



Tratamento Precoce para Covid-19

Francisco Cardoso

Médico infectologista e assistente do Instituto de Infectologia
Emílio Ribas – IIER/SES-SP

WEBINAR – MINISTÉRIO PÚBLICO DO ESTADO DE SÃO PAULO – 21/07/2020

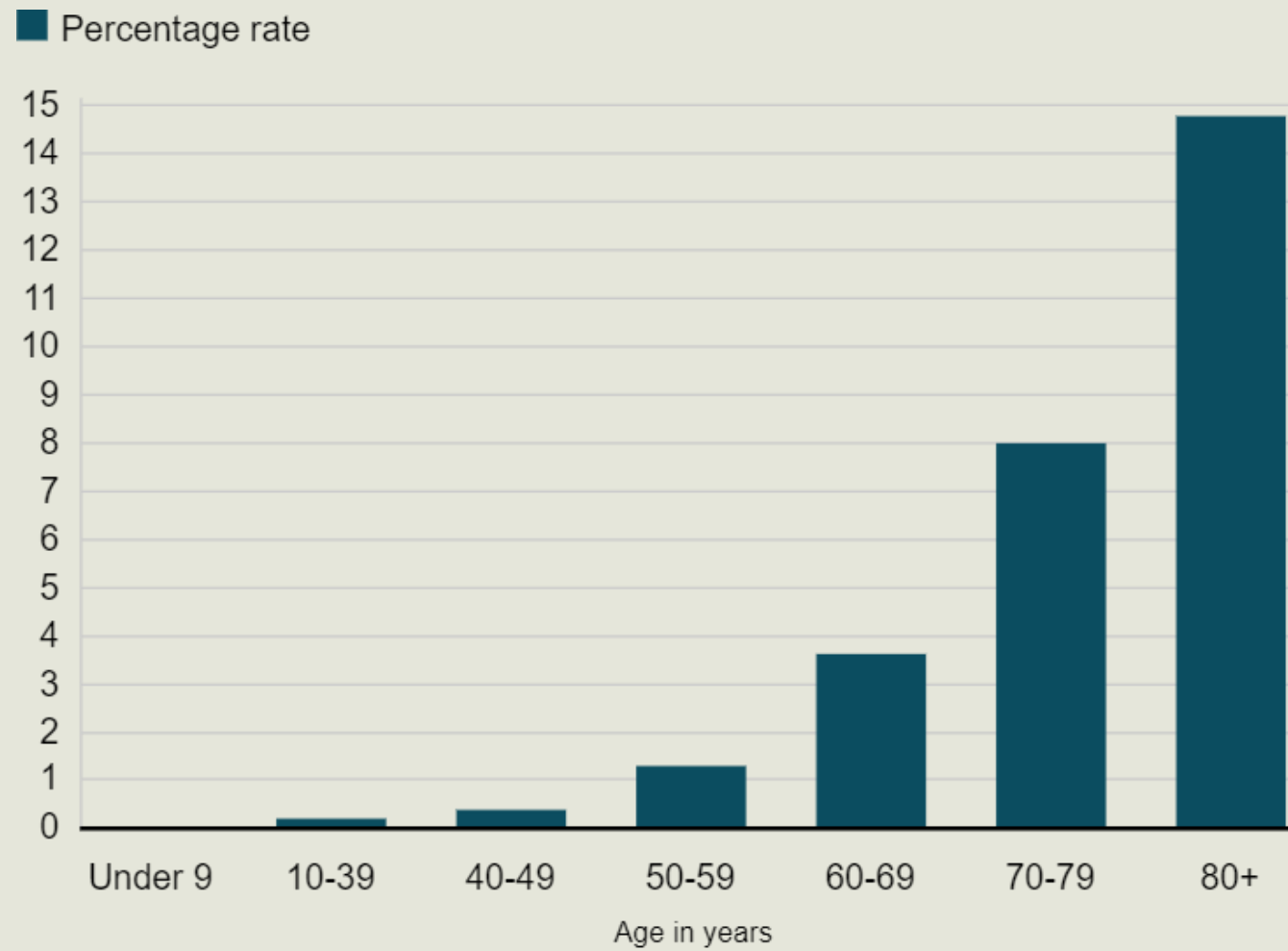
TÓPICOS DA APRESENTAÇÃO

- Origem do conceito do tratamento precoce;
- Embasamento científico atual;
- Equidade x Ciência;
- Impacto onde tem sido aplicada;
- Off label x Tratamento experimental;

ORIGEM DO CONCEITO DO TRATAMENTO PRECOCE

- No último trimestre de 2019 – SARSCov2 – Wuhan (China);
- SRAG – Alta transmissibilidade (Ro entre 2,5 a 7) – Via respiratória;
- Conduta inicial: expectante, hospital e tratamento apenas aos mais graves.
- *29/12/19 – Código Genético identificado, notificação OMS 30/12/19;*
- *05/01/20 – 1º comunicado OMS (44 casos Wuhan);*
- *30/01/20 – OMS declara emergência mundial;*
- *03/02/20 – Brasil declara ESPIN;*
- *26/02/20 – Primeiro caso confirmado no Brasil – São Paulo/SP;*
- *11/03/20 – OMS declara Pandemia (126.235 casos no mundo);*
- *21/07/20 – 14.857.476 casos, 613.340 mortes (80.251 no Brasil).*
- 18/02/20 – CCDC (China) publica principal estudo epidemiológico - 72.314 casos
- 22/04/20 – JAMA – DOI: 10.1001/jama.2020.6775 (Estudo NYC) – Fatores de Risco.
- ALTA MORBIMORTALIDADE NOS GRUPOS DE RISCO.
- Exemplo Italiano – decisão ética de não internar idosos em UTI

CCDC - Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020 - <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>



JAMA –Presenting Characteristics, comorbidities and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area - Richardson, S. et al. Doi.10.1001/jama.2020.6775

- Fatores de Risco:
 - Hipertensão Arterial Sistêmica
 - Obesidade (IMC > 30) – principal isoladamente.
 - Diabetes
 - Doença Arterial Coronariana
 - Insuficiência Cardíaca Congestiva
 - Doença Respiratória Crônica (DPOC/Asma)
 - Doença Renal Crônica
 - Idade > 63 anos.
- **Alta mortalidade dos pacientes que foram à UTI (88% dos VM).**

ORIGEM DO CONCEITO DO TRATAMENTO PRECOCE

- A estratégia de manter as pessoas em casa e tratar apenas os sintomáticos não estava sendo efetiva.
- UTIs lotadas com elevada taxa de mortalidade e falta de vagas para novos casos marcaram locais onde houve grande pico epidêmico.
- Começou-se a elaborar a hipótese de se tentar uma abordagem precoce nos casos pré-hospitalares como forma de combater a COVID e diminuir a evolução para casos graves.
- O uso das drogas hidroxicloroquina/cloroquina tem origem em estudos chineses sobre a sua ação na COVID, mas possuem uma base teórica solidificada na fisiologia e farmacologia (ação viral da cloroquina – efeito ácido/base), possui estudos da época da SARS e por isso foi testado pelos chineses, com resultados promissores.
- O uso da azitromicina como medicação associada foi iniciado em março na França.

