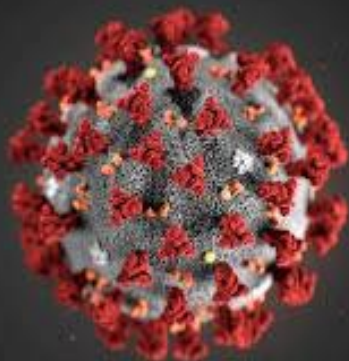


Audiencia Publica
Tratamento
Precoce Covid 19



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto



Profa. Dra Lilia Nigro Maia

Professora Adjunta Cardiologia FAMERP

Professora Metodologia Científica Pós Graduação

Diretora do Centro de Pesquisa

Doutora Cardiologia USP / SP

Fellow Sociedade Europeia Cardiologia

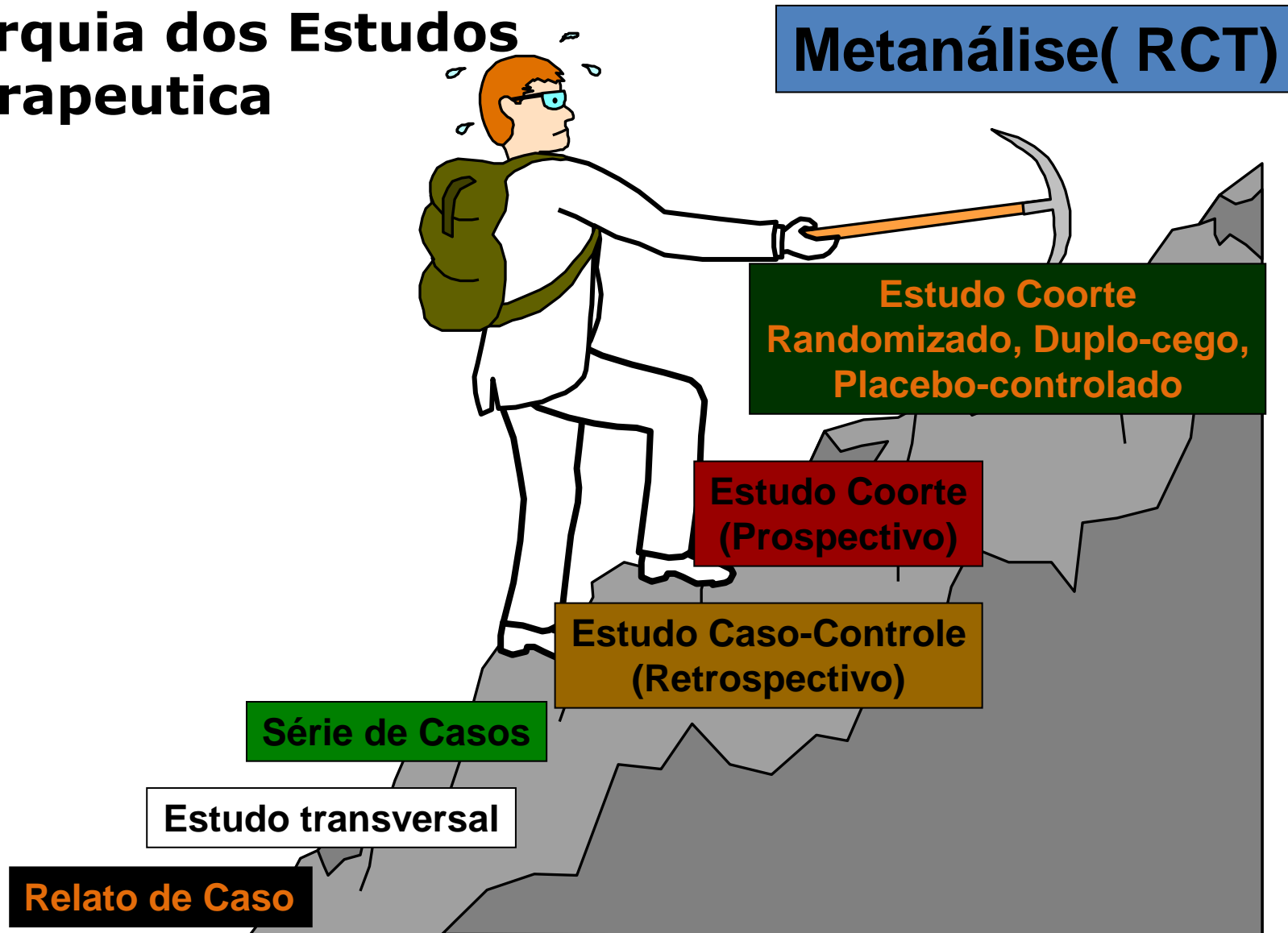
Diretora Sociedade Paulista Cardiologia (SOCESP)

