






# Caminhos convergentes: conectando a comunidade, iniciativas estudantis e um projeto de revisão sistemática na pandemia de COVID-19

## Converging pathways: bringing community, student initiatives, and a systematic review project in COVID-19 pandemic

Tatiane Bomfim Ribeiro<sup>1</sup> ; Paula Camila Ramírez<sup>2</sup> ; Daniele Maria Pelissari<sup>1</sup> ; Adriano Tito Souza Vieira<sup>1,3</sup> ;  
Luís Ricardo Santos de Melo<sup>1,4</sup> ; Gustavo Pereira Persch<sup>1,5</sup> ; João Guilherme Campêlo Brandim de Sá Lopes<sup>1,6</sup> ;  
Rafael de Sousa Alves<sup>1,7</sup> ; Gustavo Alves Rizzo<sup>1,7</sup> ; Elisama Adorno Brito<sup>1,8</sup> ; Thiago Santos Evangelista<sup>1,9</sup> ;  
Rachel Campos Ornelas<sup>1,10</sup> ; Aída Rita Tedesco e Silva<sup>1,11</sup> ; Andrea Pires Daneris<sup>1,12</sup> ; Larissa Ferraz Mota<sup>1,13</sup> ;  
Jade Bento de Moura<sup>1,13</sup> ; Júlia dos Santos França<sup>1,14</sup> ; Pedro Nascimento Martins<sup>1,15</sup> ; Poliana Espindula da Silva<sup>1,16</sup> ;  
Karen Kariny Gomes<sup>1,7</sup> ; Thaís Pinheiro da Costa<sup>1,14</sup> ; Fredi Alexander Diaz-Quijano<sup>1\*</sup> 

\*tatianeribeiro6@gmail.com

**Forma de citar:** Bomfim Ribeiro TB; Ramírez PC; Pelissari DM; Tito Sousa Viera A; Santos de Melo LR; Pereira Persch G; Campêlo Brandim de Sá Lopes JG; et al. Caminhos Convergentes: conectando a comunidade, iniciativas estudantis e um projeto de revisão sistemática na pandemia de COVID-19. Salud UIS. 2024; 56: e24027. doi: <https://doi.org/10.18273/saluduis.56.e:24027> 

<sup>1</sup> Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup> Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

<sup>3</sup> Universidade do Estado da Bahia, Bahia, Brasil.

<sup>4</sup> Universidade Federal de Sergipe, Sergipe, Brasil.

<sup>5</sup> Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

<sup>6</sup> Universidade Estadual do Piauí, Piauí, Brasil.

<sup>7</sup> Universidade Paulista. São Paulo, Brasil.

<sup>8</sup> Universidade Federal da Bahia. Bahia, Brasil.

<sup>9</sup> Universidade Federal de Lavras. Minas Gerais, Brasil.

<sup>10</sup> Hospital Márcio Cunha – Fundação São Francisco Xavier, Minas Gerais, Brasil.

<sup>11</sup> Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Brasil.

<sup>12</sup> Universidade Federal de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

<sup>13</sup> Hospital Santa Marcelina, São Paulo, Brasil.

<sup>14</sup> Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

<sup>15</sup> Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

<sup>16</sup> Universidade Nove de Julho, São Paulo, Brasil.

## Resumo

**Introdução:** No início de 2020, quando a pandemia de COVID-19 começou, estudos *in vitro* e em animais mostraram resultados preliminares positivos em medicamentos reposicionados. Profissionais de saúde tiveram que avaliar criticamente a vasta e emergente literatura com uma abordagem baseada em evidências para adotar as melhores práticas clínicas. **Objetivo:** Descrever e refletir sobre a integração de uma meta-pesquisa com um programa de extensão universitária para a promoção da leitura crítica de estudos científicos sobre COVID-19 entre estudantes de graduação. A meta-pesquisa teve como objetivo mapear as evidências e, estimar a prevalência de vies nos estudos comparativos que avaliaram medicamentos reposicionados para o tratamento de COVID-19. **Metodologia:** Integramos um treinamento online de avaliação crítica da literatura com uma revisão sistemática metodológica. Pesquisamos por termos relacionados a “COVID-19” e medicamentos reposicionados no MEDLINE, Embase, Cochrane Library e LILACS até 10 de janeiro de 2022. Dois pesquisadores independentes revisaram títulos e resumos, e os estudos comparativos tiveram seus dados completamente extraídos, incluindo risco de vies. **Resultados:** Um total de 171 estudantes no Brasil se inscreveram no curso online de avaliação crítica. Desses, 24 foram convidados a colaborar com a meta-pesquisa, após um treinamento robusto em avaliação crítica de evidências. Durante a pandemia de COVID-19 (2020-2021), foram identificadas 30896 referências de medicamentos reposicionados, e 6246 artigos foram incluídos. Nossos dados preliminares mostraram 146 ensaios clínicos randomizados com a palavra “randomized” e 146 estudos de coorte identificados pela palavra “cohort” no título ou resumo. **Conclusões:** Durante a emergência de saúde, houve um volume importante de artigos sobre intervenções para COVID-19. Nossos resultados preliminares sugerem que menos de 5% desses estudos foram estudos longitudinais comparativos, sendo que a maioria dos artigos pertinentes representa um desafio para ser avaliado criticamente, com provável baixo nível de evidência para tomada de decisão clínica. Nossa atividade de extensão destacou o interesse dos estudantes de saúde em desenvolver habilidades de revisão crítica de artigos científicos. Assim, a experiência de integrar atividades de extensão universitária com a pesquisa permite a conexão da comunidade com a geração de conhecimento.

**Palavras chave:** COVID-19; Tratamento farmacológico de COVID-19; Revisão sistemática; Vies; Ensaio clínico randomizado; Estudos observacionais.