EMBASAMENTO CIENTÍFICO ATUAL

- **61 estudos (37 revisados) sobre uso da hidroxiclороquina/cloroquina sozinha ou com azitromicina ou outros componentes na profilaxia pré-exposição, profilaxia pós-exposição, tratamento precoce e tratamento tardio da COVID-19.**
 - **9 estudos sobre profilaxia pré-exposição, sendo 7 com resultados favoráveis e 2 inconclusivos.**
 - **3 estudos sobre profilaxia pós-exposição, sendo 3 com resultados favoráveis (incluindo Boulware et al. pois este adulterou a análise estatística).**
 - **15 estudos sobre tratamento precoce, sendo 2 metanálises e 13 favoráveis.**
 - **43 estudos avaliaram tratamento tardio, 2 metas favoráveis, 1 pouca favorável, 1 não favorável, 15 estudos negativos, 3 inconclusivos, 21 favoráveis.**

EMBASAMENTO CIENTÍFICO ATUAL

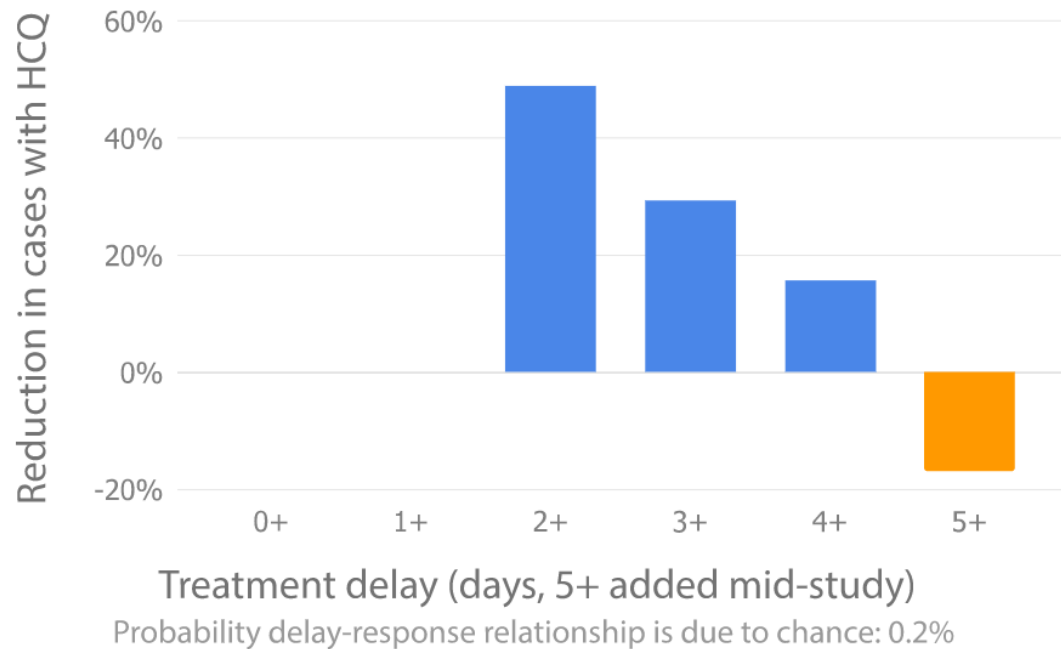
- *Chen et al., medRxiv, doi:10.1101/2020.06.19.20136093 (Prospectivo)*
- *Lagier et al., Travel Med. Infect. Dis. 101791, Jun 25, 2020, doi:10.1016/j.tmaid.2020.101791 (Retrospectivo 3737 casos)*
- *Guérin et al., Asian J. Medicine and Health, July 15, 2020, doi:10.9734/ajmah/2020/v18i730224*
- *Risch, American Journal of Epidemiology, kwaa093, 27 May 2020, doi:10.1093/aje/kwaa093 (Peer Reviewed) (Metanálise, incluindo 2 ensaios clínicos controlados).*
- *Million et al., Travel Med Infect Dis., 2020 May 5, doi:10.1016/j.tmaid.2020.101738 (Peer Reviewed) (Retrospectivo, 1061 casos)*

EMBASAMENTO CIENTÍFICO ATUAL

- META = Raoult et al. Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID-19: Results of an Open-Label Non-Randomized Clinical Trial. 105.040 casos de 9 países.
- *Guérin et al., Asian J. Medicine and Health, July 15, 2020, doi:10.9734/ajmah/2020/v18i730224 (Retrospectivo)*
- *Arshad et al., Int. J. Infect. Dis., July 1 2020, doi:10.1016/j.ijid.2020.06.099 (Retrospectivo)*
- *Meo et al., Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2020, 24 (8), 4539-4547, doi:10.26355/eurrev_202004_21038 (Peer Reviewed) (Metanálise 9 artigos)*
- *Gautret et al., Int. J. of Antimicrobial Agents, 17 March 2020, doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949 (P. Reviewed) (EC não-randomizado)*

EMBASAMENTO CIENTÍFICO ATUAL

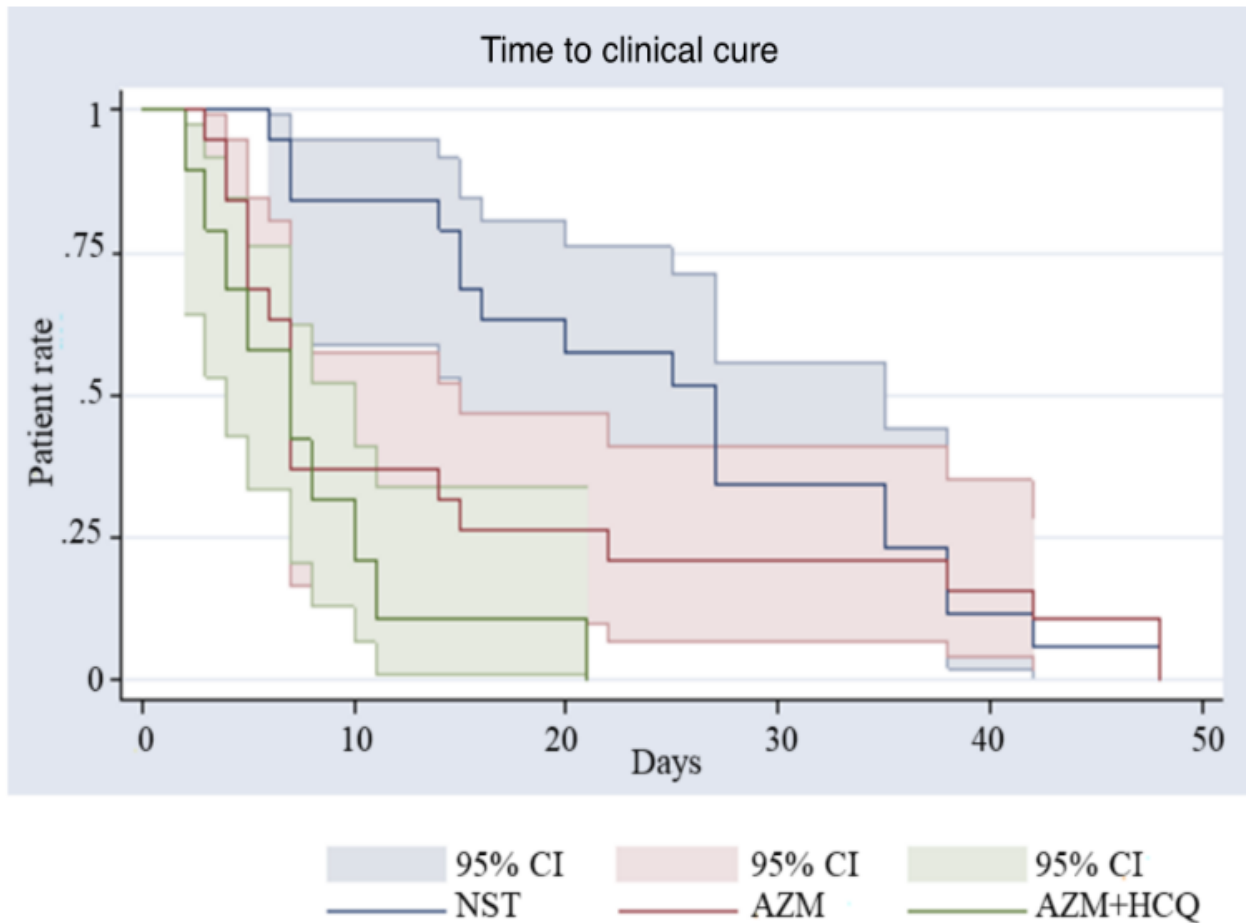
COVID-19 Treatment Analysis
Boulware et al. Comments



COVID-19 cases are reduced by [49%, 29%, 16%] respectively when taken within ~[70, 94, 118] hours of exposure (including shipping delay). The treatment delay-response relationship is significant at $p=0.002$. The data is consistent with earlier treatment being even more effective.