Processo de Decisão Terapêutica

Evolução



Hierarquia dos Estudos de Terapeutica

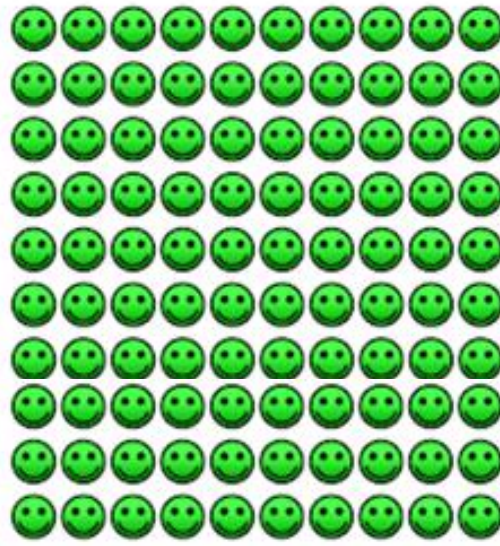


2020: Pandemia COVID-19

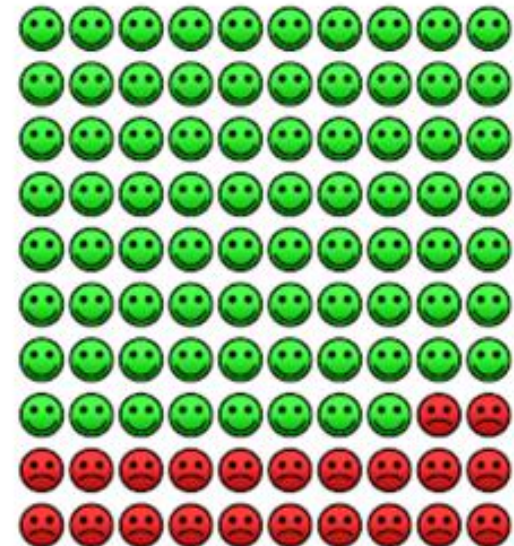


História Natural da COVID-19

INICIO DA DOENÇA



15 dias após



Key



20% hospitalizados
< 5% morrem



COORTE PROSPECTIVO

HISTÓRICO

RETROSPECTIVO

COORTE RETROSPECTIVO

CONTEMPORÂNEO

PROSPECTIVO

OBSERVACIONAL

LONGITUDINAL

TRANSVERSAL

EXPERIMENTAL

CASO-CONTROLE

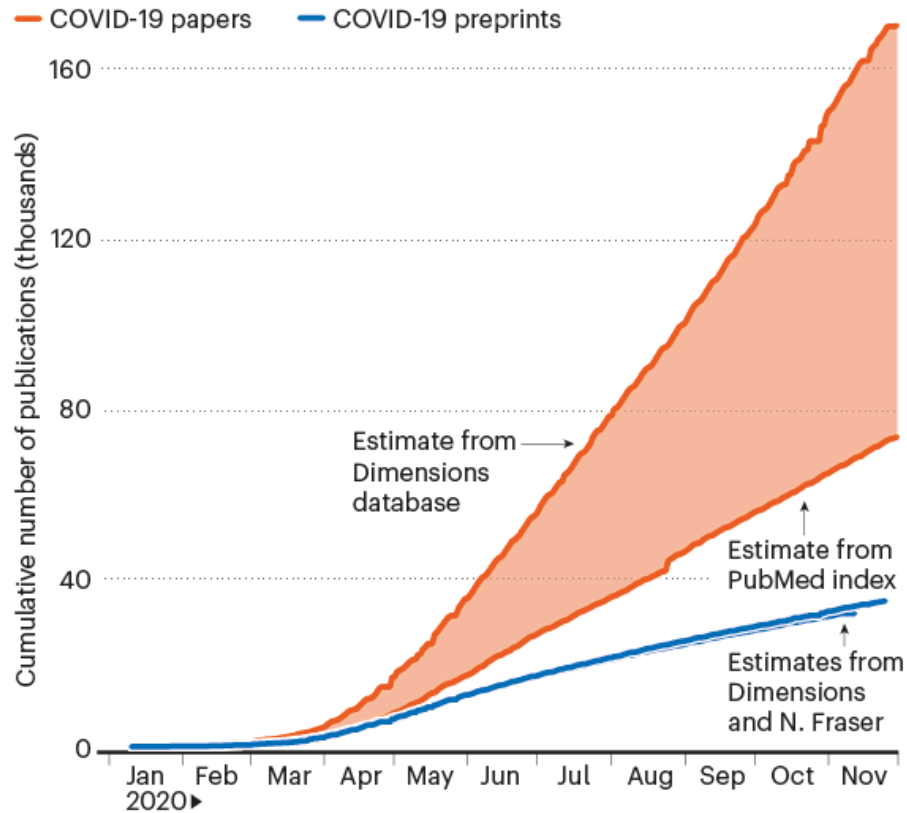
META-ANÁLISE

COORTE

Pandemia COVID-19

CORONAVIRUS CASCADE

One estimate suggests that more than 200,000 coronavirus-related journal articles and preprints had been published by early December.