## Abstract

**Introduction:** In early January 2020, when the COVID-19 pandemic broke out, *in vitro* and animal studies showed preliminary positive results for repurposing drugs. Healthcare professionals had to critically assess the vast and emerging literature with an evidence-based approach to best clinical practices. **Objective:** To describe and reflect on the integration of a meta-research with a university extension program to promote critical reading of COVID-19 scientific studies among undergraduates. The meta-research aims to map the evidence and to estimate the prevalence of biases in comparative studies evaluating repurposing drugs for the treatment of COVID-19 during the pandemic. **Methods:** We integrated an online training on literature critical appraisal with a systematic review of methods. We searched for “COVID-19” and repurposed drug-related terms in MEDLINE, Embase, Cochrane Library, and LILACS by January 10<sup>th</sup>, 2022. Two independent researchers reviewed titles and abstracts and comparative studies had data fully extracted, including risk-of-bias. **Results:** A total of 171 students in Brazil signed into the online critical appraisal course. Of those, 24 were invited to collaborate with the meta-research, after robust evidence critical appraisal training. During the COVID-19 pandemic (2020-2021), 30 896 references assessed repurposing drug were identified and 6246 papers were included. Our preliminary data showed 146 randomized controlled trials (RCT) with the word “randomized” in the title and 146 cohort studies identified by the word “cohort” in the title or abstract. **Conclusions:** The health emergency, there was an important volume of articles on interventions for COVID-19. Our preliminary results suggest that less than 5% of these studies were comparative longitudinal studies, being that most of the pertinent articles represent a challenge to be critically assessed, and probably have low level of evidence for clinical decision making. Our extension activity highlighted the interests of undergraduate healthcare students in developing skills on critical review of scientific articles. Thus, the experience of integrating university extension activity with research allows linking the community with knowledge generation.

**Keywords:** COVID-19; COVID-19 Drug therapy; Systematic review; Bias; Randomized controlled trial; Observational study.

## **Introdução**

Durante a pandemia de COVID-19, os profissionais de saúde enfrentaram uma situação desafiadora, pois tiveram que tomar decisões clínicas relacionadas ao cuidado dos pacientes para uma doença nova e altamente virulenta. A evidência de possíveis tratamentos para a COVID-19 surgiu no início da pandemia, em janeiro de 2020<sup>1</sup>. Estudos *in vitro* e em animais mostraram resultados preliminares positivos para o reposicionamento de medicamentos que já estavam no mercado para outras indicações, como ivermectina, hidroxiquina e doxiciclina<sup>2,3</sup>. Esses tratamentos, ainda sem comprovação científica, rapidamente ganharam espaço na mídia<sup>4</sup> e os profissionais de saúde tiveram que avaliar criticamente a literatura emergente com uma abordagem baseada em evidências para adotar as melhores práticas clínicas.

No início dos anos 1990, a medicina baseada em evidências (MBE) foi introduzida como uma abordagem inovadora para a prática e educação médica. David Sackett definiu a MBE como “o uso consciente, explícito e criterioso das melhores evidências disponíveis na tomada de decisões sobre o cuidado do paciente, juntamente com a experiência do médico e as preferências do paciente”<sup>5</sup>. Naquela época, isso motivou mudanças no currículo médico, essas adequações foram progressivas e ainda estão em andamento em países de baixa e média renda<sup>6,7</sup> e até mesmo em países de alta renda. Muitas vezes, os cursos de saúde de graduação (médicos e não médicos) não oferecem MBE em seus currículos. O ensino da MBE inclui abordagens inovadoras, como a Aprendizagem Baseada em Problemas (do inglês, *Problem-based Learning* [PBL])<sup>8</sup>. Essas abordagens variam em termos de intervenções, medidas de resultado e proposta pedagógicas<sup>9</sup>. Uma revisão sistemática, publicada em 2023, avaliou as estratégias de ensino e aprendizagem da MBE e constatou que tutoriais, palestras, cursos curtos e oficinas eram o método de ensino preferido para os profissionais de saúde.

Durante a pandemia, alguns médicos prescreveram medicamentos com base em sua opinião profissional pessoal. Isso pode ser influenciado pela falta de evidências oportunas para a tomada de decisões apropriadas e pelo fato de que os clínicos muitas vezes não têm treinamento metodológico para avaliar a validade e a prevalência de vieses específicos em estudos comparativos publicados<sup>7</sup>. Assim que a pandemia de COVID-19 surgiu no início de 2020, a necessidade de uma avaliação crítica de evidências

para a tomada de decisões clínicas ficou evidente. A mídia foi inundada de informações e o público leigo teve acesso a publicações médicas em um momento de medo e desespero em função da COVID-19. As redes sociais se tornaram uma ferramenta importante para a disseminação de informações e até mesmo os estudantes de saúde as utilizaram em um contexto desafiador, com o cancelamento de práticas clínicas e o ensino passando a ser online.

O objetivo deste artigo foi descrever e refletir sobre uma experiência de integração de um programa de extensão universitária para promover a leitura crítica de estudos científicos sobre a COVID-19 entre os graduandos, com uma meta-pesquisa com o objetivo de mapear as evidências e estimar a prevalência de vieses em estudos comparativos que avaliaram a medicamentos reposicionados para o tratamento da COVID-19 durante a pandemia.