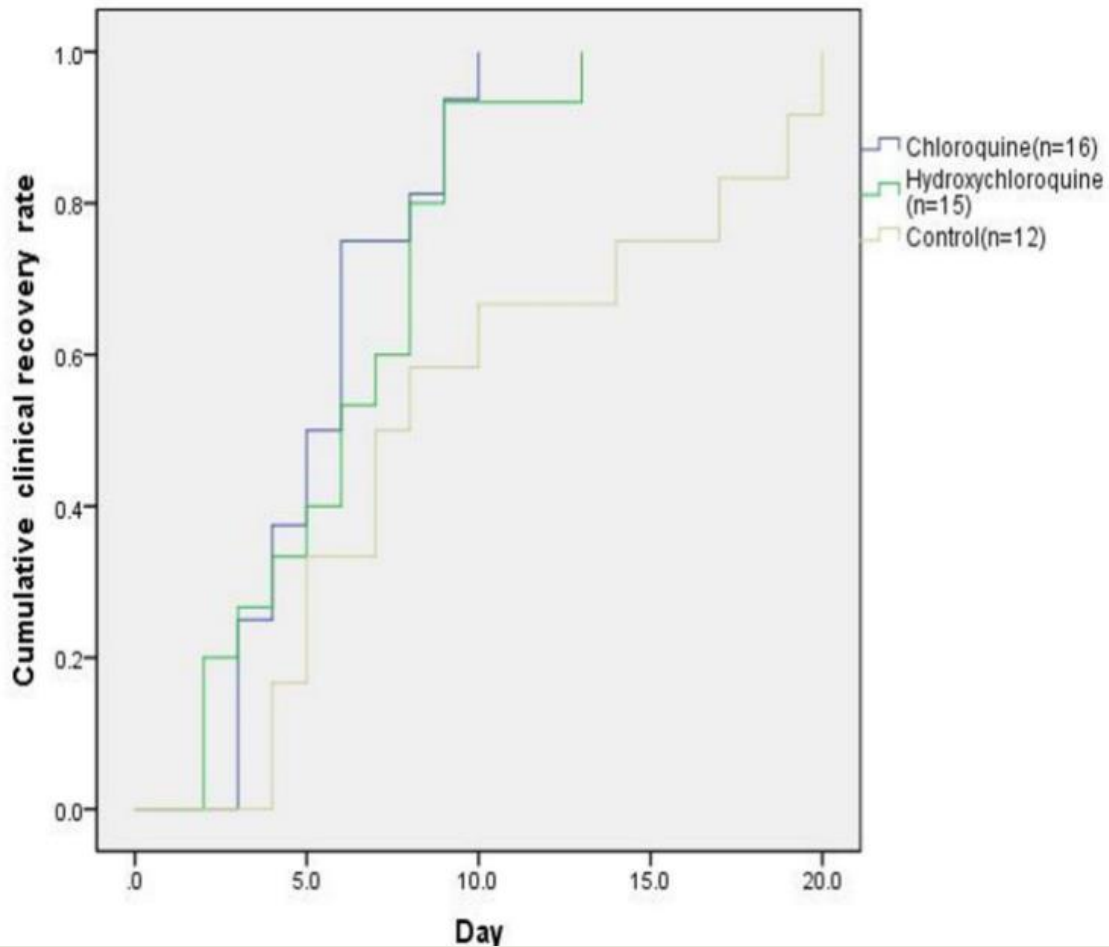
Boulware et al. NEJM June 3, 2020 (profilaxia)

Time to clinical cure



Guérin et al. IJID 15 July 2020 (Early)

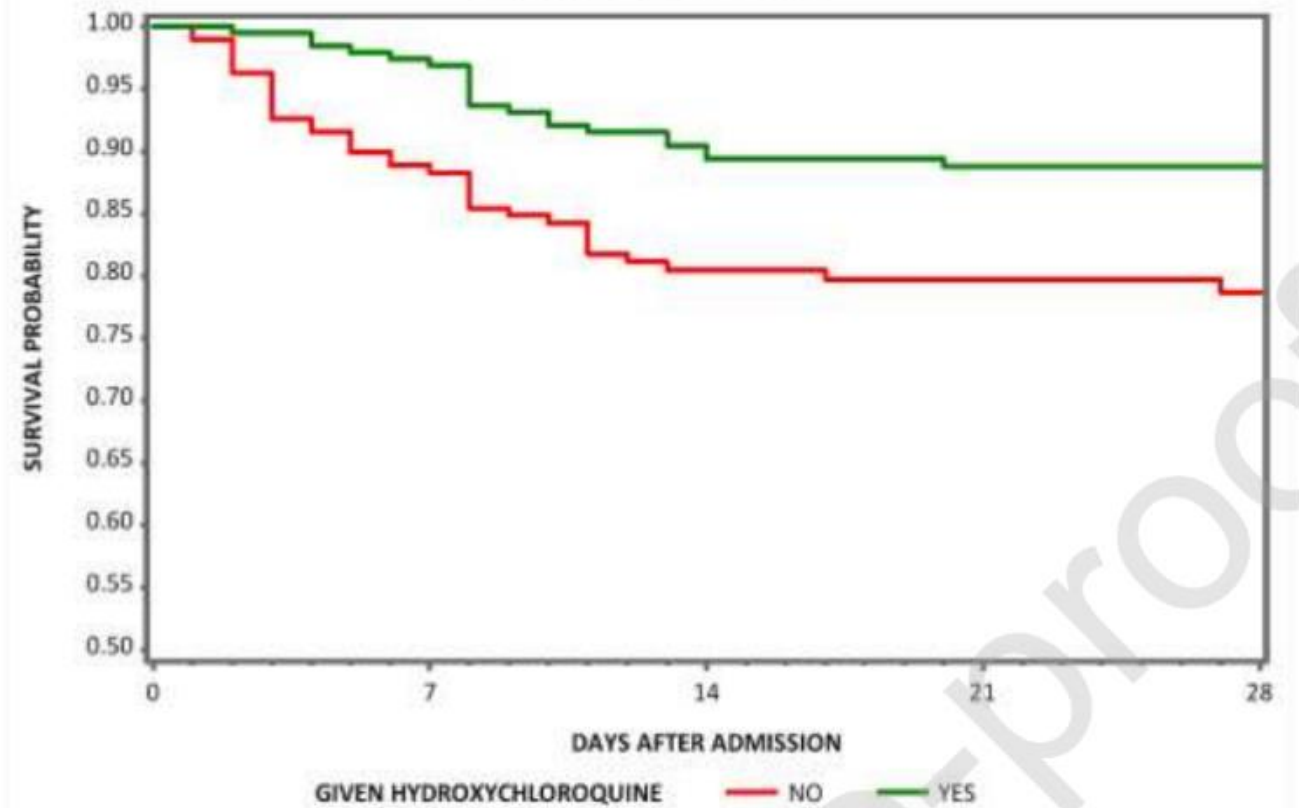
EMBASAMENTO CIENTÍFICO ATUAL



CHEN et al. (prospectivo)

KAPLAN-MEIER SURVIVAL CURVES BY PROPENSITY MATCHED HYDROXYCHLOROQUINE STATUS

LOGRANK P-VALUE = 0.007



Ashrad et al. (retrospectivo)

EMBASAMENTO CIENTÍFICO ATUAL – EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - "Oxford Centre for Evidence-based Medicine" - última atualização maio de 2001			
Grau de Recomendação	Nível de Evidência	Tratamento/ Prevenção – Etiologia	Diagnóstico
A	1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaio Clínico Controlados e Randomizados	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Diagnósticos nível 1 Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos
	1B	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com Intervalo de Confiança Estreito	Coorte validada, com bom padrão de referência Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico
	1C	Resultados Terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e Especificidade próximas de 100%
B	2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de Menor Qualidade)	Coorte Exploratória com bom padrão de Referência Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados
	2C	Observação de Resultados Terapêuticos (outcomes research) Estudo Ecológico	
	3A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-Controlle	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 3B
	3B	Estudo Caso-Controlle	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente
C	4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controlle de menor qualidade)	Estudo caso-controlle; ou padrão de referência pobre ou não independente
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)	

EMBASAMENTO CIENTÍFICO ATUAL

- Recomendação A com Evidência 1B para uso de corticoterapia no paciente com COVID : *“Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. The RECOVERY Collaborative Group. NEJM July 17 2020. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021436>”*
 - Recomendação B com Evidência 2A e 2B para uso de hidroxiclороquina/cloroquina com azitromicina no tratamento precoce da COVID.
- Recomendação C com Evidência 4 no tratamento adjuvante com zinco, vitamina D e Ivermectina.
- Recomendação A com evidência 1A para uso de heparina não-fracionada (clexane[®]) no paciente com síndrome inflamatória e coagulopatia.

EVIDÊNCIA 1A NÃO BROTA DO CHÃO DA NOITE PRO DIA.

