C19legacy.com. Aqui será feita uma análise detalhada sobre os resultados publicados no site C19legacy.com conforme acessado no dia 18 de fevereiro de 2021, baseada, principalmente, na declaração do PRISMA¹, publicada em 2009, como documento guia para melhor qualidade de revisões sistemáticas e meta-análises. O uso da declaração do PRISMA é exigido para a maioria das revistas de grande credibilidade no meio científico que aceitam meta-análises. O artigo será dividido em duas partes, sendo a primeira a análise imparcial seguindo a declaração PRISMA e a segunda, uma análise crítica da meta-análise em questão.

Análise do Artigo

Título e Resumo

Os primeiros itens da declaração PRISMA se referem ao título e ao abstract. O artigo apresenta o título corretamente, conforme solicitado pela declaração: "Ivermectin is effective for COVID-19: real-time meta analysis of 37 studies". Nele há a principal conclusão do estudo e fica claro que se trata de uma meta-análise e o número de estudos incluídos. Diferentemente do sugerido pela declaração PRISMA, a pesquisa não tem abstract.

Introdução

Os itens 3 e 4 do PRISMA se referem à justificativa e aos objetivos do estudo proposto. Apesar de não afetar a qualidade do estudo, a introdução do artigo não segue nenhum dos dois requisitos do PRISMA. Nessa parte do artigo, seria necessário que fosse explicitado qual o contexto atual em relação à ivermectina, a importância no contexto de saúde individual e pública, além de citar o conhecimento científico atual e suas limitações. O leitor deve ter claro qual é o objetivo do estudo e qual pergunta ele quer responder.

A declaração PRISMA recomenda o uso do acrônimo PICOS no item 4: "Participantes, Intervenções, Comparações, Outcomes (desfechos) e Study design (desenho do estudo)". Nenhum desses itens é definido.

Metodologia e Resultados

Protocolo e Registro

O item 5 se refere a protocolo e registro. Ter um protocolo bem estabelecido e prévio à meta-análise é de suma importância para evitar análises post-hoc e modificações no protocolo durante o processo de estatística do artigo. Viéses de seleção

de desfechos e de seleção de análise são comuns entre meta-análises e ter um protocolo registrado prévio é essencial para prevenir esse tipo de desvio. Não foi citado nenhum registro prévio no artigo.

Seleção de Estudos

Os itens 6, 7, 8, 9, 17 se referem à seleção de estudos, sendo eles: critério de elegibilidade, fonte das informações, busca e seleção dos estudos. Na metodologia o estudo de fato menciona os estudos selecionados, e coloca como elegibilidade todos os estudos disponíveis. Como fonte de busca colocam PubMed, medRxiv, ClinicalTrials.gov, The Cochrane Library, Google Scholar, Collabovid, Research Square, ScienceDirect, Oxford University Press, além de lista de referência de outros estudos e submissões ao próprio site. O estudo não fornece um flow-chart como especificado pela declaração PRISMA, nem especifica de onde e como foi obtido cada estudo selecionado. O PRISMA afirma que não há padronização no processo de seleção de estudos, mas deixa claro que o processo realizado deve ser bem explicado.

Em relação à característica dos estudos selecionados, conforme explicado no item 18, a meta-análise C19 descreve, em duas tabelas no apêndice, informações sobre os estudos selecionados.

Dados

Os dados coletados e o processo de coleta são explicitados nos itens 10 e 11. O PRISMA exige que a extração de dados seja bem esclarecida ao leitor, uma vez que feita de forma inadequada pode levar a vieses que afetam a validade interna. O estudo não deixa totalmente claro como realizou a extração de dados. De acordo com os autores, caso um estudo tenha múltiplos desfechos, os autores utilizam o desfecho mais grave em sua meta-análise. No entanto, não especificam os critérios de gravidade utilizados.

Já em relação à divulgação dos dados no estudo, relatado nos itens 20 e 21, o estudo respeita as recomendações do PRISMA. Ele apresenta os dados individuais dos estudos e utiliza um forest plot. Deve-se mencionar que o estudo coloca a heterogeneidade de cada análise realizada, no entanto não busca explicar os motivos para a heterogeneidade.