## **Metodologia**

### **Processo de treinamento de pesquisadores: treinamento em avaliação crítica**

A primeira parte do trabalho incluiu um curso online gratuito para promover a avaliação crítica de artigos científicos. Ele foi oferecido a estudantes graduação da área da saúde em todo o Brasil com o objetivo de combater a pandemia de desinformação, e fez parte do processo de recrutamento da equipe de pesquisa envolvida na meta-pesquisa. O curso foi coordenado e ministrado pelo FADQ e TBR foi a monitora. Ele se concentrou na leitura criteriosa de artigos científicos na literatura biomédica e na promoção da análise crítica de evidências sobre medicamentos para o tratamento de problemas prioritários de saúde pública. O curso foi anunciado nas redes sociais da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP) (Instagram, Twitter, Facebook e LinkedIn), que têm mais de 69 000 seguidores. A população-alvo eram estudantes de cursos de ensino superior da área da saúde, a partir do terceiro semestre, com conhecimentos básicos de Epidemiologia (por exemplo, disciplina de Epidemiologia concluída e/ou conhecimento sobre medida de frequência e associação, desenhos de estudos e suas aplicações).

O curso teve duração de 40 horas e o conteúdo incluiu aspectos importantes da MBE e conceitos epidemiológicos (APÉNDICE A), além de aprendizagem baseada em problemas e salas invertidas. Um tópico era postado semanalmente em uma plataforma educacional,

o Google Classroom®, e incluía uma palestra expositiva sob demanda no YouTube®, além de uma lista de exercícios no Google Forms® para aplicar os conceitos. Os exercícios incorporavam a aprendizagem baseada em problemas a partir de artigos publicados e situações reais inspiradas em questões epidemiológicas e de pesquisa aplicada. Assim, o curso criou cenários que ofereciam a oportunidade de pensar e aplicar os conceitos aprendidos nas aulas gravadas. Todas as semanas, os estudantes e professores se encontravam online em uma atividade síncrona para discutir os conceitos e resolver dúvidas.

Após a conclusão do curso, um subgrupo de estudantes com melhor desempenho foi convidado a desenvolver um projeto de iniciação científica no Laboratório de Inferência Causal em Epidemiologia (LINCE-USP) da FSP-USP, como parte da revisão sistemática abrangente relatada aqui. Esses estudantes receberam treinamento adicional em métodos de estudo e ferramentas para avaliação crítica, e se reuniram semanalmente com o supervisor (FADQ) para atualizações sobre tópicos em Epidemiologia e outras atividades de treinamento.

### **Metodologia da meta-pesquisa (revisão sistemática metodológica)**

A revisão sistemática abrangente, que foi registrada no PROSPERO (CRD42022360331)<sup>14</sup>, incluiu estudos que atenderam aos seguintes critérios de inclusão:

1. Ter avaliado pacientes diagnosticados com COVID-19 usando alguns dos medicamentos de interesse incluídos em uma revisão sistemática contínua publicada no *British Medical Journal*<sup>15</sup>, na época da busca com a última atualização em 06 de abril de 2021, e também medicamentos reposicionados incluídos no guia sugerido pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos [do inglês *National Institute of Health*]<sup>16</sup>: Anticoagulantes; Azitromicina; Canakinumabe; Cloroquina; Colchicina; Corticosteroides sistêmicos; Doxiciclina; Inibidores da enzima conversora de angiotensina; Bloqueadores do receptor tipo 1 de angiotensina II; Favipavir; Fluvoxamina; Hidroxicloroquina; Inibidores de BTK; Antagonista do receptor IL-6 (sarilumabe e tocilizumabe); Inibidor de JAK (baricitinibe, tofacitinibe e ruxolitinibe), Interferon beta, Interferon gama, Ivermectina, Nitazoxanida, Peginterferon lambda, Remdesivir, Fator estimulador de colônias de granulócitos humano recombinante, Ritonavir-lopinavir, Sulodexida, Umifenovir,

Vitaminas (APÊNDICE B); 2. Estudos incluindo algum tipo de desfecho clínico ou laboratorial de eficácia e/ou segurança, 3. Publicação em periódicos indexados e nos idiomas inglês, português ou espanhol, 4. Para o objetivo de mapeamento, os seguintes desenhos de estudo e/ou suas variações foram incluídos: Relato de caso, Série de casos, Estudo transversal, Estudo caso-controle, Coorte, Ensaio clínico randomizado (ECR) e Revisão sistemática (citação no título ou resumo “revisão sistemática”), 5. Para caracterização completa e avaliação de viés, apenas estudos comparativos com um grupo comparador foram incluídos, principalmente coortes e ECR.

Os critérios de exclusão foram estudos que avaliaram apenas intervenções preventivas para COVID-19, estudos que não avaliaram desfechos relacionados à COVID-19 (por exemplo, apenas desfechos clínicos relacionados ao câncer em pacientes oncológicos com COVID-19), publicações do tipo: estudos *in vitro* (por exemplo, com células), estudos em animais, opinião de especialistas, cartas (opinião), editoriais, *preprints*, e protocolos de estudo.

### **Fontes de informação**

As bases de dados MEDLINE (Via PubMed), EMBASE, Biblioteca Cochrane e Base de Dados Latino-americana Lilacs (via BVS) foram utilizadas na busca. Recuperamos estudos publicados até 10 de janeiro de 2022, período que incluiu estudos publicados durante a emergência sanitária da COVID-19 do início de 2020 até o final de 2021.

### **Estratégia de busca**

A busca foi desenhada para ser abrangente e identificar estudos que preenchessem os critérios de elegibilidade, de acordo com essa estratégia PICO. A estratégia de busca se encontra no APÊNDICE C.

### **Registros de estudos (Gerenciamento de dados e processo de seleção)**

Importamos todos os registros obtidos através da busca eletrônica para o software Mendeley para remover duplicatas. O arquivo foi exportado para Rayyan®. Pares de revisores trabalharam de forma independente para selecionar todos os artigos potenciais por meio da avaliação de títulos e resumos via Rayyan®. As discrepâncias foram resolvidas em reuniões de discussão com pesquisadores seniores ou consenso.