*Estimates differ depending on search terms, database coverage, and definitions of what counts as a scientific article; some preprints were posted on multiple sites online.



90% das publicações são de baixa qualidade ou sem aplicação clínica imediata

AVALIAÇÃO CRÍTICA DA LITERATURA



Ferramenta:

Medicina Baseada em Evidências

PRINCÍPIOS FUNDAMENTAIS DE MBE

Validade: podemos confiar na informação ?



Aplicabilidade: como utilizar esta informação ?



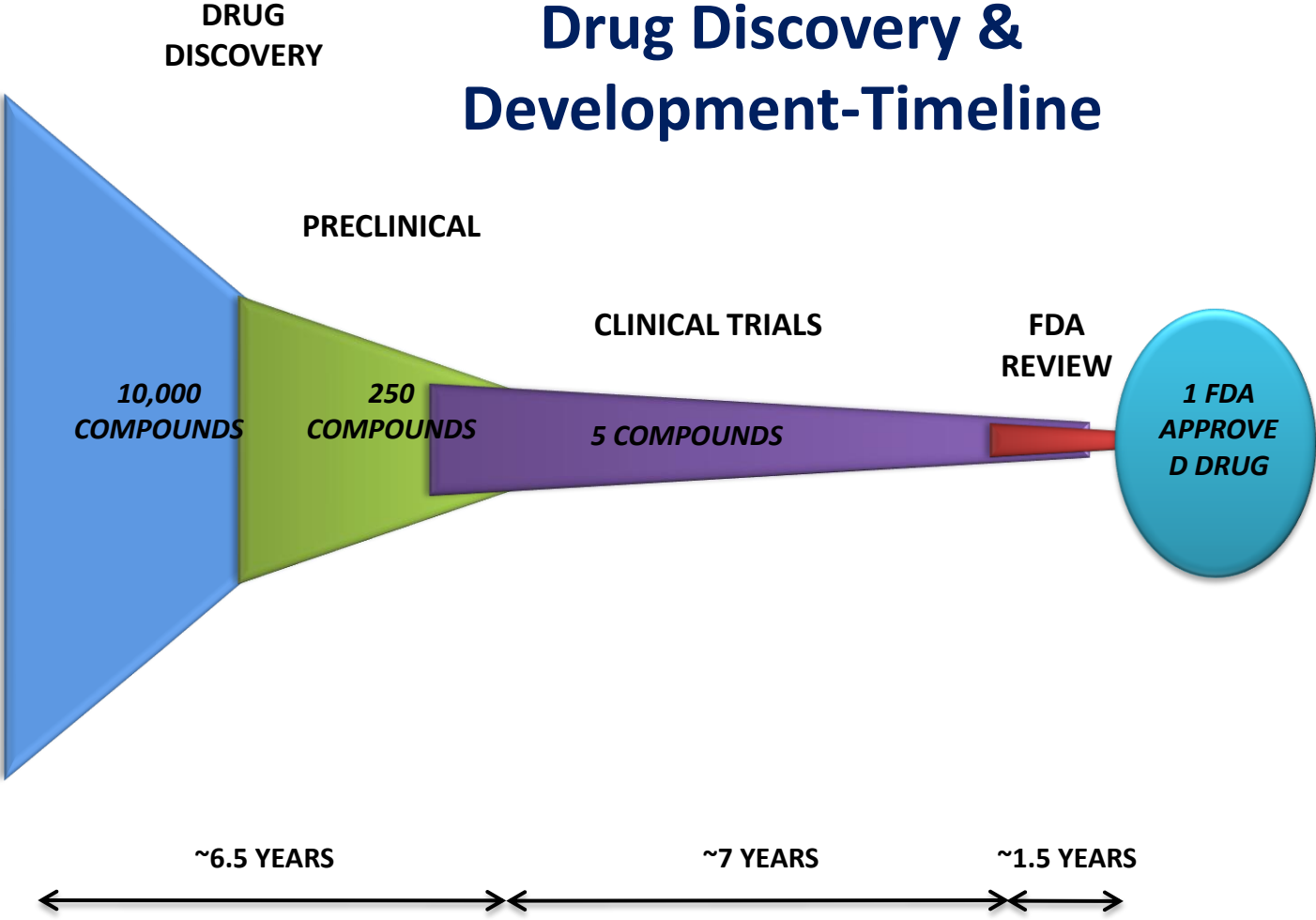
Importância: esta informação proporcionará uma diferença importante ?