Research

JAMA | **Original Investigation**

Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018

Alexander C. Fanaroff, MD, MHS; Robert M. Califf, MD; Stephan Windecker, MD; Sidney C. Smith Jr, MD; Renato D. Lopes, MD, PhD, MHS

JAMA. 2019;321(11):1069-1080. doi:10.1001/jama.2019.1122

RESULTS Across 26 current ACC/AHA guidelines (2930 recommendations; median, 121 recommendations per guideline [25th-75th percentiles, 76-155]), 248 recommendations (8.5%) were classified as LOE A, 1465 (50.0%) as LOE B, and 1217 (41.5%) as LOE C.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among recommendations in major cardiovascular society guidelines, only a small percentage were supported by evidence from multiple RCTs or a single, large RCT. This pattern does not appear to have meaningfully improved from 2008 to 2018.

EMBASAMENTO CIENTÍFICO ATUAL

- A Cardiologia é a MECA da Medicina Baseada em Evidências.
- Apenas 8,5% de seus procedimentos e tratamentos, porém, são baseados em evidências 1A. 50% são grau de recomendação B e 41,5% grau de recomendação C.
- Em 10 anos de estudos e publicações (2008-2018) esse padrão não mudou.
- Em média, um tratamento/procedimento leva uma década para atingir um grau de evidência 1A em estudos seriados conduzidos por diferentes centros internacionais de pesquisas.
- O SARSCov2 é uma nova entidade biológica que surgiu no mundo há menos de 8 meses. A busca acelerada (“fast Science”) por “evidências 1A” está causando danos à credibilidade de grandes magazines médicas.

EMBASAMENTO CIENTÍFICO ATUAL

- Imprensa, algumas sociedades médicas e “divulgadores da ciência” martelam na tecla de que “estudos robustos” desacreditaram a HCQ.
- Normalmente eles se referem a 9 (nove) estudos em especial:
 - NEJM - <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2012410>
 - JAMA - <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2765499>
 - JAMA - <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766117>
 - BMJ - <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1844>
 - BMJ - <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
 - **LANCET** - [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS40-6736\(20\)31180-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS40-6736(20)31180-6/fulltext)
 - NEJM - <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638>
 - CID - <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa1009/5872589>
 - ANNALS - <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-4207>

OS GRANDES ERROS DOS “GRANDES ESTUDOS”

- **NEJM** - <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2012410> = observacional, 1446 pacientes de COVID-19 hospitalizados. Sem efeito da HCQ. Os pacientes foram distribuídos de maneira irregular. Os mais graves e hipoxêmicos receberam a HCQ e os mais estáveis, não. Claro viés de seleção desfavorável ao braço da HCQ.
- **JAMA** - <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2765499> = Estudo clínico randomizado que comparou 2 regimes de cloroquina no tratamento da COVID, um com alta dosagem (1.200 mg/d). Elevada quantidade de óbitos no braço da alta dosagem. O estudo foi usado como referência e justificativa do “risco de arritmia da cloroquina”. Não há explicação para a motivação da dose de 1.200 mg/dia, por 10 dias, dose 4,5x superior a máxima total do outro braço.
- **JAMA** - <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766117> = retrospectivo, 1438 pacientes de COVID-19 hospitalizados, Sem efeito da HCQ, azitromicina ou ambos. Mas nesse estudo, novamente, os pacientes mais graves foram selecionados para o braço da hidroxicloroquina e os mais estáveis não.
- **BMJ** - <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1844> = retrospectivo, 181 pacientes de COVID-19 com SRAG que necessitaram de oxigênio, mas não de terapia intensiva. Sem efeito da HCQ. Houve claro viés de seleção de gravidade em desfavor do braço da HCQ prejudicou a análise, fora que só foi testado em doentes graves.

OS GRANDES ERROS DOS “GRANDES ESTUDOS”

- **BMJ** - <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849> = prospectivo clínico controlado que analisou a taxa de eliminação do vírus em 150 pacientes de COVID-19 com sintomas leves ou moderados. Sem efeito da HCQ. Mas nesse estudo os pacientes foram randomizados em média apenas no décimo-sexto dia de sintomas da COVID-19, ou seja, já no fim da doença, quando o remédio pouco ou nada pode fazer.
- **LANCET** - [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS40-6736\(20\)31180-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS40-6736(20)31180-6/fulltext) = observacional com 96.032 casos de COVID hospitalizados nos 5 continentes , sem efeito da HCQ. O estudo foi questionado quanto a origem dos dados e metodologia (casos graves com viés de seleção no braço da HCQ) e por indícios de fraudes o estudo foi despublicado 12 dias depois.
- **NEJM** - <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638> = prospectivo que avaliou profilaxia pós-exposição com HCQ em 821 pacientes nos Estados Unidos. Sem efeito da HCQ. Problemas: apenas 10% dos pacientes tinham diagnóstico de COVID com PCR. O placebo era ácido fólico, que tem ação anti viral, mascarando possível ação da HCQ. As drogas não foram igualadas (não era cego), apenas 44% dos participantes tiveram de fato contato com pessoas PCR +, e quando você analisava apenas o subgrupo das pessoas que tiveram contato com pessoas PCR +, **a HCQ TEVE SIM EFEITO PROTETOR MAS O AUTOR DO ESTUDO ESCONDEU ESSE DADO** na publicação original.

OS GRANDES ERROS DOS “GRANDES ESTUDOS”

- **CID** - <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa1009/5872589> = prospectivo randomizado controle e tratamento para avaliar redução de sintomas e carga viral com ou sem HCQ. 293 pacientes avaliados, 157 no braço controle e 153 no braço da HCQ. Sem efeito da HCQ. Apresenta um “n” pequeno, incapaz de ter poder de amostra para achar diferença entre os braços. A aferência da carga viral, carro chefe do trabalho, não é a partir de uma mesma quantidade de tecido = dispersão de dados. Também não há confirmação de que os vírus estão infectivos em cultura de células. O número de pacientes hospitalizados no grupo controle difere entre tabela suplementar (12) e cálculo de hospitalizações na tab 2 (11); o número total de pacientes difere no grupo controle entre a tabela 2 (154) e o número usado para calcular a hospitalização (157) = valor sai de 7.1 ct x 5.9 HCQ para 7.79 ct x 5.9 HCQ (25% redução) - **ou seja, ouve SIM redução de hospitalização e eles “erraram” a conta.** A tabela de sintomas, dado mais importante numa “cohort super saudável”, sem mortalidade e com baixa hospitalização, **é uma caixa preta**, um questionário que os autores não publicaram, de auto-avaliação sem nenhum valor de temperatura, saturação de oxigênio, score de tosse, nada. Podem estar somando tosse com diarreia e mal estar. Sintomas que são potencialmente efeitos colaterais da droga (ex diarreia) não são separados dos que não são. **Ainda assim, a diferença é a favor da HCQ em 20%. E isso não foi publicado.**

OS GRANDES ERROS DOS “GRANDES ESTUDOS”

- **ANNALS** - <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-4207> = prospectivo duplo cego randomizado que avaliou intervenção precoce com HCQ em pacientes não hospitalizados. Sem efeito HCQ. Problemas: apenas 58% dos pesquisados foram submetidos a teste PCR. Ora, o estudo estava tratando o que, se metade do grupo não teve diagnóstico? A triagem do estudo foi toda feita por internet, sem controle de questionário, inusitado. O HCQ reduziu a internação em 60%, mas com apenas 4 casos (HCQ) e 10 (controle), são necessários mais pacientes para significância estatística ($p = 0,29$). Houve uma morte no grupo controle hospitalizado e uma morte não hospitalizada pelo HCQ, possivelmente causada pela falta de atendimento hospitalar. O tratamento é relativamente tardio, início de 48 a 120 horas após os sintomas. A adesão aos medicamentos foi de apenas 77%. Há que ter estrita confiança em pesquisas na Internet para dar solidez ao estudo. Análise de pacientes principalmente de baixo risco. Pesquisas falsas conhecidas foram submetidas a um teste semelhante de PEP e pode haver um número desconhecido de pesquisas falsas não detectadas em ambos os ensaios. O placebo usado nos EUA (ácido fólico) é um medicamento sendo pesquisado para o COVID-19, o que exigiria melhor desempenho da droga testada (HCQ). Não há eventos adversos graves vistos.

