

Coletânea de Notas Técnicas de embasamento Científico do Tratamento Precoce e suas Implicações

Inclui 4 textos de autores distintos

- 1. Nota Técnica v.1.0 – 8 de outubro de 2021, intitulada: Metodologia Analítica de Trabalhos, Resultados e Implicações do Tratamento Precoce com HCQ & AZI.**
- 2. Nota Técnica 001 de 24 de fevereiro de 2021, enviada ao Ministério Público Federal – Procuradoria Da República Em Goiás, intitulada: As Evidências Científicas Acerca do Atendimento Integral das Pessoas Acometidas Com a Covid-19: O Estado Da Arte Atual, com Ênfase no Tratamento na Fase Inicial (Replicação Viral) Da Doença.**
- 3. *Open letter to authors of COVID-19 trials, medical journals and scientific community, intitulada: Concerns regarding the misinterpretation of statistical hypothesis testing in clinical trials for COVID-19.***
- 4. Nota Técnica, intitulada: Sobre o uso da hidroxicloroquina para o tratamento de covid-19: o que dizem os estudos randomizados?**

- I -

Nota Técnica v.1.0 – 8 de outubro de 2021, intitulada: Metodologia Analítica de Trabalhos, Resultados e Implicações do Tratamento Precoce com HCQ & AZI.

Metodologia Analítica de Trabalhos, Resultados e Implicações do Tratamento Precoce com HCQ & AZI¹

- Cabe a um povo sob a égide da Moral, Ética e do Estado de Direito recuperar a Ciência, a Justiça e os Diretos Inalienáveis à Liberdade e à Vida -

Introdução

Este trabalho apresenta evidência de que de forma sistemática tem-se desinformado o povo brasileiro, ao propagar a mentira de que a hidroxiquina é ineficaz para o tratamento da COVID-19. Dado que a Justiça de São Paulo e de outros Estados e até no nível Federal pretende-se criminalizar seu uso, é mister embasar tecnicamente, juristas e legisladores e o povo no melhor intento de salvaguardar direitos inalienáveis. Será discutida evidência de que a restrição ao uso do tratamento precoce pode ter causado um aumento médio de até 25 vezes na mortalidade observada na pandemia de COVID-19 no Brasil. A implementação desta prática lesiva à saúde pública, envolve o Conselho Nacional de Saúde (CNS), pois de acordo com a Coordenação/Conselho da CONEP o uso da HCQ é ineficaz para o tratamento da COVID-19. Ver abaixo cópia de um parecer da CONEP desinformando sobre a HCQ:

2) Há evidências robustas na literatura que permitem concluir que o uso de hidroxiquina é ineficaz para o tratamento da COVID-19 (PMID: 33165621, 33031652, 32673060, 32492293). Por tanto, a proposição de três grupos que farão uso de hidroxiquina não apresenta qualquer respaldo na literatura científica. Além do mais, considera-se eticamente inapropriado o estudo que propõe tratamento com medicamentos ineficazes e com potencial de eventos adversos.

Como veremos adiante, a ciência mostra que esta é uma desinformação que está tendo um impacto no aumento da morbidade e mortalidade no Brasil, sendo propagada por atores da imprensa, por membros da administração pública, federal, estadual, municipal do judiciário, academia, imprensa e formadores de opinião. Reiteramos que no sentido de mitigar este dano inaceitável, segue aqui um arrazoado que ***apresenta a evidência científica que contradiz esta falácia da ineficácia***

Capítulo 1. Meta Análises dos Dados de Ensaios Clínicos e Considerações Metodológicas: Recuperando a Ciência

1.1. Metodologia. É elucidativo iniciar este Capítulo citando a Nota Técnica 001 de 24 de fevereiro de 2021, em anexo, enviada ao Ministério Público Federal – Procuradoria Da República Em Goiás, intitulada: “*As Evidências Científicas Acerca do Atendimento Integral das Pessoas Acometidas com a Covid-19: O Estado Da Arte Atual, com Ênfase no Tratamento aa*

¹ Ver abaixo as considerações metodológicas, resultados de meta análise atualizada de redução de risco (RR) a conclusão sumária e três casos de aplicação populacional, aspectos do envolvimento cooperativo e uma descrição sucinta de trabalhos sobre tratamento precoce e uma bibliografia com 57 entradas.

Fase Inicial (Replicação Viral) Da Doença”, redigida por Zimmerman e colegas, que sustenta a tese da equivalência entre tipos de estudos clínicos a serem aqui abordados ao afirma que: “o papel destacado de estudos observacionais em emergências pandêmicas tende a ser marcante: os mesmos permitem o arrolamento de um grande número de pacientes, são de menor custo e refletem melhor “a vida real”. Além disso, as fragilidades decorrentes da falta de randomização podem ser minimizadas com a utilização de ferramentas bioestatísticas modernas, tais como o “*Inverse Probability Weighting (IPW)*”, “*Propensity Score Matching*” e “*E-value*” ”.

Além da carta aberta de Watanabe et al. (2020)² (parte deste coletânea, em anexo) e a recente crítica metodológica detalhada de Daniel Tausk (2021)³ aos descalabros de acadêmicos desconstruindo o corpo de evidência, a Nota Técnica de Zimmerman e colegas é magistral, completa e deixa muito pouco a ser adicionado a este texto, que mesmo assim intende a contribuir ao assunto que agora vai considerar informações, que não só adicionam suporte à eficácia das 4-aminoquinolonas (4-AQs) no tratamento da COVID-19 (CQ e HCQ), mas também apresentam a dimensão inaceitável da mortalidade decorrente da intimidação dos profissionais de saúde e a negação imposta ao povo do acesso ao tratamento precoce, o que causou um dos maiores mortandades da História do Brasil em particular e no mundo em geral. Veremos na **Tabela 2 do Capítulo 4**, que o Brasil pode ter tido um excesso de mortalidade mais do que duas dezenas de vezes a de locais que implementaram o tratamento precoce (*e.g.*, em comparação com Senegal, Cuba, Marselha e Porto Feliz). Cabe agora apresentar aspectos metodológicos.

1.1.1. Tamanho dos efeitos. A principal diferença entre as conclusões das análises derivadas de estudos randomizados e dos observacionais está no tamanho dos efeitos (“*effect size*”) estimados (Nakagawa and Cuthill, 2007).

Estudos randomizados encontram estimativas pontuais de efeito da ordem de 20%, enquanto estudos observacionais encontram estimativas às vezes da ordem de 70%. A evidência da existência de algum efeito é, no entanto, bastante robusta mesmo quando se considera apenas estudos randomizados, com *p-valores* bastante baixos.