COVID-19: Estudos In Vitro

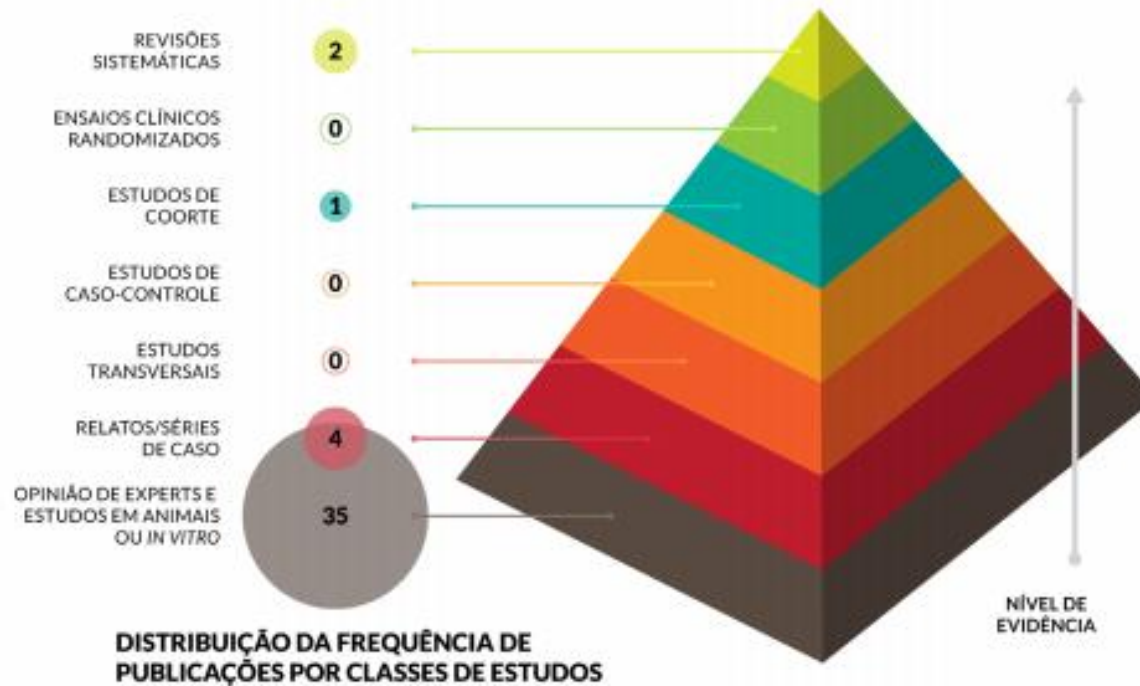
- Diversos estudos demonstraram que alguns fármacos usados em outras doenças são capazes de inibir a replicação viral do SARS-CoV-2, agente etiológico do COVID-19.
- Esses estudos foram feitos em laboratório em culturas de células genéricas do tipo *Vero*, obtidas a partir do rim de macacos).
- Os mais estudados foram a cloroquina, hidrocloroquina e ivermectina.
- No passado, esses mesmos agentes mostraram inibir, *in vitro*, a replicação dos vírus da raiva, da poliomielite, das hepatites A e C, influenza A e B, Chikungunya, dengue, zika, Ebola (HIV), entre outras doenças.
- Em animais e em seres humanos esse efeito não ocorreu por varias razoes:
 - Células respiratórias humanas são mais complexas: receptores
 - Dose necessária para o efeito anti viral precisa ser segura e seletiva

- Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Ranst M Van. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323(1):264-268. doi:10.1016/j.bbrc.2004.08.085.
2. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3). doi:10.1038/s41422-020-0282-0.
3. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, Li Y, Hu Z, Zhong W, Wang M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6(1):1-4. doi:10.1038/s41421-020-0156-0.
4. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150618/?from_term=chloroquine+and+coronavirus&from_pos=9. Accessed March 20, 2020.
5. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. March 2020. doi:10.1093/cid/ciaa237.
6. Hydroxychloroquine in the treatment and prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in non-human primates. May 2020. doi:10.21203/RS.3.RS-27223/V1.
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Mü MA, Drosten C, Pö S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
8. Dowall SD, Bosworth A, Watson R, Bewley K, Taylor I, Rayner E, Hunter L, Pearson G, Easterbrook L, Pitman J, Hewson R, Carroll MW. Chloroquine inhibited ebola virus replication in vitro but failed to protect against infection and disease in the in vivo guinea pig model. *J Gen Virol*. 2015;96(12):3484-3492. doi:10.1099/jgv.0.000309.
9. Porotto M, Orefice G, Yokoyama CC, Mungall BA, Realubir R, Sganga ML, Aljofan M, Whitt M, Glickman F, Moscona A. Simulating Henipavirus Multicycle Replication in a Screening Assay Leads to Identification of a Promising Candidate for Therapy. *J Virol*. 2009;83(10):5148-5155. doi:10.1128/jvi.00164-09.
10. Shibata M, Aoki H, Tsurumi T, Sugiura Y, Nishiyama Y, Suzuki S, Maeno K. Mechanism of uncoating of influenza B virus in MDCK cells: Action of chloroquine. *J Gen Virol*. 1983;64(5):1149-1156. doi:10.1099/0022-1317-64-5-1149.
11. Miller DK, Lenard J. Antihistaminics, local anesthetics, and other amines as antiviral agents. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(6):3605-3609. doi:10.1073/pnas.78.6.3605.
12. Mizui T, Yamashina S, Tanida I, Takei Y, Ueno T, Sakamoto N, Ikejima K, Kitamura T, Enomoto N, Sakai T, Kominami E, Watanabe S. Inhibition of hepatitis C virus replication by chloroquine targeting virus-associated autophagy. *J Gastroenterol*. 2010;45(2):195-203. doi:10.1007/s00535-009-0132-9.
13. Bishop NE. Examination of potential inhibitors of hepatitis A virus uncoating. *Intervirology*. 1998;41(6):261-271. doi:10.1159/000024948.

