

## Análise crítica da literatura

### *Critical appraisal of the literature*

ÁLIDA ROSÁRIA SILVA FERREIRA<sup>1</sup> ; GABRIELA DE OLIVEIRA<sup>2</sup>; BERNARDO FARIA LEVINDO COELHO<sup>2</sup>; MARIA ISABEL TOULSON DAVISSON CORREIA, TCBC-MG<sup>3</sup> .

No artigo “Doctor, How Long Should I Isolate?” publicado na revista *New England Journal of Medicine* em 10 de março de 2021, dois especialistas (Valeria Fabre e Richard Wenzel) defendem pontos de vista distintos sobre a duração do isolamento para paciente de 24 anos, sem comorbidades e com COVID-19. No entanto, requereu internação em Unidade de Terapia Intensiva, tendo evoluído sem complicações, mas como vive com os pais, considerados de alto risco para a doença, é essencial determinar o período adequado de isolamento<sup>1</sup>. O leitor é provocado a escolher entre recomendar extensão do isolamento por 20 dias ou tranquilizar a paciente sobre o baixo risco de transmissão. Para fundamentar a discussão, há o total de oito artigos científicos publicados entre 2020 e 2021 (uma meta-análise e sete estudos observacionais). Contudo, ao analisá-los, levanta-se o questionamento: há evidência suficiente em cada um dos artigos que justifique a escolha do leitor?

Na metanálise citada, há o objetivo de caracterizar a dinâmica da carga viral, a duração da liberação de RNA viral e a liberação de vírus viável de SARS-CoV-2 em vários líquidos corporais, além de comparar a dinâmica viral de SARS-CoV-2, SARS-CoV e MERS-CoV2. Entre as conclusões, os autores constatam que a liberação de RNA SARS-CoV-2 em amostras respiratórias e de fezes pode ser prolongada, mas que a duração da viabilidade viral é reduzida. Ademais, é dito que os títulos de SARS-CoV-2 no trato respiratório superior atingem o pico na primeira semana da doença<sup>2</sup>.

A interpretação de tais resultados deve ser feita com cautela, pois a heterogeneidade dos estudos selecionados e, o fato de todos os pacientes terem recebido variedade de tratamentos são limitações importantes. Meta-análises com essas falhas são comuns e isso compromete as

conclusões. Por outro lado, os artigos observacionais que sustentam as decisões dos dois especialistas, apresentam também limitações importantes, como a falta de cálculo amostral e, em alguns deles, falta de representatividade na composição da amostra<sup>3,4</sup>. Sem o devido processo de cálculo em que se discutem características de poder de teste, intervalo de confiança e tamanho de efeito, ficam dúvidas sobre a capacidade desses estudos terem os resultados extrapolados para a população.

Valeria Fabre cita a viabilidade do vírus em pacientes com testes de PCR SARS-CoV-2 persistentemente positivos em amostras do trato respiratório superior coletadas após a primeira semana do teste de PCR positivo, sendo a viabilidade observada por meio do crescimento *in vitro* em cultura de células<sup>1,5</sup>. Tal estudo apresenta a correlação entre os valores de limiar do ciclo de PCR para diagnóstico de SARS-CoV-2 e o crescimento do vírus em cultura de células, sob o contexto de liberação prolongada de RNA viral, investigando taxas de resultados falso negativos. Entretanto, a interpretação dos dados também exige cautela, pois fatores como a escolha da linhagem das células usada para isolamento viral, o tamanho amostral sem especificação de representatividade e a super-representação de pacientes hospitalizados com várias comorbidades podem ocasionar erros de análise<sup>5</sup>.

No caso de pacientes imunossuprimidos, a análise de somente 20 sujeitos com diagnósticos de vários tipos de câncer, submetidos a tratamentos distintos e que tiveram COVID-19, será suficiente para permitir a inferência de que a eliminação de SARS-CoV-2 viável, ocorre em dois meses<sup>6</sup>? Usar o recurso de disponibilidade de pacientes para inferir que a amostra é suficiente não se sustenta do ponto de vista estatístico. É sempre possível realizar pelo menos um cálculo *a posteriori* para entender o tamanho

1 - Universidade Federal de Minas Gerais, Estatística/Demografia/Nutrição - Belo Horizonte - MG – Brasil 2 - Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Medicina - Belo Horizonte - MG – Brasil 3 - Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Cirurgia - Belo Horizonte - MG - Brasil

do efeito e o poder dos resultados encontrados.