1.1.2. Risco Relativo. Por sua vez, o risco relativo (RR) estimado é uma medida da força da associação entre um fator de risco e o desfecho em um estudo epidemiológico. É definido como sendo a razão entre a incidência entre indivíduos expostos pela incidência entre os não-expostos. RR Pode ser entendido como a razão entre as incidências dos indivíduos expostos a um determinado fator em relação aos indivíduos não expostos a esse mesmo fator. A redução de risco pode ser expressa como:

$$RR = \frac{P \text{ tratado}}{P \text{ não tratado}}$$

Portanto, por exemplo, *se a probabilidade de alguém tomando HCQ ou CQ em desenvolver câncer de pulmão é de 10% e a probabilidade de um indivíduo tomando HCQ é 20%, então o risco da morte associada a não tomar HCQ seria igual a 2. Os não tratados teriam duas vezes o*

² <https://quinina.com.br/veja-especialistas-contestam-estudos-que-nao-viram-beneficios-na-cloroquina/>

³ Sobre o uso da hidroxiclороquina para o tratamento de covid-19: o que dizem os estudos randomizados? Comunicação pessoal do autor. Ver referência 49 na bibliografia abaixo.

risco de morrer de COVID-19 (ou manifestações associadas) quando comparados aos tratados com as 4-amoniquinonas (4-AQs, i.e, CQ e HCQ).

1.1.3. Razão de Chances. O “*odds ratio*” (OR), a razão de chances ou razão de possibilidades, é uma estimativa do risco relativo. Grande parte dos estudos aqui incluídos (Capítulo 4) apresentam valores percentuais de RR e OR, com seta ↓ indicando redução de risco com o uso de HCQ ou CQ e ↑ apresentando aumento de risco com o uso da HCQ ou CQ. O OR (“*odds ratio*”) é definido como a razão entre a chance de um evento ocorrer em um grupo e a chance de ocorrer em outro grupo. Ou seja, a possibilidade ou chance é a probabilidade de ocorrência deste evento dividida pela probabilidade da não ocorrência do mesmo evento. No caso do tratamento precoce seria a quantidade de pessoas ou grupos/amostras de pacientes, tratados e não tratados.

As probabilidades de um desfecho como agravamento, internação ou morte em cada um dos grupos forem p (tratados) e q (não tratados), então a razão de chances é:

$$OR = \frac{p/(1-p)}{q/(1-q)} = \frac{p/(1-q)}{q/(1-p)}$$

Uma razão de chances (OR) de 1 indica que o tratamento é indiferente. No caso acima uma razão de chances menor do que 1 indica que a condição ou evento tem maior probabilidade de ocorrer no primeiro grupo. Finalmente, uma razão de chances menor do que 1 indica que a probabilidade de desfecho negativo é menor no grupo de tratados do que nos de não tratados. A razão de chances precisa ser igual ou maior que zero. Se a chance do primeiro grupo ficar próxima de zero, o OR fica próximo de zero. Se a chance do segundo grupo se aproximar de zero, o OR tende a aumentar ao infinito positivo.

Um OR = 0.1 significa uma melhora de 90% num desfecho adverso, negativo como por exemplo morte. Na Figura 1 abaixo, valores de redução de risco inferiores a 1 significa que o tratamento tem eficácia.

1.1.4. Critérios de Inclusão e Confiabilidade. Esta questão já foi tratada por Watanabe et al. (2020) em uma carta aberta⁴ e por Zimmerman et al., em Nota Técnica. No entanto, devido ao tamanho amostral de vários dos estudos apesar da tendência central ser menor que 1, há um espalhamento de valores incluindo valores acima de 1 na coleção completa de estudos, incluindo aqueles que usaram doses elevadas em pacientes hospitalizados, o que é em desacordo com o uso apropriado das 4-aminoquinonas (4-AQs) (hidroxicloroquina e cloroquina) em particular e para quase todos os outros fármacos com atividade antiviral em geral. Infelizmente estes estudos conduziram ao descrédito de moléculas reposicionadas, baratas e usadas há décadas.

Isto ficou evidenciado em estudos como RECOVERY Trial e Solidarity Trial, que estranhamente recrutaram pacientes hospitalizados em fase adiantada da doença e usaram doses elevadas de HCQ (ao redor de 9.6 g no total) e o trabalho nefasto de Borba et al. (2020), onde uma dose superior à dose letal de 5g de CQ base foi administrada preferencialmente a pacientes idosos e

⁴ <https://quinina.com.br/veja-especialistas-contestam-estudos-que-nao-voam-beneficios-na-cloroquina/>

hospitalizados em Manaus. A dose letal (5g) de cloroquina foi determinada por Riou et al. (1988).

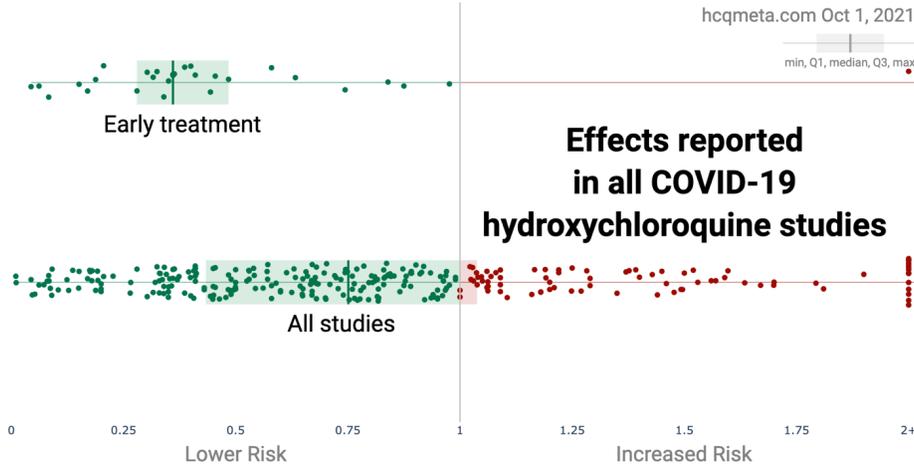


Figura 1. “Forest plot” do resultado da meta-análise de trabalhos que se referem a tratamento precoce apresentados aqui.

Os resultados abaixo mostram melhores valores de RR do que a hidroxicloroquina que está com um valor estimado em 27% de RR.

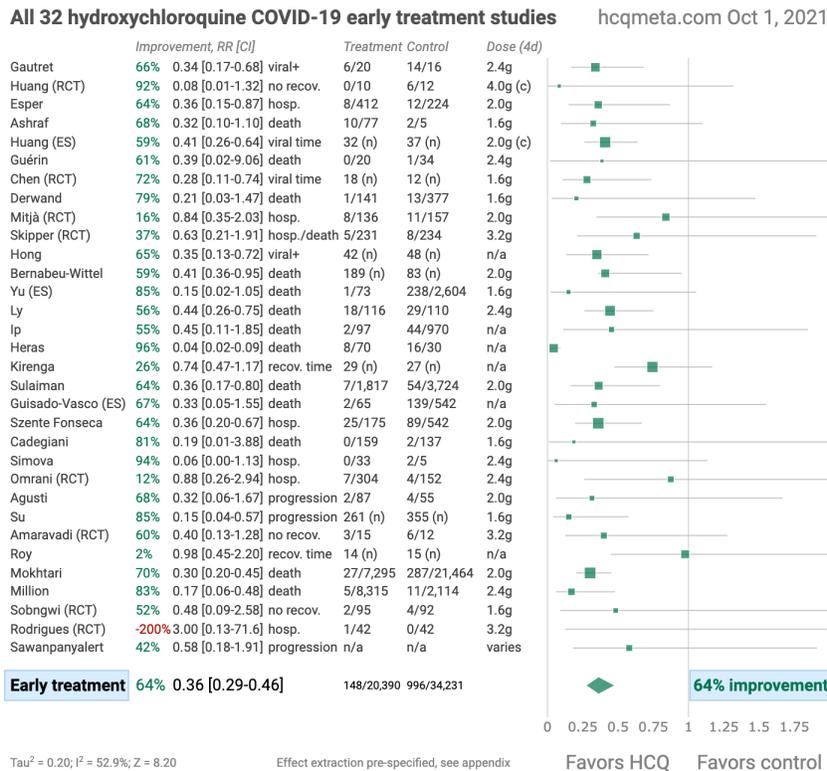


Figura 2. “Forest plot” do resultado da meta-análise atualizada de redução de risco (RR) usando um teste de sinal (que é um caso especial do teste binomial em que a probabilidade de sucesso sob a hipótese nula é p = 0,5), incluindo 32 estudos usados no Study-c19. Ensaios clínicos com