Drug Discovery & Development-Timeline



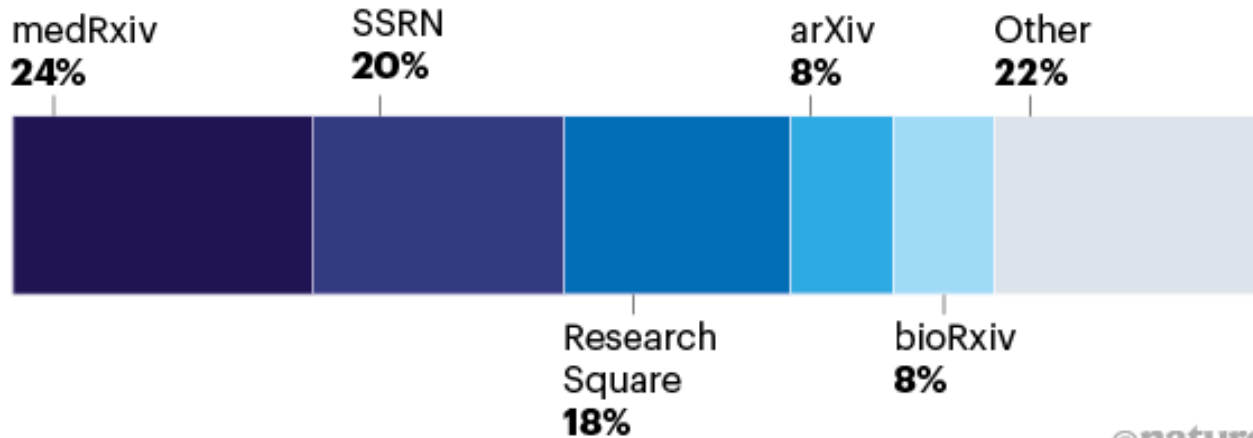
Pandemia COVID-19



COVID-19: estudios clinicos Preprints

CORONAVIRUS PREPRINTS

More than half of preprints appeared on medRxiv, SSRN or Research Square.



©nature

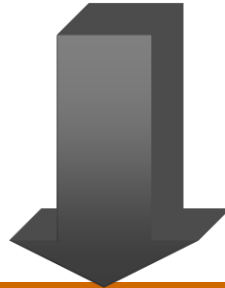
Source: Dimensions

Critérios de avaliação dos estudos clínicos submetidos a peer review

Validade: podemos confiar na informação ?



Aplicabilidade: como utilizar esta informação ?



Importância: esta informação proporcionará uma diferença importante ?

Critérios mais relevantes para avaliação dos estudos clínicos submetidos a peer review

- 1) Há um grupo controle COMPARAVEL ao grupo intervenção?
- 2) O estudo foi RANDOMIZADO ?
- 3) Os grupos receberam tratamento similar?
- 4) TODOS os participantes foram contados no resultado final ?
- 5) Os dados foram confirmados em outros estudos?

Hidrocloroquina- estudios randomizados PRECOCES

A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19 ***David R. Boulware - N Engl J Med 2020; 383:517-525***

Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 :A Randomized Trial

Caleb P. Skipper, MD Annals of Internal Medicine

<https://doi.org/10.7326/M20-4207>

Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults With Mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial

Oriol Mitjà , Clinical Infectious

Diseases, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1009>

Esses estudos preenchem os critérios mais importantes de confiabilidade ?

- 1) Há um grupo controle COMPARAVEL ao grupo intervenção? **SIM**
- 2) O estudo foi RANDOMIZADO ? **SIM**
- 3) Os grupos receberam tratamento similar? **SIM**
- 4) TODOS os participantes foram contados no resultado final ? **SIM**
- 5) Os dados foram confirmados em outros estudos? **SIM**

Hidrocloroquina- estudos randomizados PRECOCES

A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19 **David R. Boulware** - *N Engl J Med* 2020; 383:517-525

Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 :A Randomized Trial

Caleb P. Skipper, MD *Annals of Internal Medicine*

<https://doi.org/10.7326/M20-4207>

Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults With Mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial

Oriol Mitjà, *Clinical Infectious*

Diseases, <https://doi.org/10.1093/ciaa1009>



NENHUM DELES DEMONSTROU BENEFICIO DO USO DA HCQ

IVERMECTINA NA COVID-19

Abril de 2020: estudo australiano in vitro publicado por Caly e cols mostrou que a ivermectina inibiu a replicação do SARS-CoV-2 em concentrações micromolares.