## **Extração e gerenciamento de dados**

Os estudos não comparativos foram mapeados para registrar suas características gerais (ex., desenho do estudo, características populacionais, desfechos de efetividade e/ou segurança e medicamento de interesse). Os estudos comparativos que atenderam aos critérios de elegibilidade tiveram os dados extraídos na íntegra, conforme detalhados a seguir.

Após a leitura do texto completo, excluímos outros estudos que não atendiam aos nossos critérios de elegibilidade e documentamos o motivo de exclusão. Todos os dados coletados nesta etapa foram obtidos por meio de um único formulário de Google Forms®, com diferentes sessões, de acordo com a elegibilidade e o desenho do estudo.

Para estudos comparativos, realizamos extração de dados por etapas. Inicialmente, foram extraídos dados de artigos que incluíam “randomized” ou “randomised” no título. Seguido da extração de estudos com o termo “cohort” no título e/ou resumo.

As características gerais extraídas foram: tipo de estudo, medicamentos avaliados, posologia, dados sobre diagnóstico de COVID-19 (por exemplo, PCR), contexto de inclusão do paciente (por exemplo, hospital, ambiente ambulatorial), gravidade do paciente, número de centros cadastrados, localização dos centros, centros únicos ou múltiplos, país dos pacientes inscritos, país de afiliação do primeiro autor, informações do processo amostral (por exemplo, aleatório, consecutivo), subpopulação estudada, registro de protocolo, informações sobre financiamento, conflito de interesses, dados abertos, dados do registro do protocolo do estudo (se disponível).

Os seguintes dados de desfechos foram extraídos: mortalidade, ventilação mecânica, desfecho composto: mortalidade mais ventilação mecânica e desfechos primários reportados pelo estudo. A partir deles, coletamos as informações quantitativas de acordo com suas características.

Para os desfechos binários, foram extraídos o número de eventos intervenção e grupo comparador, número de pacientes intervenção e grupo comparador, medidas relativas utilizadas e seus dados com intervalo de confiança, e tempo de seguimento. Para os desfechos contínuos, foram extraídos dados do tipo de medida utilizada, do número da medida de tendência central e dispersão (por exemplo, intervalo de confiança ou desvio padrão) para o grupo intervenção e comparador,

número de pacientes intervenção e grupo comparador, e tempo de seguimento.

## **Risco de viés em estudos individuais**

O risco de viés foi avaliado de acordo com cada tipo de estudo com o instrumento padrão definido pela literatura. Para estudos comparativos observacionais utilizou-se *Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I)<sup>17</sup> e para ECR foi utilizado *Risk of Bias* (RoB) 2.0<sup>18</sup>. Considerou-se o desfecho primário reportado pelo autor para a avaliação de cada estudo.

Dois revisores treinados, trabalhando de forma independente e em duplicata, avaliaram o risco de viés para cada estudo de acordo com os critérios definidos e as discordâncias foram resolvidas por discussão com um terceiro pesquisador.

## **Síntese dos dados**

Até o momento dessa publicação, a análise não foi concluída. Pretendemos mapear os artigos incluídos na revisão e apresentá-los por tipo de medicamento, desenho de estudo e ano de publicação.

Avaliamos o risco de viés nos estudos incluídos utilizando instrumentos validados na literatura. Com base nesses instrumentos, calcular-se-á a proporção de estudos com alto, moderado e baixo risco de viés por domínio. Estimaremos a concordância entre os avaliadores por meio do cálculo do coeficiente Kappa da classificação do viés. Um Kappa igual ou superior a 0,6 será considerado substancial. Também avaliaremos a estratégia de controle de confundimento em estudos observacionais e descreveremos se o condicionamento apropriado foi feito considerando as covariáveis sugeridas por um gráfico acíclico direcionado (do inglês *directed acyclic graph* (DAG)).

## **Resultados**

### **Programa de extensão universitária: estudos de avaliação crítica**

Um total de 171 estudantes de graduação da área da saúde de 19 diferentes unidades federativas brasileiras se inscreveram no curso online gratuito para promover a leitura crítica de artigos científicos. Todos esses foram registrados no sistema universitário para cursos de extensão na USP. A maioria dos participantes era residentes de São Paulo (n=86), seguida por Bahia (n=14), Minas Gerais (n=9), Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e Paraíba (n=8), Ceará e Distrito Federal (n=6), Pernambuco (n=5), Alagoas, Sergipe e Paraná (n=4),



Goiás (n=3), Piauí (n=2) e Amapá, Pará, Rio Grande do Norte, Santa Catarina e Tocantins (n=1)<sup>11</sup>.

Entre os participantes, vinte e quatro alunos de graduação com alto desempenho, de quatorze universidades diferentes, foram convidados a desenvolver um projeto de iniciação científica no LINCE-USP, e receberam treinamento adicional sobre métodos de estudo e ferramentas de avaliação crítica e colaboraram com a meta-pesquisa (Figura 1). Esses alunos lideraram vinte e três projetos de iniciação científica aninhados nesta revisão sistemática, cada um dos quais implicou no cumprimento de 480 horas, certificadas pela Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação da USP. O acompanhamento e monitoramento foram realizados com reuniões semanais de todo o grupo e reuniões individuais para revisão das informações coletadas.

Os projetos foram apresentados no Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da USP de 2022 e dois dos alunos foram convidados a apresentar seus resultados numa fase internacional do Simpósio. Todos os jovens pesquisadores enviaram um relatório com seus resultados que foram aprovados pelo comitê do Programa de Pesquisa da USP.

Como atividade integrativa adicional, organizamos um encontro científico no qual os alunos apresentaram tópicos inéditos sobre inferência causal. Estas apresentações foram gravadas e disponibilizados no YouTube.