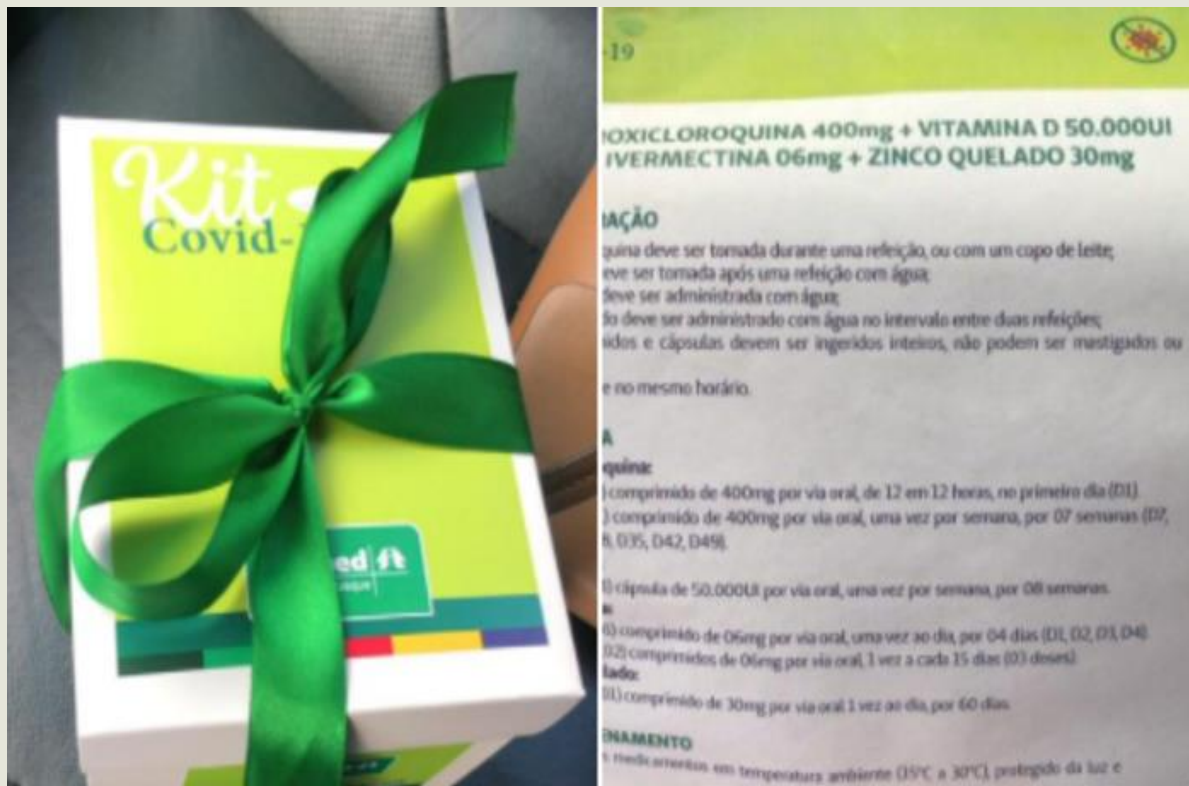
EQUIDADE X CIÊNCIA

- Os estudos citados são a base da argumentação da “falta de evidência da HCQ” e foram usados em diversas ações judiciais em desfavor das Orientações do Ministério da Saúde para a Terapia Precoce da COVID-19 bem como embasamento de documentos técnicos de entidades médicas clamando publicamente a suspensão/proibição do fornecimento da hidroxicloroquina pelo SUS. Conforme demonstrado, tais posturas são embasadas em **estudos imprestáveis**.
- SUS – EQUIDADE, UNIVERSALIZAÇÃO E INTEGRALIDADE (Lei 8.080/90)
- CFM – AUTONOMIA DO ATO MÉDICO (Parecer CFM 04/2020)
- AMB – RESPEITO À AUTONOMIA DO ATO MÉDICO
- O MÉDICO É O RESPONSÁVEL PELO O QUE PRESCREVE. O CFM RECONHECE A HCQ COMO TRATAMENTO OFF-LABEL NO COMBATE À COVID (NÃO É EXPERIMENTAL, PORTANTO).

EQUIDADE X CIÊNCIA

- NÃO É VERDADEIRA A AFIRMATIVA DE QUE A TERAPIA PRECOCE NÃO É EMBASADA EM EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.
- PODE NÃO SER A MELHOR EVIDÊNCIA CIENTÍFICA, MAS É A MELHOR QUE EXISTE NO MOMENTO, E EQUIVALENTE AO QUE A MEDICINA USA PARA TRATAR 90% DAS OUTRAS PATOLOGIAS (EVIDÊNCIAS B E C).
- PORTANTO A DISCUSSÃO NÃO É CIENTÍFICA E SIM BIOÉTICA: PORQUE CIDADÃOS COM DINHEIRO ESTÃO TENDO ACESSO A ESSA TERAPIA (VIA PLANOS DE SAÚDE OU MÉDICOS/HOSPITAIS PARTICULARES) ENQUANTO QUE A POPULAÇÃO CARENTE, DEPENDENTE DO SUS, ENFRENTA UMA VIA CRUCIS PARA CONSEGUIR O FORNECIMENTO DAS DROGAS PELO GESTOR PÚBLICO, QUE RESOLVEU DECIDIR QUE JUSTAMENTE PARA O TRATAMENTO DA COVID SÓ SERÁ ACEITÁVEL A EVIDÊNCIA QUE MENOS DE 10% DA CARDIOLOGIA TEM?