Os itens 12, 15, 19 e 22 se referem ao risco de viés. O item 12 e 19 se referem ao risco individual de viés de cada artigo, enquanto o item 15 e 22 se referem ao risco entre todos os estudos. No estudo em questão, não há análise do risco de viés, tão

pouco uma justificativa. O risco de viés entre todos os estudos também deve ser pesquisado. Vieses como de publicação, língua, de relato seletivo de análise e de relato seletivo de desfecho devem ser analisados. Como padrão, a análise de vieses entre estudo, geralmente é analisada por um funnel plot. Nesse gráfico, podemos avaliar se a seleção dos estudos na meta-análise levou a um viés nos resultados ou então se a heterogeneidade está afetando os resultados. No estudo em questão, não há nenhum funnel plot, nem sequer uma análise qualitativa da possibilidade de viés.

O item 13 se refere à medida de análise. Para as maiorias de desfechos dicotômicos, utiliza-se risco relativo, odds ratio ou diferença de riscos². A meta-análise em questão utilizou o risco relativo apropriadamente. Já os itens 14, 16 e 23 se referem à análise dos dados. Como a meta-análise acaba envolvendo diferentes estudos com diferentes análises, é preciso uma metodologia para que todos os dados possam ser analisados em conjunto. O PRISMA solicita que essa metodologia seja realizada de maneira detalhada. A C19 coloca de forma generalizada a metodologia empregada, no entanto diversos detalhes estão faltando para entender parte da análise estatística.

Discussão e Financiamento

O item 24 se refere a um sumário da evidência encontrada pela meta-análise. O estudo analisado coloca uma análise breve em sua discussão de acordo com seus resultados encontrados.

As limitações do estudo devem ser amplamente discutidas conforme explicado pelo item 25. Em sua discussão, o estudo analisa brevemente as limitações.

Baseado nos seus achados, o estudo conclui a pesquisa conforme especificado no item 26 e coloca os conflitos de interesse e financiamento conforme o item 27.

Discussão

Inicialmente, é preciso deixar claro que a meta-análise não passou por nenhuma revisão por pares, nem foi publicada em nenhuma revista médica, mas foi publicada no site C19legacy.com. Por um lado, o processo de revisão por pares é importante, porque submete o artigo a análise crítica de outros especialistas no assunto³. Por outro lado, para quem sabe fazer a análise crítica de um artigo, o processo de revisão por pares não é estritamente necessário

desde que a análise seja criteriosa. Desta maneira conseguimos acelerar a divulgação do conhecimento através das *pre-prints* ou pré-publicações, mas trata-se de uma fonte que ainda não engajou no processo de revisão por pares por isso deve ser analisada com cuidado.

A submissão de um artigo permite com que os próprios autores analisem as críticas realizadas pela revisão por pares e melhorem-no. Além disso, a análise crítica permite com que estudos de baixa qualidade e múltiplas limitações percam espaço e estudos de qualidade ganhem sua devida atenção^{3,4}. Obviamente a revisão por pares tem suas limitações como viés de publicação e consumo de tempo, em que, num contexto de uma pandemia, talvez traga empecilhos importantes.

A meta-análise afirma que estão seguindo as recomendações da declaração PRISMA, no entanto, ao observarmos com mais detalhe, apenas 15 das 27 recomendações são seguidas (check list disponível em suplemento). Dentre as recomendações do PRISMA, algumas são apenas para facilitar o entendimento do leitor, como por exemplo, a estrutura do título e da discussão e a presença de um abstract. No entanto, muitas recomendações são para diminuição dos vieses do estudo e consequentemente melhorarem a qualidade da meta-análise e sua validade interna. A maioria dessas recomendações está na parte de metodologia e resultados, onde a meta-análise em questão mais peca. Na metodologia e resultados, apenas 50% das recomendações são seguidas pela meta-análise estudada.

A análise da metodologia é de suma importância para entender as limitações dessa meta-análise. O estudo cita que incluirá todos os artigos publicados sobre o assunto no sentido de evitar vieses. Em relação a essa abordagem é preciso observar com cautela. Incluir todos os estudos sobre um assunto em uma meta-análise não deve ser visto como uma forma de evitar viés, mas sim como de aumentar vieses. De fato, incluir artigos publicados e não publicados numa meta-análise pode garantir melhor manejo do viés de publicação⁵. No entanto, ao colocar todos os artigos já publicados o risco de viés da meta-análise aumenta de forma considerável, uma vez que artigos com alto risco de viés podem influenciar de forma significativa o resultado. Deve-se frisar que pesquisas pequenas, geralmente têm maior risco de viés e tendem a resultado positivo, o que é chamado de "small study bias"⁶. Além disso, geralmente, artigos publicados mais cedo, tendem a ter resultados significativos mais frequentemente que artigos publicados mais tardiamente⁷ e desfechos de

segurança, ou resultados negativos, tendem a não serem publicados^{8,9}. O fato da pandemia pelo coronavírus ser uma situação nova para a humanidade e a ânsia por um tratamento efetivo ser grande faz com que artigos positivos e com alto risco de viés sejam publicados mais frequentemente e mais rapidamente¹⁰. Até maio de 2020, 3808 pesquisas originais haviam sido publicadas, no entanto, apenas 713 eram artigos com revisão por pares. Desses 713, naquela época, apenas 12 eram ensaios clínicos e dentre eles, 50% tinham risco significativo de vieses¹⁰.