### Resultados preliminares da meta-pesquisa

A busca identificou 15 983 publicações na MEDLINE,

15 648 na EMBASE, 2360 na Cochrane e 439 na Lilacs. As duplicatas foram removidas e 30 896 títulos e resumos foram revisados via Rayyan® por 12 pares de pesquisadores independentes (Figura 2). Após discussão com terceiro revisor ou consenso, 6246 artigos foram incluídos na próxima etapa da revisão: mapeamento da literatura que avalia medicamentos para tratamentos da COVID-19 e seleção de estudos comparativos para extração de dados sobre vieses e desfechos clínicos. Até o momento, a análise não foi concluída. No entanto, considerando nossa classificação preliminar, 146 artigos foram ensaios clínicos randomizados. Além disso, foram identificados 146 estudos de coorte entre artigos com o termo “coorte” no título ou resumo.

### Discussão

A pandemia de COVID-19 foi acompanhada por uma “infodemia”, uma pandemia de informação, através da Internet e das redes sociais<sup>19</sup>. Esse fenômeno associado às *fake News*, impactaram a comunicação em saúde pública e o controle da doença.

O conhecimento sobre a hierarquia das evidências, desenho do estudo, busca nas bases de dados e potenciais vieses é importante para a avaliação crítica da literatura<sup>21,5</sup>. Isso é a essência da MBE e da Saúde baseada em evidências (do inglês *Evidence-based Health Care* [EBHC]), na qual médicos e profissionais de saúde utilizam os melhores estudos científicos disponíveis na sua prática clínica, considerando as escolhas individuais do paciente.

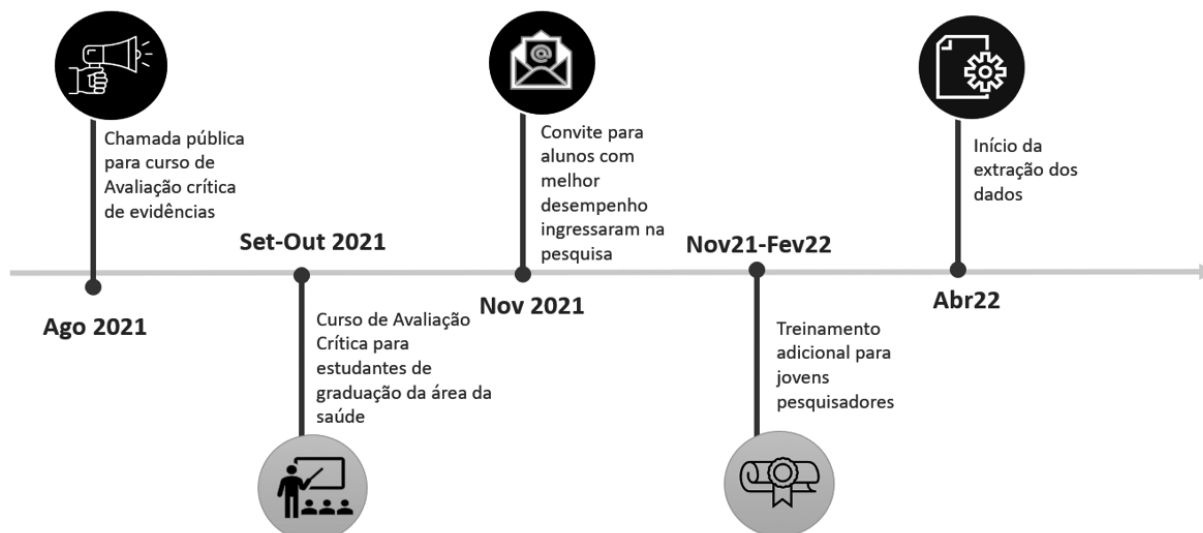


Figura 1. Linha do tempo das atividades do projeto.