EQUIDADE X CIÊNCIA

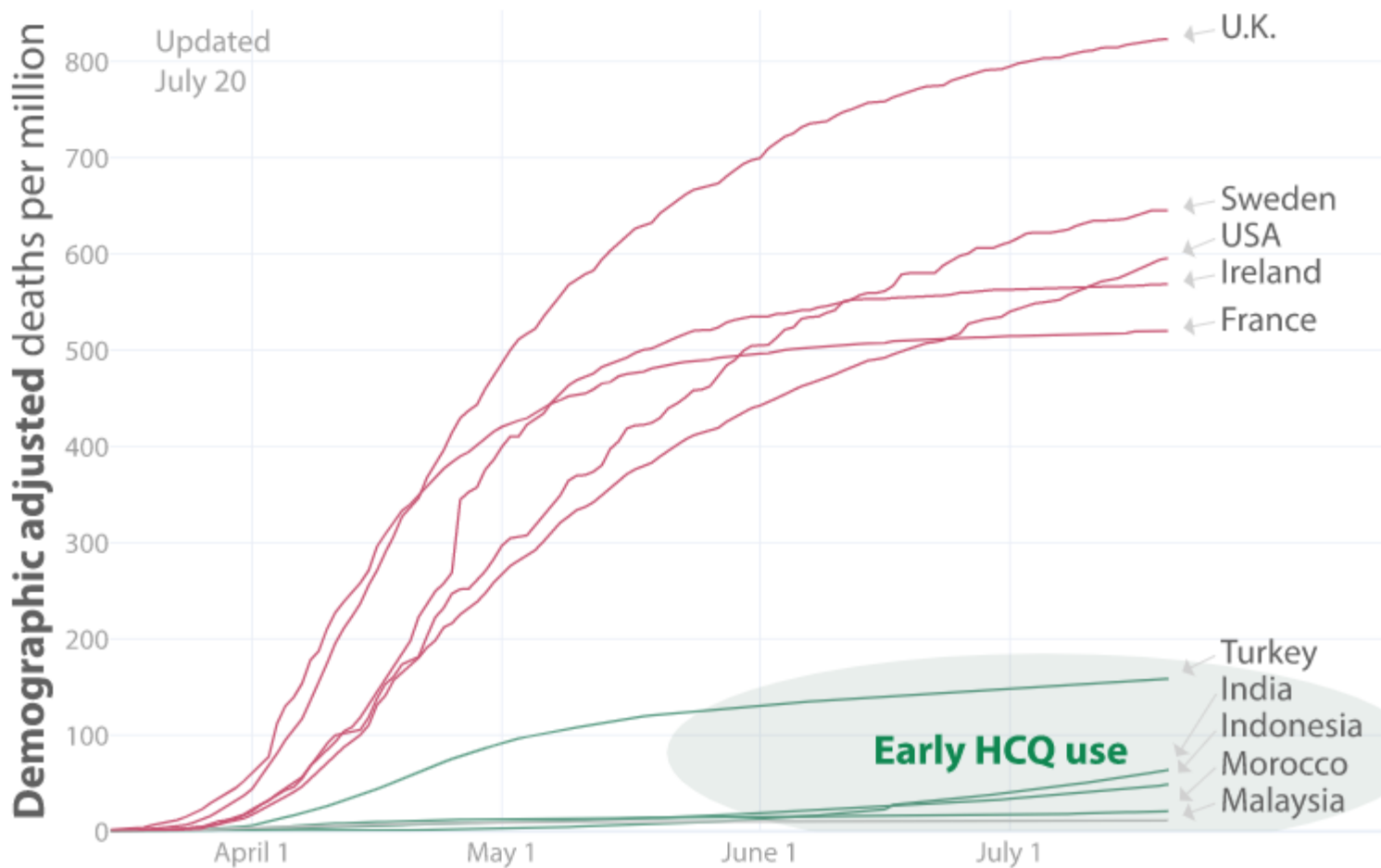


USUÁRIO DE PLANO/PARTICULAR



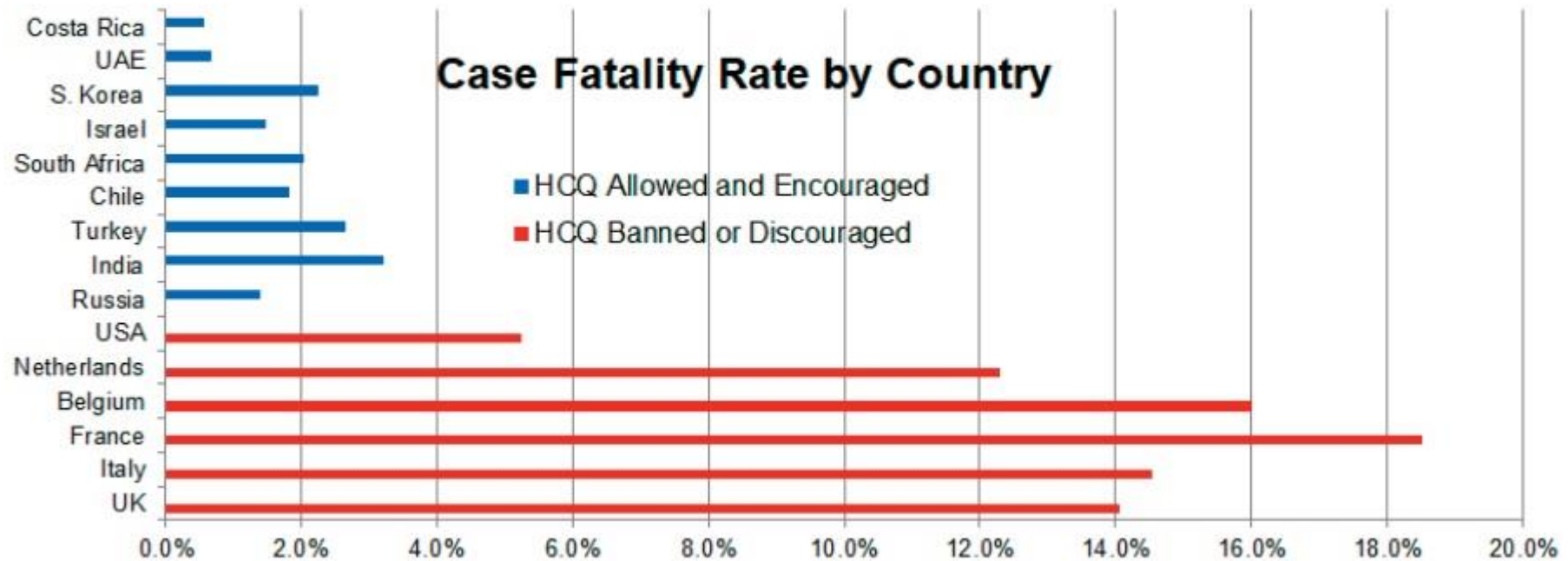
USUÁRIO DO SUS

IMPACTO ONDE TEM SIDO APLICADO



IMPACTO ONDE TEM SIDO APLICADO

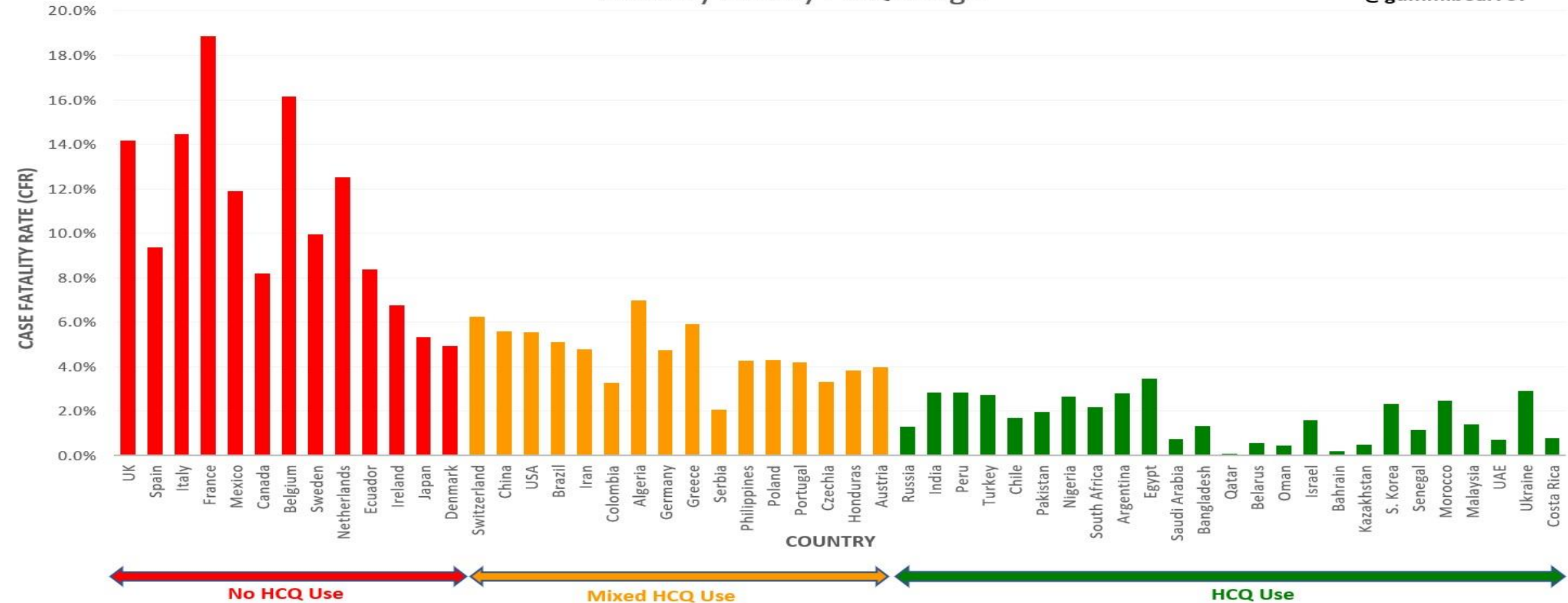
Case 1:20-cv-00493-RJJ-SJB ECF No. 9 filed 06/22/20 PageID.320 Page 34 of 57