Até o momento da escrita desse artigo, 38 estudos haviam sido selecionados para a meta-análise. Destes, 24 eram sem revisão por pares/pre-print e apenas 18 eram ensaios clínicos randomizados, em sua maioria pequenos. Ainda dentro da seleção de estudo, deve-se ressaltar que o fato de os autores aceitarem submissões de artigos ao próprio site deve ser encarado com suspeitas, uma vez que o estudo não necessariamente estaria disponível na íntegra para avaliação dos leitores e da comunidade científica nem teria passado por um processo de revisão por pares. Como já citado acima, em nenhum momento, eles explicam a metodologia de busca. A figura 1, retirada da declaração PRISMA¹, explica como realizar um flow chart de busca, pois ela deve ficar clara para o leitor, caso ele queira reproduzi-la.

O estudo afirma que a seleção de dados foi

realizada baseada no pior desfecho relatado pelo artigo. Além de não especificarem o que é um pior desfecho de forma clara, tal forma de seleção de dados é inapropriada. Estudos com múltiplos desfechos têm mais chance de terem resultados positivos ao acaso. Isso é conhecido como problema de múltiplos testes¹¹. Desfechos secundários são apenas geradores de hipóteses, uma vez que o estudo não foi propriamente planejado para isso¹¹ e podem apresentar algum grau do que se chama “HARKing” (Hypothesizing After Results are Known). Tal seleção de dados angaria alto risco de viés para a meta-análise. Salienta a atenção o fato dos autores especificarem parcialmente a forma como selecionaram os desfechos, não deixa claro os critérios estabelecidos para a seleção de desfecho, nem se isso foi realizado de forma imparcial, nem por um ou mais estatísticos. Alguns estudos realizam métodos para aperfeiçoar a imparcialidade da coleta de dados, como por exemplo, sistematizar a coleta, realizá-la por dois autores e avaliar a concordância entre eles¹². Caso haja alguma discordância, os dados podem ser revistos e serem discutidos e/ou reanalisados por um terceiro autor¹². Alguns autores usam modelos de coleta já bem estabelecidos na literatura médica e colocam como apêndice de seu artigo¹². Nenhuma das sugestões citadas acima foi realizada pelo artigo em discussão. Um ponto curioso é que, diversas vezes, os autores misturam desfechos diferentes em uma mesma análise como