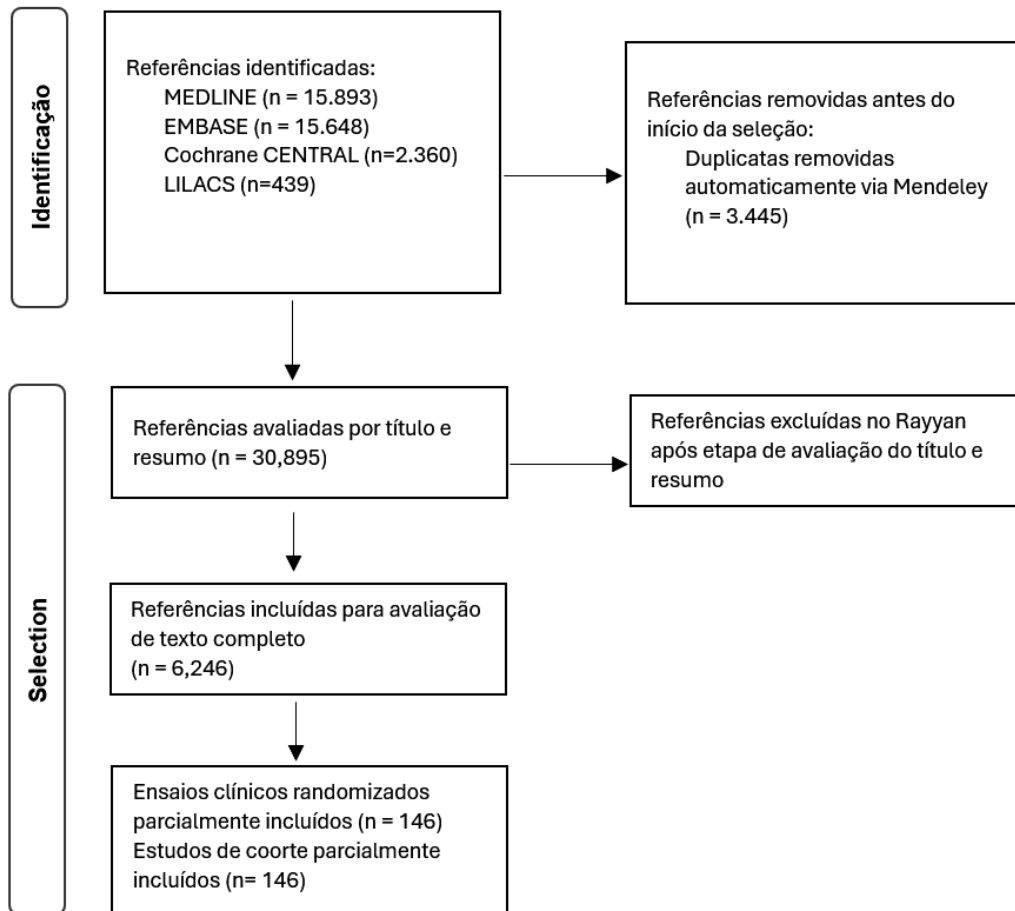


Figura 2. Fluxograma PRISMA de seleção dos estudos.

Durante a pandemia de COVID-19, o tema da MBE se manteve em destaque nas redes sociais e houve um volume significativo de artigos sobre intervenções para a COVID-19 (por exemplo, medicamentos, máscaras faciais, distanciamento social, etc). Ao somar o número de *preprints* e artigos publicados, surgiu uma grande preocupação com a qualidade desses manuscritos pois, mesmo quando disponibilizados em periódicos de alto fator de impacto, houve casos verificados de desvios significativos nos dados e conclusões<sup>22</sup>. Essa situação impactou a população leiga e ainda mais estudantes da área da saúde que tiveram o desafio de aprender, durante a pandemia, conceitos de MBE e escrita em inglês.

Fourtassi e colaboradores afirmaram que a crise de saúde global da COVID-19 proporcionou uma valiosa lição de MBE para que os alunos de graduação entendessem e integrassem o conhecimento<sup>23</sup>. Essa oportunidade de

ensinar os alunos durante a pandemia foi um diferencial do nosso curso online, que foi divulgado nas mídias sociais e contou com inscrições de alunos de diversos estados brasileiros. O curso focou nas fontes de erro em pesquisas realizadas em tempos de emergências sanitárias, onde é particularmente comum que as decisões médicas sejam guiadas por estudos observacionais. Isto está alinhado com um conceito denominado MBE PLUS, que afirma que os métodos tradicionais de fazer MBE baseados em evidências probabilísticas de ECR devem ser estendidos para incorporar outras formas de evidência, como mecanicista, que inclui uma ampla gama de desenhos de estudo para dar maior ênfase a outras fontes de informação, como a oferecida por estudos observacionais. Isto é muito útil quando é necessário tomar decisões rápidas para salvar vidas, como no caso da pandemia de COVID-19.

O Prof. Guyatt e cols, afirmaram em seu artigo histórico publicado sobre o ensino de MBE em 1992 que é necessário o desenvolvimento de novas habilidades para o médico, como pesquisa de literatura e avaliação crítica da mesma<sup>21</sup>. Nosso curso pretendeu reduzir essa lacuna através da formação de futuros profissionais de saúde do Brasil sobre vieses e métodos de estudos, e buscou desenvolver novas habilidades nos alunos. Diferente da maioria das publicações sobre o ensino de MBE, demos continuidade à formação com uma atividade de pesquisa relacionada à avaliação crítica da literatura que solidifica os conceitos. Isso também cria uma rede científica com diferentes instituições, promovendo o conceito de trabalho colaborativo, que é vital para alavancar capacidades e diminuir o desperdício de pesquisa.

O projeto de pesquisa descrito neste manuscrito, do qual os alunos participaram, incluiu uma revisão sistemática metodológica, meta-pesquisa, para mapear as evidências publicadas sobre o reposicionamento de estudos de medicamentos no tratamento da COVID-19. Isso fornecerá um mapeamento das publicações sobre a COVID-19 e da capacidade da sociedade científica de responder rapidamente a uma situação de pandemia.

Nossa revisão sistemática é a primeira que avalia exclusivamente medicamentos reposicionados e tem como objetivo quantificar vieses específicos relacionados a pesquisas efetividade comparativas publicadas até janeiro de 2022. Outras revisões sistemáticas foram publicadas avaliando de forma geral a eficácia/segurança de medicamentos reposicionados<sup>25-27</sup>. No entanto, o novo aspecto de nosso estudo está no enfoque da avaliação metodológica dos estudos e na inclusão do tempo total da pandemia (até janeiro de 2022).

Durante a pandemia de COVID-19, os profissionais de saúde tiveram que avaliar criticamente a literatura para tomada de decisão baseada em evidências. Especialmente no início da pandemia, a maioria dos estudos disponíveis eram observacionais e avaliavam medicamentos reposicionados, enquanto os ECR estavam sendo conduzidos. De acordo com nossos dados preliminares, menos de cinco por cento dos mais de seis mil eram estudos comparativos longitudinais (isto é, ECR ou estudos de coorte), e identificamos apenas 146 ECR. Isso sugere que a maioria das evidências foi baseada em estudos observacionais. Outra revisão sistemática descreveu desfechos de eficácia e segurança de medicamentos reposicionados para o tratamento de COVID-19<sup>26</sup>. Os autores avaliaram as evidências identificadas até abril de 2020, e ao final incluíram 16

estudos, dos quais 6 eram RCT e 10 observacionais<sup>26</sup>, em linha com os nossos resultados preliminares, os quais foram baseados em uma busca abrangente até janeiro de 2022, para mais de 24 medicamentos reposicionados.