valores de redução de risco ($RR < 1$) são favoráveis ao tratamento. *Perceber nas Figuras 1 e 2 acima que, na grande maioria, os estudos demonstram uma redução de risco significativa com o uso de HCQ. Portanto a alegação de que a hidroxiclороquina é um fármaco sem eficácia comprovada é inverdade.*⁵

1.1.5. Testes não paramétricos. Para facilitar a compreensão, entenda que a probabilidade do evento seria 31 caras contra 1 coroa em um jogo de cara ou coroa com uma moeda. Por exemplo, usando o teste binomial de sinal, o cálculo de probabilidades dos dados apresentados pode ser feito em R (RStudio Version 1.1.456 – © 2009-2018 RStudio, Inc.) usando o seguinte comando:

```
> binom.test(31,32)
```

Onde temos 31 estudos mostrando benefício é um que não mostra benefício em 32. Esta observação gera o seguinte resultado em R:

```
data: 31 and 32
number of successes = 31, number of trials = 32, p-value = 1.537e-08
alternative hypothesis: true probability of success is not equal to 0.5
95 percent confidence interval: 0.8378290 0.9992091
sample estimates: probability of success = 0.96875
```

Portanto, a probabilidade da hidroxiclороquina não ser eficaz é próxima de zero, pois a probabilidade de observarmos esta evidência de eficácia ao acaso é dada pelo **p-valor = 1.537e-08**. *É crucial considerar que as probabilidades apresentadas aqui e as apresentadas no site não são computadas pelo produtório de p-valores dos estudos incluídos, como tem sido divulgado erroneamente*⁶. Infelizmente este site acadêmico desinforma “*que o site c19stydy não seleciona os artigos que compõem a chamada meta-análise dos dados de pesquisa, misturando dados confiáveis a dados fantasiosos.*” Independente da falta de preparo e ética acadêmica, várias considerações podem ser feitas sobre o teste de sinal utilizado, que de qualquer forma, sumariza a robusta evidência já disponível.

1.1.6. Poder explanatório e Robustez da Evidência em Estudos Observacionais. Outra crítica desinformada e equivocada é que estudos observacionais não tem validade científica. De fato a metodologia de análise mais usada hoje em dia para análise de dados complexos inclui regressão multivariada, que leva em consideração a associação e dependência entre múltiplas variáveis, que pode ser aplicada em dados obtidos em estudos randomizados e observacionais (por exemplo, Taieb et al., 2021).

Por exemplo, para refutar deste argumento estulto basta considerar o método de *Propensity Score Matching Analysis (PSMA)* proposto por Rosebaum & Rubin em 1983⁷. A PSMA é usada em todas as ciências onde os efeitos de “*confounders*” (fatores, variáveis de confusão), levando a associações de causalidade espúrias, precisam ser controlados. Neste sentido os

⁵ Fonte: [00.250.50.7511.251.51.752+All studies Early treatment Effects reported in all COVID-19 hydroxychloroquine studies min, Q1, median, Q3, max Lower Risk Increased Risk hcq meta.com Oct 1, 2021](https://www.cochrane.org/2021/01/19/hydroxychloroquine-studies-min-q1-median-q3-max-lower-risk-increased-risk-hcq-meta-com-oct-1-2021)

⁶ <https://www.unicamp.br/unicamp/tv/2021/02/01/c19study-nao-e-fonte-confiavel>

⁷ <https://doi.org/10.1093/biomet/70.1.41>

estudos observacionais ideais são os que incluem a maior quantidade amostral possível para que a quantidade de pares de tratados e não tratados para um valor para um dado fator de confusão seja suficiente para propiciar poder estatístico para a inferência.

De acordo com os autores (Rosembaum & Rubin, 1983): “*A análise de escore de propensão (PSMA) avalia a probabilidade condicional de atribuição a um determinado tratamento dado um vetor de covariáveis observadas. Ambas as teorias de amostra grande e pequena mostram que o ajuste para o escore de propensão escalar é suficiente para remover o viés devido a todas as covariáveis observadas. As aplicações incluem: (i) amostragem pareada no escore univariado de propensão, que é uma generalização da correspondência discriminante, (ii) ajuste multivariado por subclassificação no escore de propensão, onde as mesmas subclasses são usadas para estimar os efeitos do tratamento para todas as variáveis de resultado e em todas as subpopulações, e (iii) representação visual do ajuste de covariância multivariada por um gráfico bidimensional.*”

Um exemplo importante da aplicação de PSMA foi no trabalho observacional de Arshad et al., publicado em junho de 2020 no *International Journal of Infectious Diseases (IJID)*⁸, conduzido pelo hospital do *Henry Ford Health System HFHS* de Detroit em conjunto com a *Wayne State University*, que concluiu que a hidroxicloroquina causou uma redução razão de risco de 66%, e que a hidroxicloroquina junto com azitromicina causaram uma redução de 71%, quando comparadas a nenhum destes tratamentos ($p\text{-valor} < 0.001$), provando a sinergia entre HCQ e AZI.

O poder da inferência no HFHS, indicada pelo $p\text{-valor}$ baixo, deveu-se ao fato de que o tamanho amostral de 2541 pacientes permitiu que o efeito de confusão do uso de outros fármacos, como anti-inflamatórios, usados em alguns dos pacientes tratados e não tratados, pudesse ser controlado pelo uso de PSMA. É importante frisar que neste estudo, o compasso de calibração (“*caliper*”), a variação usada nos valores dos fatores de confusão, foi zero, ou seja, houve pareamento perfeito entre tratados e não tratados para um dado valor de fator de confusão. Portanto, é inequívoco que este é um exemplo de estudo observacional com poder de um ensaio clínico randomizado (ECR) controlado por placebo. Críticas ao estudo tem sido feitas sistematicamente por elementos despreparados e desqualificados.

Outro aspecto relevante deste estudo é que não houve efeitos adversos relatados devido ao uso da HCQ. Este relato refuta a mentira sendo divulgada insistentemente que as 4-AQs causam reações adversas na administração por alguns dias de doses diárias, as quais milhões pessoas com doenças autoimunes tomam por anos a fio há mais de 70 anos.

Portanto havia evidência sólida e irrefutável de que a hidroxicloroquina em conjunto com a azitromicina eram eficazes no tratamento da COVID-19 desde junho de 2020. Este estudo, crucial, desprezado pela imprensa e formadores de opinião, não foi incluído nesta resenha por se tratar de pacientes hospitalizados. O sucesso da HCQ+AZI em pacientes hospitalizados no HFHS, deveu-se à dosagem adequada usada e a combinação farmacológica. É crucial perceber

⁸ <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.099>

que mesmo sem ele, todos os demais estudos aqui apresentados sustentam e agregam evidência de eficácia da HCQ no tratamento precoce da COVID-19.