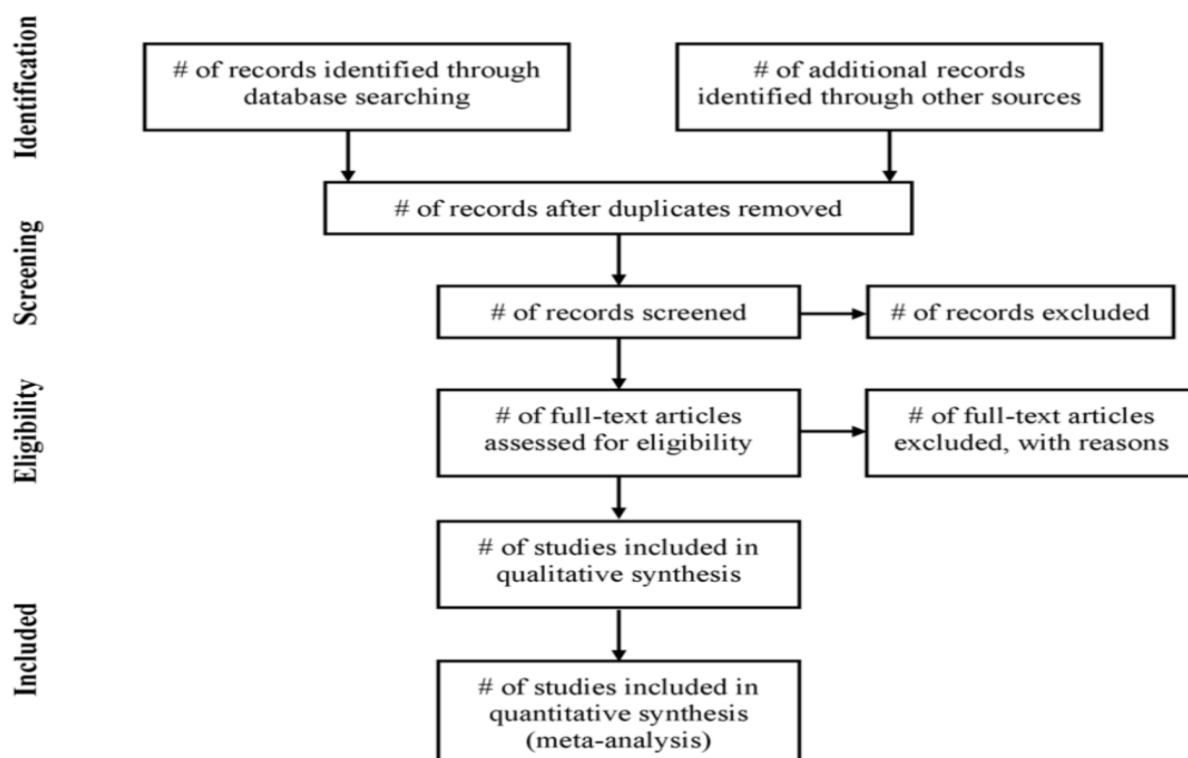


Figura 1. Flow chart - extraído da declaração PRISMA¹.

morte, recuperação viral, hospitalização, caso novo, sintomas e analisam como um desfecho só: “benéfico”. Tal análise é potencialmente perigosa porque pode amplificar os vieses.

Na análise estatística, os autores utilizaram random-effect models o que pode ser considerado correto nessa situação. No entanto, deve-se saber as limitações do random-effect model. Esse tipo de análise dá mais peso a estudos pequenos e quando há viés de publicação ou estudos muito enviesados, ele exacerba os vieses de forma significativa¹³. A heterogeneidade analisada no próprio estudo é extremamente alta. De acordo com a Cochrane, heterogeneidade de 0 a 40% talvez não seja importante, de 30 a 60% é moderada, de 50 a 90% é substancial e de 75% a 100% é considerável¹³. A maioria dos desfechos analisados na meta-análise tem de substancial a considerável heterogeneidade expressa por I^2 . Deve-se frisar que outros tipos de heterogeneidade como clínica e metodológica não foram acessadas pelos autores. Meta-análises só devem ser realizadas quando os estudos são similares o suficiente para análise em conjunto. Enquanto revisões sistemáticas podem discutir estudos mais heterogêneos, uma boa meta-análise dificilmente terá uma boa qualidade selecionando estudos tão diferentes¹³.

Outro tendão de Aquiles dessa meta-análise são os riscos de viés dos estudos selecionados. De acordo com o PRISMA, toda meta-análise deve acessar o risco de viés de cada estudo. A validade

final de uma meta-análise e o quanto ela se aproxima da verdade depende fortemente da validade de cada estudo incluído¹⁴. Tal análise pode ser feita por uma dupla de revisores, cegados, trabalhando de forma independente baseado em métodos já validados e bem explicitados na metodologia, com alguma ferramenta de análise interobservador. Caso o risco de viés não seja acessado pelo estudo, o PRISMA enfatiza que os motivos devem ser explicitados. A justificativa dada é de que ao selecionar todos os estudos existentes, não haverá viés de seleção. No entanto, como já mencionado anteriormente, o risco de viés da meta-análise depende fortemente do risco de viés dos estudos selecionados. Além disso, em nenhum momento, o artigo coloca um funnel plot para avaliação dos riscos de viés.

Nós realizamos um funnel plot (figura 2) para avaliar os 6 estudos que a meta-análise coloca na figura 12, envolvendo artigos com análise de mortalidade. Para analisar um funnel plot, é preciso entender que o eixo y representa o erro padrão (associado com a raiz quadrada do tamanho da amostra) e no eixo x está representado a diferença padrão da média (é o tamanho do efeito)⁶. Cada ponto no gráfico é um estudo. Estudos com populações maiores ficam mais acima, e estudos menores mais abaixo. Dependendo do tamanho do efeito, o estudo se desloca para direita ou à esquerda. A relação entre o erro padrão e a diferença padrão da média a depender do valor do alfa escolhido, forma a pirâmide. Todos os estudos que