O risco inerente de viés de estudos observacionais, em sua maioria baseados em dados do mundo real de registros eletrônicos de saúde, é tipicamente maior do que dos ECRs, e incluem aqueles relacionados à seleção, classificação incorreta e confundimento<sup>17</sup>.

Nosso trabalho não abrangeu todas as causas potenciais de desinformação que podem ocorrer em tempos de emergências sanitárias, focamos na validade interna. Outros vieses também foram observados em artigos sobre COVID-19, como o viés de *spin*, relacionado a uma interpretação distorcida dos resultados da pesquisa que pode estar relacionada a uma conclusão enganosa. Houve ocorrência de *spin* tanto em *preprints* quanto em estudos publicados sobre COVID-19<sup>20</sup>.

Outro exemplo é o viés de confirmação, que ocorre quando as informações são usadas para apoiar as ideias, crenças ou hipóteses de um indivíduo, e representa outro desafio em relação à avaliação de evidências em emergências sanitárias. Esse viés pode ocorrer na interpretação das pesquisas, especialmente quando há incerteza sobre um tema com várias questões de pesquisa ainda a serem respondidas, como durante o início da pandemia, com várias lacunas de conhecimento sobre a disseminação do vírus, características clínicas, tratamentos e prognóstico. Durante a pandemia de COVID-19, as redes sociais podem ter influenciado o viés de confirmação induzindo a polarização<sup>19</sup>.

## Conclusões

Com base na experiência relatada, consideramos as seguintes lições:

Durante a emergência sanitária, houve um volume expressivo de artigos sobre intervenções para a COVID-19. Essa pandemia de artigos dificulta que um profissional de saúde esteja atualizado em relação às evidências sobre alternativas terapêuticas.

Além disso, o fato de apenas um pequeno número de estudos ser experimental sugere que a maioria dos artigos pertinentes apresenta desafios para serem revisados criticamente e considerados na prática clínica.

Por outro lado, interpretamos o interesse de estudantes, de várias universidades e regiões do Brasil, como uma



necessidade generalizada de buscar e desenvolver habilidades em revisão crítica de artigos científicos. Nesse sentido, a experiência de integrar a atividade de extensão universitária com a pesquisa permite articular a comunidade com a geração de conhecimento. Além disso, espera-se que a capacitação oferecida contribua para o aprimoramento das habilidades para a tomada de decisões durante emergências de saúde pública e situações dinâmicas de geração de conhecimento.

Em conclusão, descrevemos um projeto inovador que incluiu uma atividade de extensão para a formação de estudantes de graduação e pesquisadores juniores, e a sua aplicação no mapeamento e caracterização da evidência sobre o reposicionamento de medicamentos para o tratamento da COVID-19. Consideramos que o projeto contribuirá para conhecer as características das pesquisas desenvolvidas em circunstâncias de pandemia, o que ajudaria a alertar os usuários da literatura biomédica sobre possíveis vieses. Finalmente, outros benefícios esperados são a promoção do relato adequado de pesquisas sobre estudos comparativos, o desenvolvimento de estudos com maior validade e a redução da desinformação em futuras emergências sanitárias.

#### **Contribuição dos autores**

FAQD e TBR contribuíram para a concepção e o planejamento do estudo, a redação do rascunho do manuscrito e sua última versão. FAQD, PCR e TBR contribuíram para a coordenação da coleta e análise de dados. TBR, PCR, DMP, ATSV, LRSM, GPP, JGCSL, RSA, GAA, EAB, TSE, RCO, ARTS, APD, LFM, JBM, JSF, PNM, PES, KKG, TPC, FADQ contribuíram na coleta de dados e na revisão crítica do rascunho do manuscrito. Todos os autores aprovaram a última versão do manuscrito.

#### **Agradecimentos**

Gostaríamos de agradecer a Giulia Davanço Cabrera, Kaique Augusto Marques de Campos, Nancy Maximo Santana, Pamela Bandeira dos Santos, Lícia Pereira da Silva Tuller e Tatiane Cristina Vasconcelos, por sua participação no curso e contribuições para a extração de dados.

#### **Considerações éticas**

Não se aplica – revisão sistemática.

#### **Conflito de interesse**

Os autores declaram não ter conflito de interesse.

#### **Financiamento**

Recursos próprios dos autores.

#### **Suporte técnico de IA**

Os autores informam que não utilizaram Inteligência Artificial, modelos de linguagem, aprendizado de máquina ou tecnologias similares para criar ou auxiliar na elaboração ou edição de qualquer conteúdo deste documento.

#### **Referencias**

1. Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of “alarming levels” of spread, severity, and inaction. *BMJ* [Internet]. 2020; 368: m1036.
2. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica*. 2020; 44: e40. doi: [10.26633/RPSP.2020.40](https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.40)
3. Rome BN, Avorn J. Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med*. 2020; 382(24): 2282-2284. doi: [10.1056/NEJMp2009457](https://doi.org/10.1056/NEJMp2009457)
4. Spiteri J. Media bias exposure and the incidence of COVID-19 in the USA. *BMJ Glob Health*. 2021; 6(9): e006798. doi: [10.1136/bmjgh-2021-006798](https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006798)
5. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996; 312(7023): 71-72. doi: [10.1136/bmj.312.7023.71](https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71)
6. Depallens MA, Guimarães JMM, Faria L, Cardoso AJC, Almeida-Filho N. Quaternary prevention, curricular reform and medical education. *Interface (Botucatu)*. 2020; 24: e190584. doi: [10.1590/Interface.190584](https://doi.org/10.1590/Interface.190584)
7. Gill PJ, Ali SM, Elsobky Y, Okechukwu RC, Ribeiro TB, Soares Dos Santos Junior AC, et al. Building capacity in evidence-based medicine in low-income and middle-income countries: problems and potential solutions. *BMJ Evid Based Med*. 2021; 26(3): 82-84. doi: [10.1136/bmjebm-2019-111272](https://doi.org/10.1136/bmjebm-2019-111272)
8. Wyer PC, Keitz S, Hatala R, Hayward R, Barratt A, Montori V, et al. Tips for learning and teaching evidence-based medicine: introduction to the series. *CMAJ*. 2004;171(4): 347-348. doi: [10.1503/cmaj.1031665](https://doi.org/10.1503/cmaj.1031665)