Crucialmente a convergência entre resultados de ensaios observacionais e randomizados foram tratadas por Anglemyer e colegas de forma extensa e abrangente (Anglemyer et al., 2014)⁹. Os principais objetivos da revisão de Anglemyer e colegas foram: (i) avaliar o impacto do desenho do estudo - incluir ECRs versus desenhos de estudos observacionais (por exemplo, desenhos de coorte versus caso-controle) nas medidas de efeito estimadas e, (ii) explorar variáveis metodológicas que poderiam explicar quaisquer diferenças.

Os autores pesquisaram vários bancos de dados eletrônicos e listas de referência de artigos relevantes para identificar revisões sistemáticas que foram concebidas como revisões metodológicas para comparar as estimativas quantitativas do tamanho do efeito que medem a eficácia ou eficácia das intervenções de ensaios com estudos observacionais ou desenhos diferentes de estudos observacionais. Avaliaram também os riscos de viés das revisões incluídas.

Os resultados apresentados levam à conclusão que: ***há pouca evidência para diferenças significativas de estimativa de efeito entre estudos observacionais e ECRs, independentemente do desenho de um estudo observacional específico, heterogeneidade, inclusão de estudos farmacológicos ou uso de ajuste de escore de propensão (i.e., PSM).***

Os autores recomendam que os fatores diferentes do desenho do estudo por si só precisam ser considerados ao explorar as razões para a falta de acordo entre os resultados dos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. No caso da COVID-19, a maior parte dos ECRs sofrem de um reduzido tamanho amostral.

Infelizmente, uma grande parte da narrativa imposta desconsidera a ciência apresentada aqui, que embasa a metodologia utilizada e as evidências robustas e inquestionáveis da eficácia das 4-Aqs (HCQ, CQ) em particular, e do tratamento precoce sendo feito com dezenas de outros fármacos reposicionados em geral (ver sumário no item **2.2** abaixo).

1.1.7. Estudos randomizados precoces com HCT. Reiterando, estudos randomizados, duplo-cegos para avaliar os efeitos das 4-Aqs (HCQ, CQ) padecem de um pequeno tamanho amostral com um efeito da ordem (“effect size”) geralmente pequeno, ao redor de 20%. No entanto, eles têm gerado alguma evidência, como mostrado na **Figura 3** abaixo.

⁹ <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.MR000034.pub2/full>

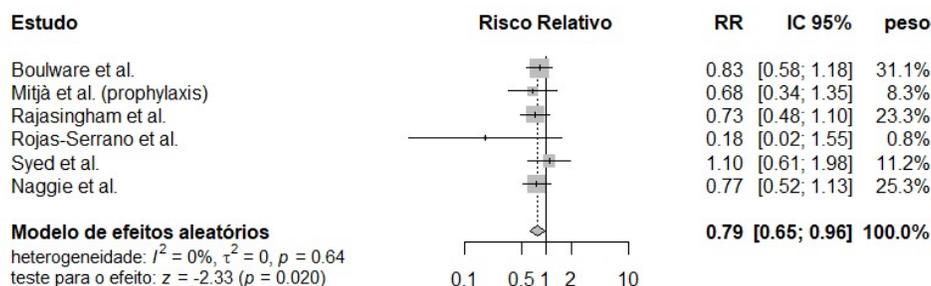


Figura 3. Forest plot mostrando que a evidência mais robusta para a eficácia da HCQ obtida por ECRs é para profilaxia ¹⁰.

Esta análise inclui um subconjunto exclusivamente de ECRs, que foram também incluídos no Study-c19 e que tiveram os dados verificados por outros cientistas (ver Nota Técnica 4) (ver **Tabela 1**). Na análise mostrada na **Tabela 1**, a mais recente publicação de Naggie e colegas (HERO) não foi incluída, o que faria o *p-valor* combinado cair abaixo de 0.009. No entanto, o *p-valor* combinado de 0.009 é bastante baixo e significa que os dados desses nove estudos randomizados são muito pouco compatíveis com a hipótese de que a droga não traz nenhum benefício clínico para qualquer desfecho.

Tabela 1. Estudos com desfecho primário clínico e correspondentes *p-valores* uni-caudais e tamanhos amostrais. O *p-valores* combinado aparece na última linha¹¹.

Estudo	p-valor (unicaudal)	tamanho amostral
Boulware et al.	0.178	821
Mitjà et al. (profilaxia)	0.135	2000
Rajasingham et al.	0.060	1483
Rojas-Serrano et al.	0.045	127
Syed et al.	0.699	94
Johnston et al.	0.545	217
Reis et al.	0.275	441
Schwartz et al.	0.844	148
Skipper et al.	0.059	423
Combinado	0.009	5754

A desvantagem de análises de teste de sinal ou de *p-valor* combinado é que não estimam o peso do efeito da ordem (“*effect size*”) mas estimam um *p-valor* da evidência apresentada, o que deve ser considerado como evidência relevante.

¹⁰ Fonte: Nota Técnica 4, documento anexo “Sobre o uso da hidroxiclороquina para o tratamento de covid-19: o que dizem os estudos randomizados?”

¹¹ Fonte: Nota Técnica 4, documento anexo “Sobre o uso da hidroxiclороquina para o tratamento de covid-19: o que dizem os estudos randomizados?”

Em suma, é importante perceber que a quantidade de estudos que demonstram a eficácia do tratamento precoce, para vários outros fármacos, cresce continuamente. Mesmo a exclusão de alguns não muda o suporte já obtido. Um exemplo importante é o estudo de Elgazzar et al., 2020^{12, 13} com ivermectina cujo *preprint* foi retirado de circulação e, mesmo assim, não mudou as conclusões de eficácia apresentadas na meta-análise de Bryant et al., 2021, como verificado por Neil a Fenton (2021) por meio de um teste de hipótese Bayesiana e modelagem hierárquica da eficácia da ivermectina.

Capítulo 2. Conclusão Sumária de Algumas Meta-Análises

As conclusões aqui compartilhadas foram geradas a partir das análises feitas pelo grupo internacional de pesquisadores que contribuem com o Study-c19 (<https://c19hcq.com/>):

2.1.1. 97% dos 32 estudos de tratamento inicial, precoce (imediate) relatam um efeito positivo (13 estatisticamente significativos de forma isolada). (ver código demonstrativo em R apresentado acima em **1.1.5** para o cálculo do *p-valor*).

2.1.2. A meta-análise usando o desfecho mais sério relatado mostra uma melhora de 64% [54-71%] para os 32 estudos de tratamento iniciais. Os resultados são semelhantes após análise de sensibilidade baseada em exclusão e após restrição a estudos revisados por pares. Restringir aos 8 ECRs (**Tabela 1**) mostra uma melhora de 46% [16-65%], e restringir aos 13 resultados de mortalidade (Study-c19) mostra uma mortalidade 75% [60-84%] mais baixa.