Desde então, surgiram muitos estudos sugerindo a eficácia potencial da ivermectina contra COVID-19.

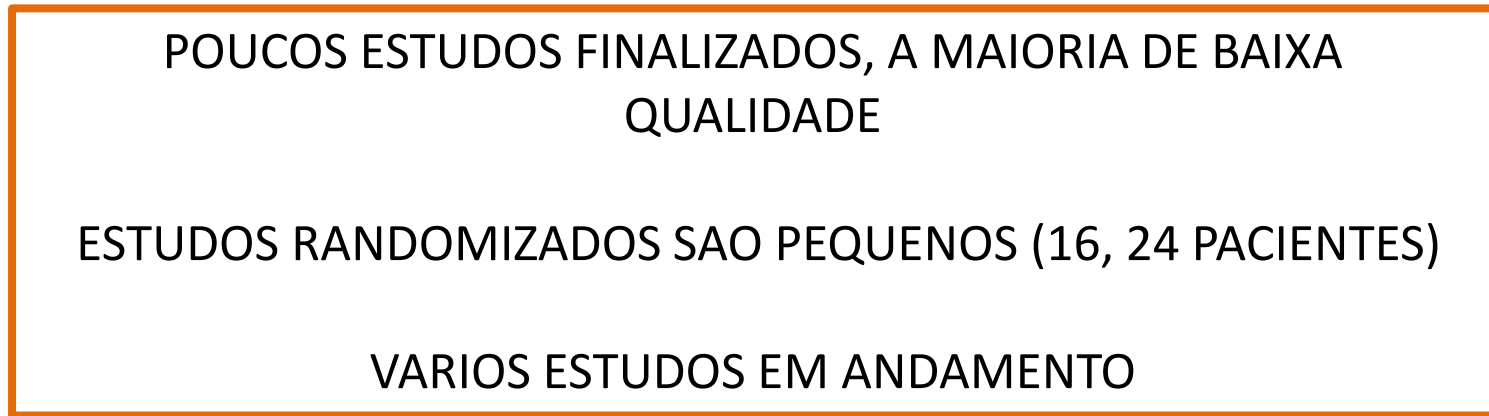
Entretanto, a grande maioria desses estudos são ensaios observacionais, séries de casos e análises ecológicas.

Até o momento, existem poucos estudos clínicos randomizados controlados rigorosamente conduzidos.

Referências dos estudos citados sobre ivermectina:

- Mastrangelo E, Pezzullo M, De Burghgraeve T, Kaptein S, Pastorino B, Dallmeier K, et al. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(8):1884-94. doi: 10.1093/jac/dks147.
- Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J.* 2012;443(3):851-6. doi: 10.1042/BJ20120150.
- Tay MY, Fraser JE, Chan WK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Res.* 2013;99(3):301-6. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.06.002.
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787.
- Schmith VD, Zhou J (Jessie), Lohmer LRL. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108:762–5. doi:10.1002/cpt.1889.
- Formiga FR, Leblanc R, De Souza Rebouças J, Farias LP, De Oliveira RN, Pena L. Ivermectin: an award-winning drug with expected antiviral activity against COVID-19. *J Control Release.* 2020. doi:10.1016/j.jconrel.2020.10.009.

IVERMECTINA- estudos randomizados com resultados disponiveis



BAIXA PLAUSIBILIDADE BIOLOGICA

O Tratamento Precoce é uma unanimidade entre a comunidade médica para combater toda e qualquer doença. Como as demais patologias, o combate ao Covid-19 também necessita de tratamento rápido, em especial pelo perfil da doença, que se agrava depois do 5º dia de infecção. Devido às últimas publicações científicas publicadas em diversos países e o apoio de mais de 10 mil médicos em todo o Brasil, é urgente reavaliar os protocolos de tratamento contra o Covid-19 no início da contaminação. O CRM-Conselho Federal de Medicina, no seu Parecer 4/2020, afirma: "Considerando que o princípio que deve obrigatoriamente nortear o tratamento do paciente portador da COVID-19 deve se basear na autonomia do médico e na valorização da relação médico-paciente, sendo esta a mais próxima possível, com o objetivo de oferecer ao doente o melhor tratamento médico disponível."