IMPACTO ONDE TEM SIDO APLICADO

Country CFR by HCQ Usage

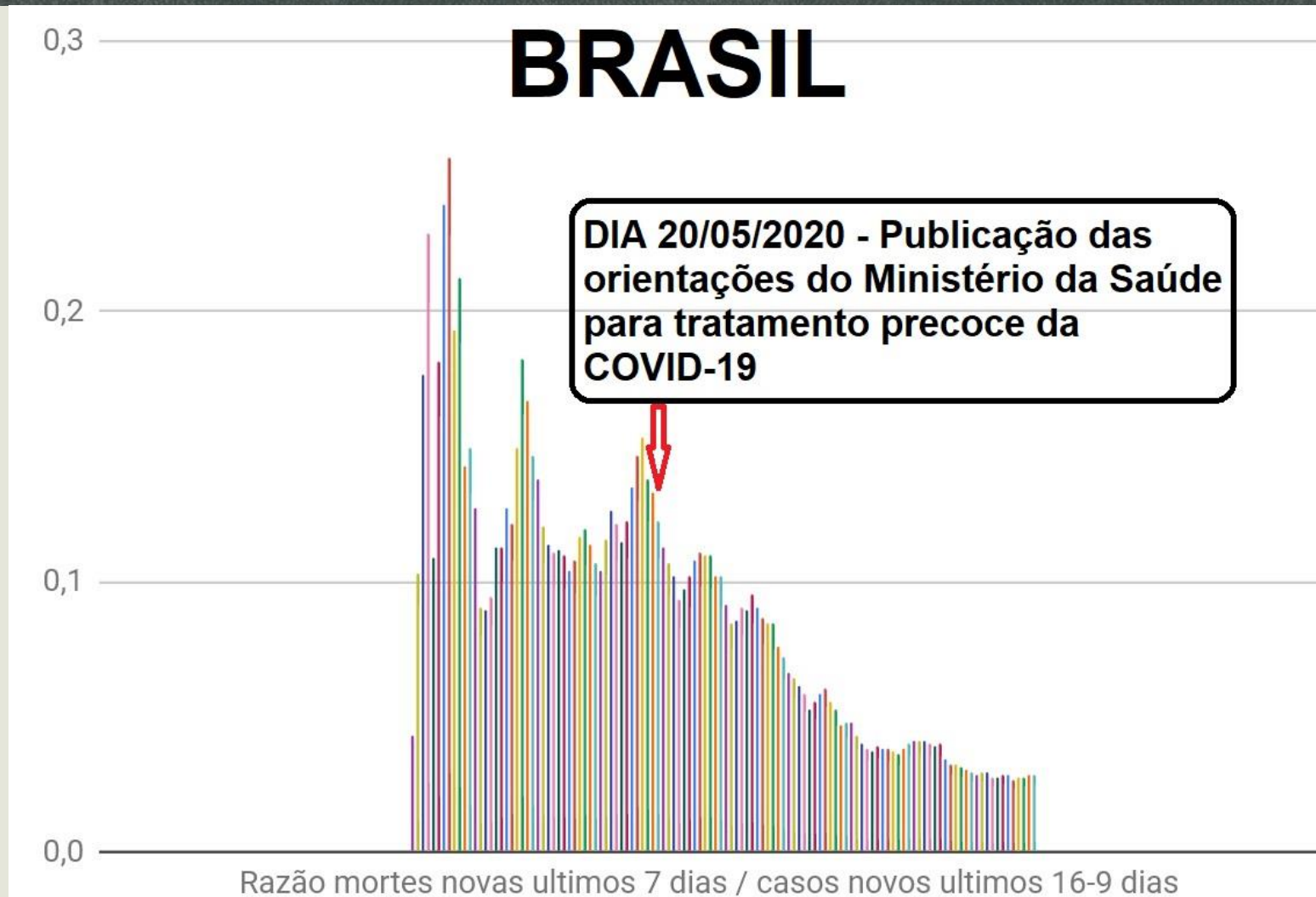
@gummibear737



IMPACTO ONDE TEM SIDO APLICADO

- A Johns Hopkins tem uma ferramenta de data mining para a COVID-19 validada em artigo no The Lancet (Open COVID-19 Data Curation Group. Xu, B. et al. Doi.org/10.1016/51473-3099(20)30147-x) disponível através do github.com (github.com/CSSEGISandData/COVID-19). Através dela é possível ir na árvore de dados e pegar os casos novos em qualquer lugar do mundo e estudar os fenômenos.
- Baseado em estudo recente envolvendo polêmica sobre suspensão da HCQ na Suíça, decidiu-se aplicar aos dados brasileiros* a mesma ferramenta de cálculo de óbitos novos / casos novos acumulados nos últimos 9 a 16 dias, considerando ser esse o intervalo médio mínimo e máximo entre um caso novo e o óbito (do caso novo). Com isso espera-se calcular a curva de novos óbitos em relação aos casos novos, limpando da conta casos antigos e óbitos antigos com atraso de notificação. Ou seja, se alguma coisa está fazendo o número de óbitos por caso novo alterar no Brasil. Resultados:
 - **Martins, GEB.*

IMPACTO ONDE TEM SIDO APLICADO



IMPACTO ONDE TEM SIDO APLICADO

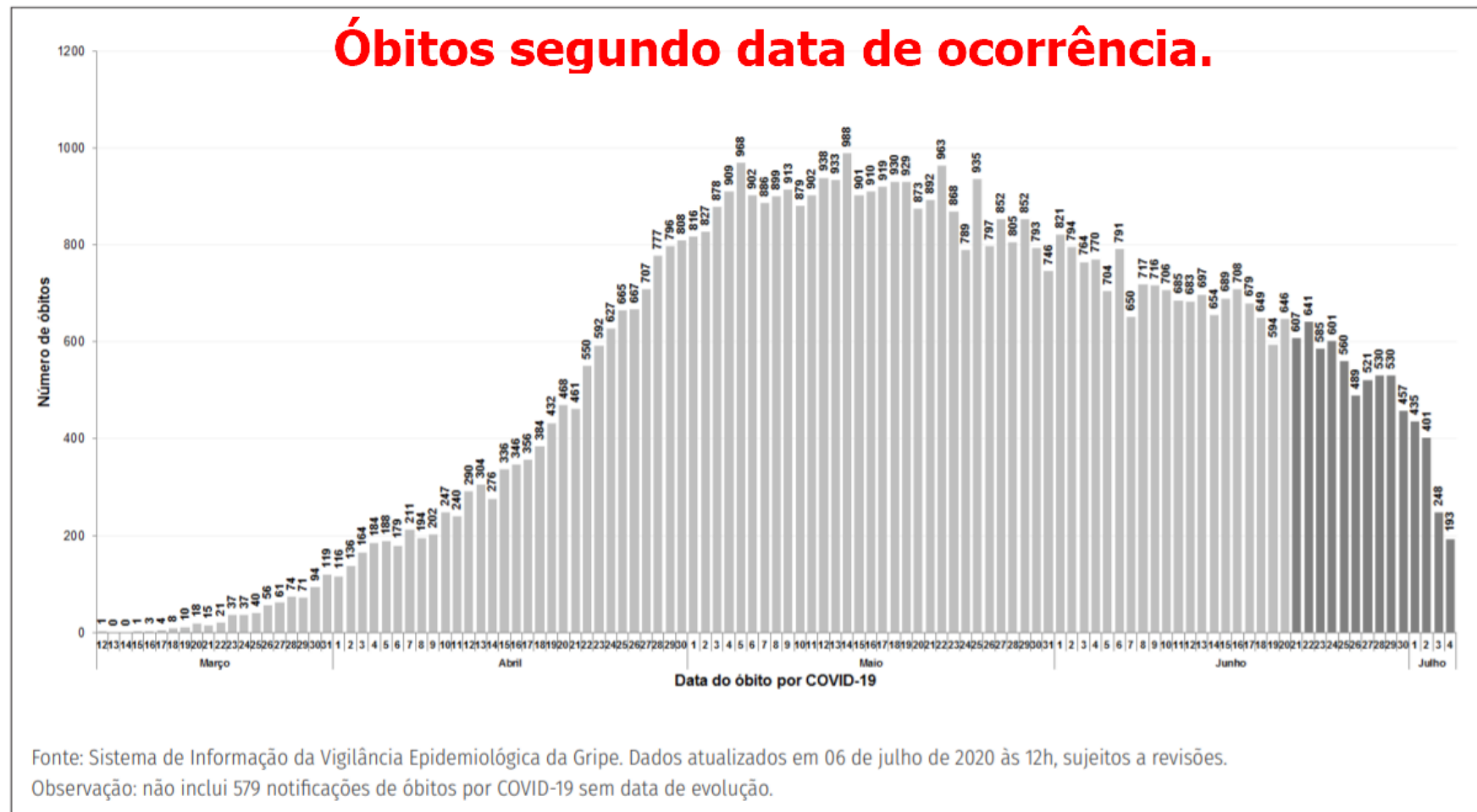


FIGURA 33 Óbitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19 segundo data de ocorrência. Brasil, 2020

TRATAMENTO OFF LABEL X TRATAMENTO EXPERIMENTAL

- QUEM DEFINE SE O USO DE UMA MEDICAÇÃO LIBERADA NO BRASIL PODE SER FEITO DE FORMA OFF-LABEL (FORA DO BULÁRIO OU DAS AUTORIZAÇÕES FORMAIS) OU NECESSARIAMENTE PRECISA SER EXPERIMENTAL (DENTRO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS REGISTRADOS COM COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA) PARA DETERMINADO TIPO DE TRATAMENTO É O CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA:
 - LEI 3.268/57 (ART 2º - EXERCÍCIO ÉTICO DA MEDICINA É COMPETÊNCIA DO CFM)
 - LEI 12.842/13 (ART 2º - OBRIGAÇÕES DO MÉDICO; ART 4º - ATIVIDADES PRIVATIVAS DO MÉDICO; ART 7º - COMPETÊNCIA DO CFM PARA DEFINIR CARÁTER EXPERIMENTAL DE PROCEDIMENTOS EM MEDICINA)
 - CÓDIGO DE ÉTICA MÉDICA (RESOLUÇÃO CRM 2.217/18 – PRINCÍPIOS FUNDAMENTAIS INCISOS VII,VIII, XIX, XX, XXI E ARTIGOS 13, 31, 33, 34).