2.1.3. O tratamento tardio tem menos sucesso com apenas 68% dos 196 estudos relatando um efeito positivo (Study-c19, não detalhados aqui). Isso, porque tratamento em estágios muito avançados não é eficaz e pode ser prejudicial, especialmente quando se usa dosagens excessivas.

2.1.4. 83% dos ensaios clínicos randomizados (ECR) para tratamento precoce, profilático pré-exposição (PrEP) ou pós-exposição (PEP) relatam efeitos positivos, a probabilidade de isso acontecer para um tratamento ineficaz é 0,0038.

2.1.5. Há evidências de viés para a publicação de resultados negativos (Study-c19). 77% dos estudos prospectivos relatam efeitos positivos, em comparação com 71% dos estudos retrospectivos. Os estudos da América do Norte têm 2,8 vezes mais probabilidade de relatar resultados negativos do que os estudos do resto do mundo combinados, $p = 0,0000000251$, o que pode implicar em vieses de conflitos de interesse. A probabilidade de que um tratamento ineficaz gere resultados tão positivos quanto os 292 estudos é estimada em 1 em 156 trilhões.

2.1.6. As metanálises negativas do HCQ geralmente escolhem um subconjunto de ensaios, com foco no tratamento tardio, especialmente ensaios com tratamento muito tardio e dosagens excessivas. Infelizmente estes estudos foram divulgados insistentemente pela imprensa e serviram de base para decisões da OMS e várias agências de saúde e associações médicas.

¹² <https://www.researchsquare.com/article/rs-100956/v2>

¹³ Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and Prophylaxis of COVID-19 Pandemic; 2020. Disponível em: ver bibliografia abaixo

2.1.7. Embora muitos tratamentos tenham algum nível de eficácia, eles não substituem as vacinas e outras medidas para evitar a infecção. Apenas 5% dos estudos de HCQ mostram zero eventos no braço de tratamento. Isto indica que pessoas tratadas podem sofrer agravamento e, portanto, muito cuidado precisa ser tomado com a monitoração médica de pacientes sob tratamento precoce. No entanto, a HCQ é uma droga muito segura, tendo sido dispensada a milhões de pacientes reumáticos, em grande parte idosos, ao longo de décadas sem necessidade de eletrocardiogramas, &c.). Diarreia e náusea são os únicos efeitos colaterais comuns.

2.1.8. A eliminação de COVID-19 é uma corrida contra a evolução viral. Nenhum tratamento, vacina ou intervenção está 100% disponível é potencialmente eficaz contra todas as variantes atuais e futuras. Todos os meios práticos, eficazes e seguros devem ser usados. Não fazer isso aumenta o risco de COVID-19 se tornar endêmico; e aumenta a mortalidade, morbidade e danos colaterais.

2.1.9. Em suma, até o dia 7 de outubro houve 292 ensaios clínicos com 4-AQs, envolvendo 4.704 cientistas, 412206 pacientes resultando em 64% de melhora nos 32 ensaios sobre tratamento precoce detalhados na presente nota técnica, com uma redução de risco (RR= 0.36 [0.29-0.46]), 75% de melhora em mortalidade em 13 estudos de tratamento precoce (RR= 0.25 [0.16-0.40]), 46% de melhora em 8 “Ensaio Clínicos Randomizados (ECR) controlados por placebo” de tratamento precoce (RR= 0.54 [0.35-0.84]), 19% de melhora em 197 ensaios clínicos de tratamento tardio (RR= 0.81 [0.76-0.86]) e 21% de melhora e 45 estudos randomizados controlados (RR=0.79 [0.67-0.95]).

2.2. Outras moléculas com eficácia para a COVID-19. Apesar de não estarem sendo tratadas nesta Nota Técnica, mas nas demais notas anexadas parte desta coletânea, cabe frisar que há evidência de redução de risco (RR) para outras moléculas reposicionadas para o uso no tratamento da COVID-19. ***Quantos outros fármacos em uso hoje tem a mesma quantidade de evidência de eficácia como as 4-AQs e algumas das 16 outras que já mostraram redução de risco associada?***

A lista inclui 16 moléculas: 1) Proxalutamida RR=91%, 2) Fluvoxamina RR=89%, 3) Iotacarrageenan RR=80%, 4) Ivermectina RR=71%, 5) Povidone-Iodine RR=71%, 6) Casirivimab/imdevimab (REGN-COV2) RR=70%, 7) Nitazoxanide RR=58%, 8) Bamlanivimab RR=57%, 9) Vitamin RR=D 56%, 10) Budesonida RR=54%, 11) Bromexina RR=44%, 12) Colchicina RR=43%, 13) Zinc RR=39%, 14) Favipiravir RR=28%, 15) Remdesivir RR=24% e 16) Vitamina RR=C 21%.

Capítulo 3. Uso na Vida Real: Aplicações em Políticas de Saúde

Após a apresentação acima do compêndio irrefutável de dados científicos e considerações da qualidade da evidência disponível, seria óbvio que qualquer pessoa de bom senso e idoneidade inquestionável irá entender que se referir à hidroxicloroquina como “*fármaco sem evidência comprovada*” é no mínimo falso além de conduzir desinformados à morte, como veremos.

Este mantra lesivo, no entanto, é também refutado pela evidência na realidade do uso público, além de estudos clínicos observacionais e randomizados. Para tanto, deve-se considerar a evidência da eficácia da HCQ no uso populacional onde ela faz parte dos protocolos de saúde nacionais da Cuba¹⁴, da China¹⁵, &c. e é usada em dezenas de locais ao redor do mundo. Para o presente trabalho, apenas três exemplos de uso extenso a nível populacional serão apresentados em algum detalhe: Senegal, Marselha (França) e Porto Feliz (SP, BR).

3.1. Senegal. HCQ faz parte do protocolo nacional do Senegal, que tem mantido uma mortalidade por milhão inferior a um (1:1.000.000) desde o início de 2020. No Senegal, a gestão de casos de COVID-19 baseou-se no tratamento sintomático, a critério do médico responsável pelo tratamento. No início da epidemia, com o debate sobre o uso do HCQ, os primeiros pacientes eram tratados apenas sintomaticamente (Taieb et al., 2021).

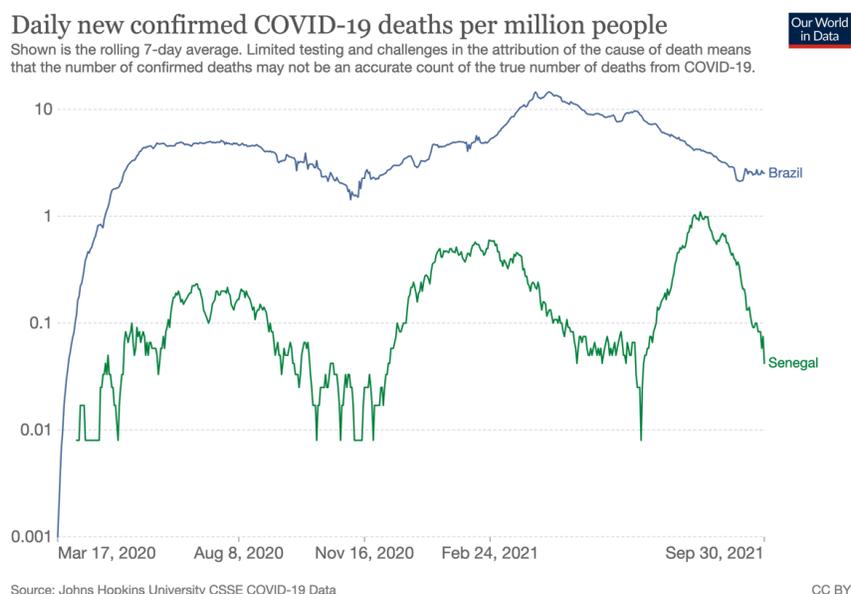


Figura 4. Mortalidade por milhão no Brasil comparado com Senegal. O uso da escala logarítmica é ideal para revelar a diferença de mortalidade atingindo até 100 vezes entre os dois países. Fonte: Our World in Data.