A observação atenta dos trabalhos deve ser ir-restrita e, o exemplo do estudo com 129 casos graves de COVID-19 que indicou a probabilidade de cerca de 5% de detecção de vírus viáveis após 15 dias do início dos sintomas também tem limitações<sup>7</sup>. A coleta das amostras foi realizada em tempo não predefinido e o fato de o estudo ter sido coorte clínica, pode ter resultado em coleta tendenciosa de amostras<sup>7</sup>.

O estudo transversal que teve como objetivo de determinar a relação entre os valores do limiar de ciclo de RT-PCR do gene E SARS-CoV-2 RT-PCR de amostras respiratórias, e o início dos sintomas para teste e infectividade do vírus em cultura de células, indicou que não houve infectividade em limiar do ciclo maior que 24 ou início dos sintomas maior que oito dias. Todavia, a utilização de apenas um alvo genético de SARS-CoV-2 para análise, o possível viés de memória sobre o início dos sintomas e a falta de especificação quanto à gravidade de cada paciente são exemplos de limitações desse estudo<sup>8</sup>.

Richard Wenzel menciona que a taxa de ataque, em estudo de caso prospectivo, foi de 0% para contatantes que foram expostos a indivíduos com COVID-19 que haviam manifestado sintomas há mais de 5 dias<sup>1,9</sup>. A finalidade deste trabalho era delinear a dinâmica de transmissão viral e avaliar o risco de transmissão em diferentes períodos de tempo, antes e após o início da manifestação de sintomas. Os pesquisadores concluíram que há alta transmissibilidade antes e imediatamente após o início dos sintomas, (dentro de cinco dias). Entre as limitações está o fato de os pesquisadores não terem examinado completamente os contatos antes da manifestação do quadro clínico dos casos índice, o que pode ter subestimado a importância da transmissão antecipada<sup>9</sup>.

Todas essas questões postas juntamente com a disseminação das práticas em saúde baseadas em evidências (PSBE) chamam atenção para um questionamento importante: qual o desenho ideal de um estudo para responder determinada pergunta clínica?

De maneira geral, perguntas distintas devem ser respondidas com desenhos de estudo diferentes. No texto publicado na NEJM<sup>1</sup>, os argumentos prós e contra o isolamento da paciente foram pautados em evidências de diferentes tipos de estudos. Isso leva ao seguinte questionamento: pode-se responder à mesma pergunta de for-

mas diferentes?

A resposta é sim, mas ao que parece, considerando-se a heterogeneidade de métodos apresentados, sugere-se que há dúvidas sobre a “escolha” adequada da literatura. Afinal, qual seria a forma ideal para responder a dúvida clínica levantada? Isso preocupa pela velha máxima: “quem não sabe o que procura, não entende o que encontra”. Diante das fragilidades apontadas anteriormente, existem recomendações tão assertivas é, no mínimo, preocupante.

Outra discussão importante é sobre “pirâmide de evidências”. Aqui é preciso análise criteriosa: os desenhos de estudos no “topo” da pirâmide não devem ser necessariamente encarados como “melhores” quando comparados aos demais estudos. Isso depende de qual pergunta clínica o pesquisador deseja responder. Por exemplo: se o objetivo é avaliar a eficácia de uma intervenção, os estudos clínicos randomizados (ECR) são sim o melhor desenho; mas se, por outro lado, o objetivo é acompanhar a evolução de um grupo ao longo do tempo, um estudo prospectivo pode ser a opção adequada. Além do mais, manter revisões sistemáticas e metanálises no topo dessa pirâmide pode não ser adequado considerando-se que são fontes secundárias de dados e deveriam ser utilizadas para caracterizar/analisar os estudos originais como proposto por Murad et al. (2016)<sup>10</sup>. Esperar que esse tipo de estudo traga resultados diferentes dos originais e considerá-los sempre o “topo” das evidências pode ser catastrófico para a tomada de decisão clínica.

Em relação ao fator de impacto (FI), conceito que é tido como relevante para avaliar um trabalho, o mesmo é baseado no número médio de citações que determinada revista recebeu ao longo do tempo<sup>11</sup>. Embora seja amplamente utilizado para indicar a qualidade de um artigo, o fator de impacto não pode servir como validação do rigor metodológico e da importância do trabalho<sup>12</sup>. Afinal, o número de citações pode sofrer influência de fatores como a área de pesquisa em que o trabalho está inserido, a quantidade de artigos já publicados sobre o tema e a relevância dos achados, que podem, por exemplo, ser incorporados prontamente em livros texto e diminuir as citações do artigo<sup>12</sup>. Ainda, a falta de ética em pesquisa e o incentivo ao produtivismo acadêmico também tornam problemática a interpretação do FI<sup>12-14</sup>. Desta forma, é imprescindível evitar o viés de “glamourização” do FI, ou seja, a análise

criterosa deve ser valorizada em detrimento do exame superficial de artigos por conta do alto fator da revista em que está publicado.