9. Chandran VP, Balakrishnan A, Rashid M, Khan S, Devi ES, Kulyadi GP, et al. Teaching and learning strategies of evidence based medicine: A meta-synthesis of learners and instructors perspective. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2023; 21: 101280. doi: [10.1016/j.cegh.2023.101280](https://doi.org/10.1016/j.cegh.2023.101280)
10. Huddart D, Hirniak J, Sethi R, Hayer G, Dibblin C, Meghna Rao B, et al. #MedStudentCovid: How social media is supporting students during COVID-19. *Med Educ*. 2020 Oct;54(10):951-952. doi: [10.1111/medu.14215](https://doi.org/10.1111/medu.14215). Epub 2020 Jun 29.
11. Idrovo AJ. Primeras lecciones de la pandemia de COVID-19 a la educación médica colombiana. *Salud UIS [Internet]*. 2020; 52(2): 87-88. <https://doi.org/10.18273/revsal.v52n2-2020002>
12. USP, Faculdade de Saúde Pública da. Primeiro Encontro de Pesquisadores em Formação do LINCE-USP - Manhã. Youtube Faculdade de Saúde Pública da USP. [Online] 2022. [Cited 2023 Sep 28] <https://www.youtube.com/watch?v=FASnuXmxFW4>
13. Faculdade de Saúde Pública da USP. Primeiro Encontro de Pesquisadores em Formação do LINCE-USP – Tarde [Internet]. Youtube. 28 Sep 2023. [https://www.youtube.com/watch?v=\\_tEQ1V8EIsq](https://www.youtube.com/watch?v=_tEQ1V8EIsq)
14. Ribeiro T, Diaz Quijano F, Ramirez P, Pelissari D. Sources of error in comparative drug studies treating Covid-19, a systematic review of methods. *PROSPERO [Online]*. 2022 [Cited 2023 Sep 28]; CRD42022360331. Available at: [https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.php?RecordID=360331](https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=360331).
15. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Zeraatkar D, Kum E, Qasim A, Martinez JPD, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2980. doi: [10.1136/bmj.m2980](https://doi.org/10.1136/bmj.m2980). Update in: *BMJ*. 2020 Sep 11;370:m3536. Update in: *BMJ*. 2020 Dec 17;371:m4852. Update in: *BMJ*. 2021 Mar 31;372:n858. Erratum in: *BMJ*. 2021 Apr 13;373:n967.
16. USA, National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health; 2020 Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
17. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016; 355: i4919. doi: [10.1136/bmj.i4919](https://doi.org/10.1136/bmj.i4919)
18. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019; 366: l4898. doi: [10.1136/bmj.l4898](https://doi.org/10.1136/bmj.l4898)
19. Modgil S, Singh RK, Gupta S, Dennehy D. A Confirmation Bias View on Social Media Induced Polarisation During Covid-19. *Inf Syst Front*. 2021; 1-25. doi: [10.1007/s10796-021-10222-9](https://doi.org/10.1007/s10796-021-10222-9)
20. Bero L, Lawrence R, Leslie L, Chiu K, McDonald S, Page MJ, et al. Cross-sectional study of preprints and final journal publications from COVID-19 studies: Discrepancies in results reporting and spin in interpretation. *BMJ Open*. 2021;11(7): e051821. doi: [10.1136/bmjopen-2021-051821](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051821)
21. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992; 268(17): 2420-2425. doi: [10.1001/jama.1992.03490170092032](https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490170092032)
22. 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](https://doi.org/10.1186/s12874-020-01190-w)
23. Fourtassi M, Hjiej G, Touissi Y, Hajjioui A, Abda N. How has the COVID-19 pandemic improved evidence-based-medicine awareness among undergraduate medical students? *Med Educ Online*. 2020; 25(1): 1787123. doi: [10.1080/10872981.2020.1787123](https://doi.org/10.1080/10872981.2020.1787123)
24. Greenhalgh T, Fisman D, Cane DJ, Oliver M, Macintyre CR. Adapt or die: how the pandemic made the shift from EBM to EBM+ more urgent. *BMJ Evid Based Med*. 2022; 27(5): 253–260. doi: [10.1136/bmjebm-2022-111952](https://doi.org/10.1136/bmjebm-2022-111952)
25. Augustin Y, Staines HM, Velavan TP, Kamarulzaman A, Kremsner PG, Krishna S. Drug repurposing for COVID-19: current evidence from randomized controlled adaptive platform trials and living systematic reviews. *Br Med Bull*. 2023; 147(1): 31-49. doi: [10.1093/bmb/ldac037](https://doi.org/10.1093/bmb/ldac037)
26. Kotecha P, Light A, Checucci E, Amparore D, Fiori C, Porpiglia F, et al. Repurposing of drugs for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Panminerva Med*. 2022; 64(1): 96-114. doi: [10.23736/S0031-0808.20.04024-0](https://doi.org/10.23736/S0031-0808.20.04024-0)
27. Krishnamurthy N, Grimshaw AA, Axson SA, Choe SH, Miller JE. Drug repurposing: a systematic review on root causes, barriers and facilitators. *BMC Health Serv Res*. 2022; 22(1): 970. doi: [10.1186/s12913-022-08272-z](https://doi.org/10.1186/s12913-022-08272-z)