TRATAMENTO OFF LABEL X TRATAMENTO EXPERIMENTAL

- **TRATAMENTO EXPERIMENTAL – É AQUELE FEITO DENTRO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS DE PESQUISA, APROVADOS POR COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA REGULAMENTADOS NO BRASIL, COM DROGAS/TERAPIAS/PROCEDIMENTOS QUE NÃO NECESSARIAMENTE PRECISAM ESTAR REGISTRADOS NA ANVISA PARA COMERCIALIZAÇÃO (NORMALMENTE A ANVISA EXIGE TAIS PESQUISAS PARA SEU REGISTRO) E NECESSITAM DE AUTORIZAÇÃO DO CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA – CFM.**
- **TRATAMENTO OFF-LABEL – É AQUELE FEITO QUANDO UM MEDICAMENTO/TRATAMENTO JÁ APROVADO PARA DETERMINADO FIM COMEÇA A SER USADO PARA OUTRA FINALIDADE NÃO PREVISTA INICIALMENTE, SEJA PORQUE AS EVIDÊNCIAS AINDA NÃO ESTÃO COMPLETAS, A ANVISA AINDA ESTÁ AVALIANDO O NOVO USO OU QUANDO O MÉDICO DECIDE FAZER USO OFF-LABEL DA MESMA POR ACREDITAR EM SEU BENEFÍCIO DEVIDO À ANALOGIAS E SIMILARIDADES DO QUADRO CLÍNICO OU BASE FISIOPATOLÓGICA DA DOENÇA DO PACIENTE COM AS INDICAÇÕES INICIALMENTE APROVADAS DA MEDICAÇÃO. AS REGRAS DO USO OFF LABEL SÃO DEFINIDAS PELO CFM.**

TRATAMENTO OFF LABEL X TRATAMENTO EXPERIMENTAL

- O REGISTRO DE MEDICAMENTOS PARA COMERCIALIZAÇÃO E USO NO BRASIL É PRERROGATIVA DA ANVISA, QUE ATRAVÉS DE LEGISLAÇÕES ESPECÍFICAS TEM PROCESSOS PARA A LIBERAÇÃO DAS DROGAS DE ACORDO COM SUA CLASSIFICAÇÃO (SINTÉTICO, SEMI-SINTÉTICO, BIOLÓGICO, ETC)
- A INCORPORAÇÃO DE UM TRATAMENTO, EVENTO OU PROCEDIMENTO EM SAÚDE PARA USO NO SUS É PRERROGATIVA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, ATRAVÉS DA SCTIE/MS, QUE SE UTILIZA DE PARECERES DA CONITEC (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS) PARA EMBASAR SUA DECISÃO. NA REDE PRIVADA, CABE APENAS À ANS A DECISÃO DE INCORPORAÇÃO DE NOVOS TRATAMENTOS NO ROL DE PROCEDIMENTOS.
- A INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTOS PELO SUS NECESSITA DA LIBERAÇÃO DE SUA COMERCIALIZAÇÃO PRÉVIA PELA ANVISA, MAS O USO (EMPREGO) DA DROGA/MEDICAÇÃO PODE SER INCORPORADO EM TERAPIAS NO SUS TANTO EM SUA FORMA OFICIAL (BULÁRIO) COMO EM SUA FORMA CHAMADA “OFF-LABEL” A CRITÉRIO DA SCTIE/MS, BASTANDO APENAS O AVAL DO CFM.

RESUMO FINAL

- A rede de estudos e evidências atuais sobre o uso PRECOCE de hidroxicloroquina indicam MELHORA dos outcomes clínicos, MESMO nos estudos publicados como “ausência de efeitos” (exemplos: Boulware et al, Mitjà et al, etc). Às vezes estatisticamente significativamente, às vezes não (esses principalmente nos casos de HCQ pura, sem Azitromcina adjuvante). Mas TODOS eles, inclusive os dois RCTs de monoterapia com HCQ publicados recentemente (Annals – Boulware – e CID – Mitjà -) mostram efeito benéfico da HCQ na redução de hospitalização e sintomas (e esses dados foram OMITIDOS na divulgação dos estudos, mas estão lá).
- Se fosse mero ruído, ou credice, como detratores falam, a massa de resultados (não estatisticamente significatantes) incluiria tanto de maneira mais ou menos equilibrada outcomes positivos e negativos.
- **É óbvio que não é coincidência. Não existe coincidência na natureza.**

RESUMO FINAL

- A evidência mais forte é a favor da combinação hidroxicloroquina e azitromicina dada precocemente, ou seja, começando nos primeiros dias de sintomas. A rede de evidências e o conjunto dos estudos apresentados nesta aula demonstram que esta abordagem tem o poder de reduzir a mortalidade/internação em UTI em até 50%, o que se vê nos gráficos de redução de óbitos novos apresentados.
- Ainda há pouca evidência em relação ao Zinco, o que não significa que não ajude. O artigo do Prof. Zelenko mostra efeito mais acelerado de cura com a associação de HCQ+Azi+Zn mas por enquanto é só um estudo, porém devido a plausibilidade, probabilidade e à excelente e favorável relação benefício x custo x risco, orienta-se o uso do Zinco até segunda ordem.

RESUMO FINAL

- Os estudos com tratamento tardio da COVID com as diversas combinações mostram resultados erráticos (57% de positivos apenas no levantamento desta apresentação) mostrando a importância da abordagem terapêutica PRECOCE da COVID.
- Estudos com HCQ precoce sozinha mostram alguma melhora clínica com reduções de sintomas na ordem de 20% mas muito inferiores quando feita a combinação com Azitromicina.
- Seria promissor, diante de alguns estudos in vitro e ensaios já vistos, observar como seria a resposta a ensaios envolvendo o uso da HCQ com AZT, ou mesmo HCQ + Azi + AZT, porém isto é apenas uma hipótese derivada dos estudos analisados.

RESUMO FINAL

- O tratamento precoce visa a combater à viremia inicial no organismo causada pela SARSCov2 em especial nos tecidos pulmonares, TGI, nervosos e cardíacos. Com isso espera-se resolução precoce e eficaz da vasta maioria dos casos com o mínimo de sequelas (mesmo os que irão evoluir sem gravidade) e diminuir ao mínimo possível o número de pessoas que evoluirão para síndrome/tempestade inflamatória a partir do 5º/7º dia de infecção (viremia) e, mesmo nestes, diminuir a gravidade destes casos. O endpoint primário é diminuir a morbimortalidade, diminuir óbitos e taxas de internação em UTI e melhorar o tempo da resolução sintomática dos casos.
- O uso da hidroxicloroquina associado a azitromicina neste tratamento, ao contrário do propagado por “divulgadores da ciência”, já possui Nível de Recomendação B e C com nível de evidência 2A e 2B e o uso da corticoterapia Nível de Recomendação A com nível de evidência 1B conforme os estudos apresentados. Mais de 90% da medicina usa os mesmos níveis de evidência atualmente sem sofrer questionamentos.
- **QUALQUER FALA EM SENTIDO CONTRÁRIO A ISSO É DESINFORMAÇÃO.**

FIM



@dr.francisco_cardoso



francisco-eduardo-cardoso-
alves-624143121



Francisco Cardoso



Dr_Francisco_