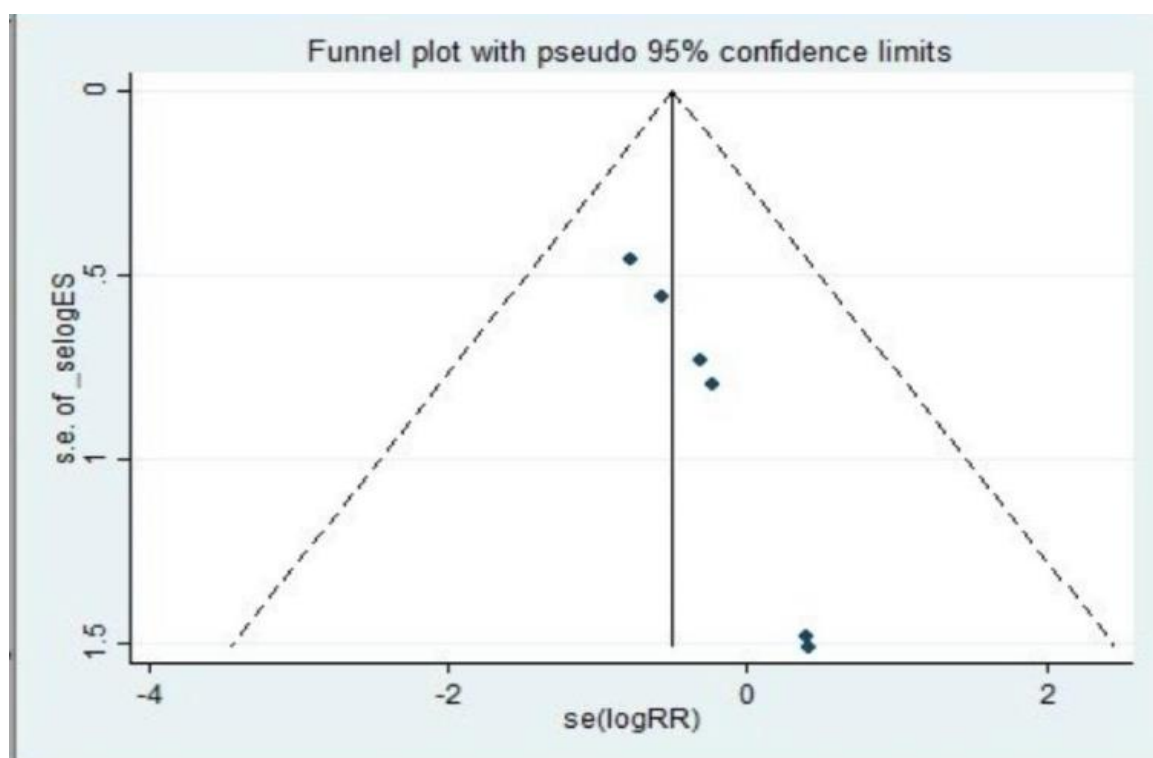


Figura 2. Funnel plot dos 6 estudos envolvendo mortalidade.

caem dentro da pirâmide, são estatisticamente não significativos⁶. O que se pode interpretar do funnel plot é que os estudos maiores tenderam a neutralidade (como se pode observar os pontos mais acima) e os dois estudos menores, tenderam a positividade. Isso pode sugerir um “small study bias”. Fizemos uma análise de viés por “Peters” e foi encontrado risco de viés. Vale a pena ressaltar que existem outros cálculos para análise.

Finalmente, os autores não realizaram nenhum tipo de análise de sensibilidade. Muitas decisões tomadas durante o processo de realização de uma meta-análise envolvem a escolha de medidas arbitrárias¹³. Um exemplo seriam faixas etárias de idade (61 a 65, 66 a 70 ou 61 a 70, 71 a 80, por exemplo). Outras decisões podem ser não claras também, porque o estudo não reportou a razão dela ter sido tomada. Uma análise de sensibilidade é a realização de nova análise substituindo as decisões arbitrárias e não claras por outras¹³. A grande questão que a análise de sensibilidade responde é: o estudo tem robustez suficiente para manter seus resultados mesmo após mudanças em decisões arbitrárias ou não claras? Caso os resultados se mantenham após análise de sensibilidade, é considerado que o estudo tem mais robustez¹³. Muitas vezes, caso a análise de sensibilidade mostre fragilidade no estudo, os autores podem ir à busca de mais dados, como por exemplo, contatar os autores e tentar entender as tomadas de decisões ou conseguir dados não antes obtidos¹³. O estudo C19 sobre a ivermectina não menciona em momento algum se a análise de sensibilidade foi realizada, nem justifica o porquê disso não ter sido feito.