Em meados de março de 2020, a HCQ passou a ser usada por vários médicos e no início de abril a HCQ foi combinada com o AZM (Taieb et al., 2021). Até o dia 6 de outubro de 2021 o Senegal não usou ivermectina no programa nacional (informação pessoal, Instituto Pasteur Dacar, Senegal). O Senegal registrou 1.860 mortes por SARS-CoV-2 desde o início da epidemia e notificou 73802 casos de COVID-19 segundo a OMS¹⁶. O Senegal administrou pelo menos 1.812.874 doses de vacinas COVID até agora. Assumindo que cada pessoa precisa de 2 doses, é o suficiente para ter vacinado cerca de 5,6% da população do país. Ademais, é necessário

¹⁴ Cuba: <https://quinina.com.br/cuba-cloroquina-no-protocolo-de-actuacion-nacional-para-la-covid-19-version-1-6-28-marzo-2021/>

¹⁵ China: <https://quinina.com.br/tratamento-precoce-na-china-o-livro-branco-chines/>

¹⁶ <https://tradingeconomics.com/senegal/coronavirus-deaths>

considerar a estrutura etária do Senegal. Em 2020, cerca de 42,59% da população total do Senegal tinha entre 0 e 14 anos, 54,3% entre 15 e 64 anos e 3,11% acima de 65 anos¹⁷.

O Brasil por sua vez tem cerca de 21,0% da população entre 0 e 14 anos, 69,74% entre 15 e 64 anos e 9,25% acima de 65 anos¹⁸. Apesar do Senegal ter 2,97 vezes menos idosos acima de 65 anos de idade, tem uma mortalidade por milhão variando de 10 a 100 vezes menores do que no Brasil (**Figura 4**), que mantém uma média ao redor de 25 vezes mais mortes que no Senegal (ver **Tabela 2** abaixo).

É importante reiterar que o Senegal vacinou 5,6% da população enquanto o Brasil está com 57,5% da população vacinada¹⁹. Ademais o PIB per capita do Brasil é 4,7 vezes maior do que o do Senegal²⁰. Portanto a diferença de mortalidade entre estes dois países não é explicada pela vacinação, ou por diferenças evidentes nas diferenças das pirâmides etárias e socioeconômicas. Estes dados sugerem enfaticamente **que poderíamos ter tido uma redução de mortalidade significativa no Brasil**, caso os protocolos em uso no Senegal tivessem sido aplicados no Brasil. Notar que Cuba também aplica o protocolo precoce e tem mortalidade por milhão 4 vezes menor que o Brasil²¹.

O protocolo usado no Senegal também teve uma avaliação importante no estudo de Taieb et al., (2021) publicado no *Journal of Clinical Medicine*²². Os dados foram coletados em pacientes hospitalizados de 2 de março de 2020 a 31 de outubro de 2020. A análise incluiu 926 pacientes, e variáveis categóricas foram comparadas usando o teste exato de Fisher e as variáveis contínuas usando ANOVA. Para explorar os fatores de risco associados ao estado clínico, foram realizados modelos logísticos multivariados não ajustados e covariados ajustados. Todas as covariáveis incluídas nos modelos multivariados foram escolhidas por sua relevância clínica.

Um achado muito importante, comunicado pessoalmente pelos autores do trabalho, foi a redução significativa de mortalidade devida ao tratamento de HCQ+AZI. O OR (univariado) foi de 0,10 (0,06-0,16, $p < 0,001$), significando uma redução de mortalidade de 90%, e após considerar os fatores de confusão, principalmente idade, obteve-se um OR (mutivariado) de 0,23 (0,12-0,42, $p < 0,001$), implicando em uma **redução de mortalidade de 77%**. Dacar é a capital e maior cidade do Senegal com uma população de 1.030.594, enquanto a população da área metropolitana de Dakar é estimada em 3,94 milhões em 2021. Portanto Dacar é uma cidade grande e densamente populada o que deveria facilitar o espalhamento do SARS-CoV-2²³. Valores de mortalidade próximos aos do Senegal foram observados em Marselha e publicados por Million et al., (2021) no jornal *Cardio Vascular Medicine*²⁴, indicando que fatores demográficos e socioeconômicos aparentemente não tem um papel significativo na redução de

¹⁷ <https://www.statista.com/statistics/450463/age-structure-in-senegal/>

¹⁸ <https://www.statista.com/statistics/270806/age-structure-in-brazil/>

¹⁹ <https://graphics.reuters.com/world-coronavirus-tracker-and-maps/countries-and-territories/brazil/>

²⁰ <https://pt.countryeconomy.com/paises/comparar/brasil/senegal>

²¹ <https://quinina.com.br/cuba-cloroquina-no-protocolo-de-actuacion-nacional-para-la-covid-19-version-1-6-28-marzo-2021/>

²² <https://doi.org/10.3390/jcm10132954>

²³ <https://en.wikipedia.org/wiki/Dakar>

²⁴ <https://rcm.imrpress.com/EN/10.31083/j.rcm2203116>

mortalidade observada em alguns locais do mundo onde o tratamento com HCQ + AZI está em uso.

3.2. Marselha, França. O trabalho de Million et al. (2021) do IHU-Méditerranée Infection²⁵, Aix Marseille Univ., Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (AP-HM) é sobre uma das maiores coortes de pacientes com COVID-19 já publicada e revela o descompasso entre políticas de estado irresponsáveis e suas consequências devastadoras e o enorme crime de calúnia e difamação sendo cometido constantemente por desqualificados que desabonam o esforço heroico do grupo do Prof. Dider Raoult, um dos grandes infectologistas atuais.

Os autores avaliaram a mortalidade específica por idade de pacientes ambulatoriais adultos não selecionados infectados com SARS-CoV-2 tratados precocemente em um hospital de dia dedicado à COVID e avaliaram se o uso de hidroxicloroquina (HCQ) + azitromicina (AZ) estava associado a uma melhor sobrevida nesta coorte. Um estudo de coorte monocêntrico retrospectivo foi conduzido no hospital-dia do centro IHU de março a dezembro de 2020 em adultos com infecção comprovada por PCR que foram tratados ambulatorialmente com um protocolo padronizado. O desfecho primário foi a mortalidade em 6 semanas, e os desfechos secundários foram transferência para a unidade de terapia intensiva e taxa de hospitalização. Entre 10.429 pacientes (idade mediana, 45 [“*interquartile range*” IQR 32–57] anos; 5597 [53,7%] mulheres), 16 morreram (0,15%).