É de suma importância ressaltar que parte dos profissionais de saúde não detém conhecimento adequado sobre o método científico, prejudicando a análise crítica da avalanche de informações publicadas<sup>3,15,16</sup>. Em adição, a maioria dos estudos pode ter resultados falsos, considerando-se aspectos como poder estatístico, vieses e nível de significância. Em trabalhos com tamanho amostral reduzido, por exemplo, pode haver menor poder estatístico, resultando em diminuição do valor preditivo positivo<sup>17</sup>.

Sabe-se que em meio ao contexto de pandemia

há necessidade de obtenção rápida de dados para elaboração de estratégias para enfrentar o cenário desfavorável. Contudo, isso pode causar danos ao delineamento dos estudos e, conseqüentemente, ocasionar interpretação errada de resultados. Essas impactam negativamente na adoção de condutas que, por sua vez, interferem no melhor cuidado ao paciente<sup>4,15</sup>.

Portanto, em conjunto com a notoriedade do raciocínio clínico e dos princípios éticos no exercício da profissão, é essencial que haja maior senso crítico e conhecimento sobre métodos científicos de maneira a orientar adequadamente os pacientes e promover melhor qualidade do cuidado<sup>4</sup>.

## REFERÊNCIA

1. Kadire SR, Fabre V, Wenzel RP. Doctor, How Long Should I Isolate? *N Engl J Med*. 2021 Mar 10. doi: 10.1056/NEJMclde2100910. Epub ahead of print. PMID: 33691057.
2. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2021;2(1): e13-e22.
3. Ferreira ARS. Estatística - Considerações Práticas. *Rev Col Bras Cir*. 2020; 47:e20202499.
4. Correia MITD. Nutrition in times of Covid-19, how to trust the deluge of scientific information. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020;23(4):288-93.
5. Gniazdowski V, Morris CP, Wohl S, Mehoke T, Ramakrishnan S, Thielen P, et al. Repeat COVID-19 molecular testing: correlation of SARS-CoV-2 culture with molecular assays and cycle thresholds. *Clin Infect Dis*. 2020 Oct 27:ciaa1616. doi: 10.1093/cid/ciaa1616. Epub ahead of print.
6. Aydillo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, van de Guchte A, Khan Z, Obla A, et al. Shedding of viable SARS-CoV-2 after immunosuppressive therapy for cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2586-8.
7. van Kampen JJA, van de Vijver DAMC, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun*. 2021;12(1):267. doi: 10.1038/s41467-020-20568-4.
8. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):2663-6. doi: 10.1093/cid/ciaa638.
9. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA Intern Med*. 2020;180(9):1156-63.
10. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med*. 2016;21(4):125-7.
11. Diamandis EP. The Journal Impact Factor is under attack - use the CAPCI factor instead. *BMC Med*. 2017;15(1):9.
12. Van Noorden R, Maher B, Nuzzo R. The top 100 papers. *Nature explores the most-cited research of all time*. *Nature*. 2014;514(7524):550-3. doi: 10.1038/514550a.
13. Smith R. Peer review: a flawed process at the heart of science and journals. *J R Soc Med*. 2006;99(4):178-82. doi: 10.1258/jrsm.99.4.178
14. Strong G. Understanding Quality in Research: Avoiding Predatory Journals. *J Hum Lact*. 2019;35(4):661-4. doi:10.1177/0890334419869912
15. Correia M. Are we capable of separating the wheat from the chaff when assessing meta-analyses? *Clin Nutr*. 2020;39(3):705-7.

16. Ioannidis JPA. Hijacked evidence-based medicine: stay the course and throw the pirates overboard. *J Clin Epidemiol.* 2017;84: 11–3. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.02.001
17. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med.* 2005;2(8):e124.

Recebido em: 11/04/2021

Aceito para publicação em: 11/04/2021

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

**Endereço para correspondência:**

Álida Rosária Silva Ferreira

E-mail: alida.rsf@gmail.com