Conclusão

A meta-análise C19, infelizmente, carece de metodologia robusta para qualquer conclusão sobre o uso da Ivermectina na COVID-19. Ela apresenta diversas falhas metodológicas como não apresentar protocolo prévio, possibilidade de harking, ausência de revisão por pares, alta heterogeneidade, alto risco de viés de publicação, “small study bias”, viés de seleção de dados, viés de seleção de desfechos, viés de seleção de análises, entre outros. Tais conclusões não excluem se a ivermectina tem benefício ou não, no entanto, conclui-se que ainda são necessários ensaios clínicos randomizados de qualidade para qualquer recomendação da medicação fora do contexto científico. As mais diversas sociedades concordam com a afirmação acima^{15,16}, assim como a

Merck, indústria farmacêutica produtora da ivermectina¹⁷.

Referências

1. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009; 6(7): e1000097.
2. Deeks JJ, Altman DG. Effect measures for meta-analysis of trials with binary outcomes. In: Egger M, Smith GD, Altman DG. *Systematic reviews in healthcare: Meta-analysis in context.* 2nd edition. London: BMJ Publishing Group; 2001.
3. Gannon F. The essential role of peer review. *EMBO Rep.* 2001 Sep; 2(9): 743. Doi: 10.1093/embo-reports/kve188
4. Koshy K, Fowler A, Gundogan B, Agha R. Peer review in scholarly publishing part A: why do it?. *International Journal of Surgery Oncology.* 2018; 3(2): 56. Doi: 10.1097/IJ9.0000000000000056
5. Dickersin K. Publication bias: Recognising the problem, understanding its origin and scope, and preventing harm. In: Rothstein HR, Sutton AJ, Borenstein M. *Publication bias in meta-analysis—Prevention, assessment and adjustments.* West Sussex: John Wiley and Sons. 2005. 356 p.
6. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj.* 1997; 315(7109):629-34. Doi: 10.1136/bmj.315.7109.629
7. Hopewell S, Clarke M. Methodologists and their methods. Do methodologists write up their conference presentations or is it just 15 minutes of fame? *Int J Technol Assess Health Care.* 2001; 17(4): 601-603.
8. Ghersi D. Issues in the design, conduct and reporting of clinical trials that impact on the quality of decision making [PhD thesis]. Sydney: School of Public Health, Faculty of Medicine, University of Sydney.
9. Von Elm E, Rollin A, Blumle A, Huwiler K, Witschi M, Egger M. Publication and non-publication of clinical trials: Longitudinal study of applications submitted to a research ethics committee. *Swiss Med Wkly.* 2008; 138: 197–203.
10. Raynaud M, Zhang H, Louis K, Goutaudier V, Wang J, Dubourg Q *et al.* COVID-19-related medical research: a meta-research and critical appraisal. *BMC Med Res Methodol.* 2021; 21(1): 1. Doi: 10.1186/s12874-020-01190-w.

11. Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ*. 1995; 310(6973):170. Doi: 10.1136/bmj.310.6973.170.
12. Li T, Higgins JPT, Deeks JJ. Chapter 5: Collecting data. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020
13. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020.
14. Pildal J, Hróbjartsson A, Jorgensen KJ, Hilden J, Altman DG, Gøtzsche PC. Impact of allocation concealment on conclusions drawn from meta-analyses of randomized trials. *Int J Epidemiol*. 2007; 36: 847–857.
15. Painel de Diretrizes de Tratamento COVID-19. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Diretrizes de Tratamento. Institutos Nacionais de Saúde. Disponível em <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Acessado em 18/02/2021.
16. Bhimraj A, Morgan R, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Chi-Chung Cheng V *et al*. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Sociedade de Doenças Infecciosas da América. 2021; Versão 4.1.1. Disponível em <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Acessado em 18/02/2021.
17. Merck. Merck Statement on Ivermectin use During the COVID-19 Pandemic. 2021. Disponível em <https://www.merck.com/news/merck-statement-on-ivermectin-use-during-the-covid-19-pandemic/>. Acessado em 18/02/2021.

Informações do Artigo

Recebido em: 20/03/2021

Aceito em: 16/04/2021

Conflito de interesse: nenhum.

Agências financiadoras: nenhuma.