A taxa de mortalidade por infecção foi de 0,06% entre os 8.315 pacientes tratados com HCQ + AZ. Nenhuma morte ocorreu entre os 8.414 pacientes com menos de 60 anos. Idade avançada e sexo masculino foram associados a maior risco de morte, transferência de UTI e hospitalização. Resultados similares foram obtidos no Senegal (Taieb et al., 2021). O tratamento com HCQ + AZ (0,17 [0,06–0,48]) foi associado a um menor risco de morte, independentemente da idade, sexo e período epidêmico. A meta-análise evidenciou consistência com 4 estudos ambulatoriais anteriores (32.124 pacientes - OR = 0,31 [0,20–0,47], I² = 0%).

O tratamento ambulatorial precoce de COVID-19 com HCQ + AZ como padrão de cuidado foi demonstrado estar associado a mortalidade muito baixa, e o HCQ + AZ melhorou a sobrevida de COVID-19 em comparação com outros regimes. Ademais, o tratamento com HCQ não foi associado a efeitos colaterais cardíacos graves, mas foi associado a uma redução significativa da taxa de mortalidade por infecção IFR de 75%. Reiterando, esta coorte está entre as maiores de pacientes COVID-19 tratados em ambiente ambulatorial, com as taxas de mortalidade mais baixas: a IFR foi de 0,15% (0,06% entre aqueles tratados com HCQ + AZ) versus 0,7% e 1,1% (0,30% e 0,39% entre os pacientes tratados com HCQ) nas coortes ambulatoriais iraniana (169 / 22.784 pacientes com PCR positiva) e saudita (61/5541 pacientes), respectivamente.

Crucialmente, em Marselha, A IFR entre pacientes de todas as idades tratados com HCQ+AZI foi de 60 por 100.000, o que é muito menor do que a taxa de infecção natural, mesmo quando avaliada nas melhores condições, como na Islândia, onde foi estimado em 300 por 100.000. A IFR também foi estimada em 89 por 100.000 em pacientes com <70 anos de idade na Dinamarca. Para a mesma faixa etária, no sistema IHU de Marselha o IFR foi 41 por 100.000

²⁵ <http://fr.ap-hm.fr/>

(4/9700) para todos os pacientes ambulatoriais e 25 por 100.000 para aqueles tratados com HCQ + AZ (2/7823) (ver Tabela 1 do trabalho de Million et al. 2021).

3.3. Porto Feliz, São Paulo Brasil. Uma terceira fonte robusta de evidência independente de suporte para a eficácia do tratamento precoce vem do município de Porto Feliz em São Paulo, que vem utilizando o tratamento com HCQ + AZI desde 2020 de forma consequente.

Porto feliz tem tido sucesso desde 2020 e mantido uma política consequente e bem gerida, sendo hoje uma referência de município no Estado de São Paulo. Em função disto, a estrutura de saúde do município chegou a receber uma quantidade significativa de pacientes realocados de outros municípios com problemas de superlotação das unidades de tratamento intensivo.

Na **Figura 5** nota-se uma redução significativa de letalidade em Porto Feliz quando comparada às letalidades mundiais, nacionais e estaduais. Como há muito fluxo de doentes entre municípios, os valores podem estar subestimando a diferença de letalidade que poderia inclusive ser 4.53 vezes maior que a estadual se a estimativa de 0.75% baseada em tratamentos prescritos em Porto Feliz fosse utilizada.

As implicações destas observações independentes de reduções de letalidade apresentadas aqui serão objeto de análise nesta Nota Técnica e deveriam se tornar uma preocupação prioritária de todos os que tem por obrigação zelar pelo Brasil e seu povo.

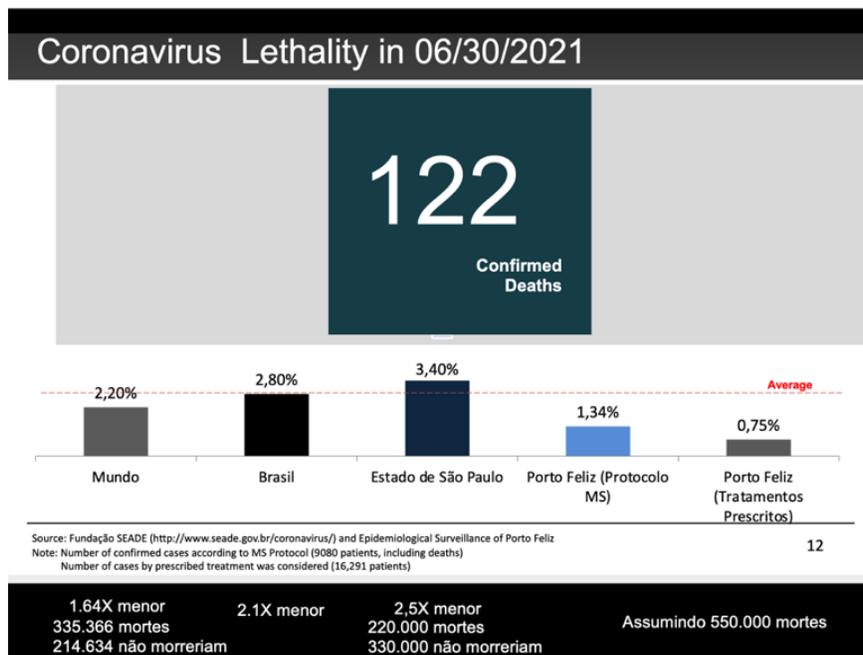


Figura 5. Letalidade em Porto Feliz (1.34%) comparada com o Estado de São Paulo (3.40%), Brasil e o resto do mundo (2.20%). Dados de mortalidade no Brasil e de Porto Feliz de Julho de 2021 quando tínhamos ao redor de 550 mil mortes no país²⁶.

²⁶ Fonte: Secretaria de Saúde de Porto Feliz. Ver origem dos dados na Figura.

Capítulo 4. Estimando a Dimensão da Mortandade

Os dados apresentados nestes 3 exemplos no **Capítulo 3** conduzem à óbvia pergunta: *Quantas pessoas morreram no Brasil devido ao combate contra o tratamento precoce?*

Na **Tabela 2** abaixo, observa-se que a letalidade notificada em Porto Feliz conduz *novamente, e de forma independente, a uma estimativa considerável de redução de mortes no estado e no país, caso a política de intervenção farmacológica de enfrentamento da COVID-19 daquele município tivesse sido implementada cedo em 2020.*

Esta redução de letalidade ainda seria quase 5 vezes menor que as diferenças de mortes por milhão observadas comparando o Brasil com o Senegal. Portanto, independente das estimativas, estas observações evidenciam um completo desvio da realidade e desprezo pela ciência e a vida humana. Esta conduta de negação dos fatos está conduzindo a um crime inominável contra a humanidade.

Mas podemos estender as estimativas à comparação com Senegal, Cuba, &c. A **Tabela 2** abaixo apresenta uma estimativa avassaladora.

Tabela 2. Comparação da mortalidade entre o Senegal que adota o tratamento precoce como parte de política de saúde pública e Brasil e França que não.