Para os médicos que defendem o tratamento precoce, os pacientes acolhidos desde os primeiros sintomas têm a evolução da doença acompanhada sistematicamente, sendo cada uma de suas fases tratada o mais precocemente possível, obtendo-se, dessa forma, melhores resultados. Ou seja, faz-se necessário atacar o vírus já na fase inicial da doença, usando remédios simples e baratos, com drogas antivirais, antiistamínicas, antiinflamatórias, antiparasitários e anticoagulantes, sempre acompanhado do médico e preservando a relação médico-paciente. É importante ressaltar que "na vida real" o tratamento precoce já ocorre em diversos países e vários estados brasileiros com grande eficácia.

Para que possamos discutir esse assunto com responsabilidade social, a luz da ciência (mais de 117 trabalhos científicos publicados), sugerimos nomes de expressão nacional, profissionais renomados e que têm compromisso com a vida.

Com esse intuito, nasce o grupo dos autores, para à



“ANTIVIRAIS, ANTIHISTAMINICAS, ANTIINFLAMATORIAS, ANTIPARASITÁRIAS E ANTICOAGULANTES”

ANTIVIRAL: único aprovado pela ANVISA é o remdesevir, estritamente para USO HOSPITALAR de pacientes com pneumonia.

ANTIHISTAMINICO: só existem estudos “in vitro” com esses fármacos no COVID

ANTIINFLAMATORIAS: anticorpo monoclonal eculizumab e tocilizumab e dexametazona são aprovados *estritamente para USO HOSPITALAR*

ANTIPARASITARIAS: não há nenhum antiparasitario ou vermifugo aprovado pela ANVISA para ser utilizado nos pacientes com Covid-19

ANTICOAGULANTES : não há indicação para o uso de anticoagulantes na fase precoce do COVID-19 – Medicamento com baixo perfil de segurança, efeitos colaterais graves

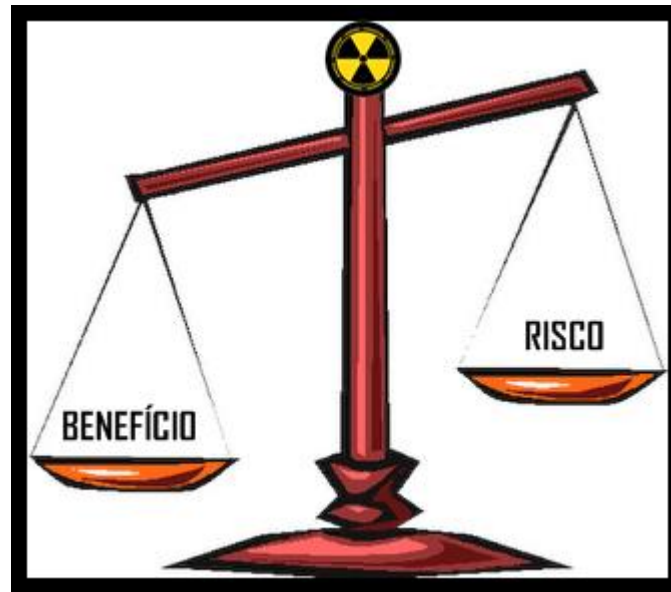
OS RISCOS DO KIT COVID mesmo para os remédios aprovados para uso na doença



- uso de corticoides pode aumentar a replicação viral
- Não tem indicação de antiinflamatórios e anticoagulantes enquanto não houver INFLAMAÇÃO
- não há indicação de antibióticos (azitromicina) que pode induzir a resistência bacteriana

OS RISCOS DO KIT COVID

PACIENTES DE BAIXO RISCO + FARMACOS DE EFICACIA NÃO COMPROVADA +
USO OFF LABEL + USO GENERALIZADO + INTERAÇÕES INDESEJADAS
ENTRE MÚLTIPLOS FÁRMACOS DESNECESSÁRIOS + INDUÇÃO A
AUTO MEDICAÇÃO





HOSPITAL DE BASE

P →
ESTACIONAMENTO
MIOBANK