	Casos	Mortes	IFR*	População	Mortes/milhão	Excesso de mortalidade
Brasil	21.500.000	599.000	2.8%	212.559.417	0,00282	25,4 X
França	7.120.000	118.000	1.7%	65.273.511	0,00181	16,3 X
Senegal	73.806	1.860	2.5%	16.743.927	0,00011	-
Cuba	901.000	7.663	0,9%	11.326.616	0,00068	6,1X

Nota.²⁷ A mortalidade por milhão em países com tratamento precoce é uma ordem de magnitude menor. Cuba apresenta 4.14X menos mortalidade por milhão que o Brasil e foi incluída como um controle de mortalidade de um país com um sistema de saúde desenvolvido que faz o tratamento precoce. *A razão de fatalidade por infecção (IFR) percentual no Senegal é maior que na França e equivalente à do Brasil, possivelmente devido ao fato de que testagem no Senegal é menos eficiente que nestes dois países.

Importante notar que a mortalidade no Brasil e França é de uma ordem de grandeza maior que do Senegal e Cuba, que são países que disponibilizam o tratamento precoce. Estes valores levam a estimativas de excesso de mortalidade no Brasil inaceitáveis. *Caso tivéssemos aplicado o*

²⁷ Fontes: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=COVID+mortality+countries>,
<https://www.worldometers.info/world-population/population-by-country/>

protocolo do Senegal no Brasil poderíamos ter tido ao redor de 24 mil mortes e na França 7251 mortes.

Resultados de redução significativa de mortalidade em países usando ivermectina em nível populacional como Índia, México, República Tcheca, Eslováquia, &c., reforçam a noção de que tivemos um excesso de mortalidade de 50 a mais 80% caso o tratamento tivesse sido implementado ao redor do mundo.

Cabe determinar com honestidade e senso de justiça o porquê de não termos evitado um número próximo ou excedendo um quarto de milhão de mortes no Brasil.

É muito importante frisar novamente (ver **Capítulo 2**) que tratamento ambulatorial e hospitalar não excluem vacinação e todas as estratégias de intervenção farmacológica são complementares e sinérgicas. Mas certamente o fato de que a autorização do uso emergencial de vacinas experimentais teria sido dificultada devido à existência de tratamento comprovadamente eficaz, aqui extensivamente demonstrado, pode ter tido um papel na demonização do tratamento precoce no Brasil e em diversos outros locais.

Capítulo 5. Motivos Corporativos para o Combate ao Tratamento Precoce

É crucial que seja entendido que este não é um posicionamento “antivacina”, mas um posicionamento a favor do uso de fármacos que, quando usados nas fases anteriores ao desenvolvimento de quadros sistêmicos graves, reduzem o risco associado ao tempo de hospitalização e letalidade e evitam que pessoas sejam vacinadas recém infectadas ou antes de montarem uma resposta imune robusta após vacinação.

O lucro advindo da falta de tratamentos baratos e eficazes é óbvio e bilhões de U\$ dólares estão sendo obtidos por várias empresas ao redor do mundo em função disto, que agora estão também mirando o mercado do tratamento precoce com drogas proprietárias e caras. Uma das razões plausíveis para a demonização de fármacos antivirais reposicionados e baratos é que se eles estivessem sendo usados, não seria possível uma Aprovação Emergencial de Uso (AEU) emitida pelo FDA nos Estados Unidos. O mesmo argumento explica a oposição a várias das 17 moléculas citadas (ver **2.2.** acima). Esta consideração tem sido feita por membros de associações médicas como a *America's Frontline Doctors* (AFLDS)²⁸ e a *Association of American Physicians and Surgeons* (AAPS)²⁹ &c., que tem sido acusados pela mídia de serem membros *de grupos de extrema direita, antivaxers, negacionistas, terraplanistas e anticiência*. Obviamente são acusados do que os acusadores são.

²⁸ Fonte da versão traduzida: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-medical-products-and-related-authorities>

²⁹ https://aapsonline.org/?__cf_chl_captcha_tk__=pmd_JR1KmxgILUechFqYln3RrghOYve0AZWrrJhRnVFiwZk-1634854307-0-gqNtZGzNAVujcnBszQh9

5.1. Informação Regulatória da FDA sobre Aprovações Emergenciais de Uso (AEU). O regulamento para o uso emergencial da *Food and Drugs Administration* (FDA) nos USA informa no Ítem **d. Sem Alternativas**, que:

“Para que a FDA emita uma AEU, não deve haver alternativa adequada, aprovada e disponível ao produto candidato para diagnosticar, prevenir ou tratar a doença ou condição. Um produto alternativo em potencial pode ser considerado "indisponível" se não houver suprimento suficiente da alternativa aprovada para atender plenamente à necessidade de emergência. Um produto alternativo em potencial pode ser considerado "inadequado" se, por exemplo, houver dados contra indicadores para circunstâncias ou populações especiais (por exemplo, crianças, indivíduos imuno comprometidos ou indivíduos com alergia a medicamentos), se uma forma de dosagem de um produto aprovado for inadequada para uso em uma população especial (por exemplo, um comprimido para indivíduos que não podem engolir comprimidos), ou se o agente for ou puder ser resistente a produtos alternativos aprovados e disponíveis.”

5.1. Recomendações Advindas desta Nota Técnica. Várias iniciativas devem ser tomadas dado o fato que esta Nota Técnica apresenta evidência de que possivelmente um significativo impacto na saúde pública e na economia do Brasil decorreu de uma atuação lesiva e integrada de vários agentes de forma aparentemente organizada e orquestrada. Uma lista de preliminar poderia incluir as sugestões abaixo.

5.1.2. É crucial que o papel das associações entre algumas corporações, veículos de mídia, jornalistas, formadores de opinião e políticos sejam mais bem esclarecidos no melhor interesse da saúde e preservação dos direitos da população em geral.

5.1.3. É sugerido que este material seja usado para que sejam mitigados o cancelamento de profissionais da saúde, pesquisadores e demais membros da sociedade por estarem defendendo, divulgando a apoiando o tratamento precoce e impedir sua criminalização.

5.1.4. É sugerido que este documento seja divulgado e que sejam encorajadas e apoiadas outras Notas Técnicas similares, envolvendo os outros fármacos aqui não abordados, para que se fortaleça o embasamento técnico-científico para ações judiciais e legislativas.

5.1.5. É fundamental que sejam conduzidos e estimulados debates, seminários, workshops em instituições acadêmicas, associações de classe e empresas e que os representantes do povo conduzam no parlamento audiências públicas onde os que escamoteiam a verdade sejam expostos ao contraditório.

5.1.6. Seria muito importante que sites na internet fossem criados e protegidos para a divulgação de fatos e material sendo suprimido nas redes sociais, academia, grande parte da mídia, grande parte dos governos no Brasil, &c. Um exemplo extraordinário é o site *Tratamento Precoce quinina.com*³⁰ que tem publicado desde 2020 uma vasta quantidade de material sobre o tratamento precoce, desde aspectos técnico-científicos, ensaios críticos e

³⁰ <https://quinina.com.br/>

elucidativos, até políticos e jurídicos. Este site é no momento uma das únicas memórias úteis da COVID-19 no Brasil.

Apêndice 1. Lista de Sumários Descritivos de Trabalhos sobre o uso da HCQ e AZI em uso no Tratamento Precoce.

Trabalhos compilados no Study-c19³¹ serão apresentados agora a partir do último incluído de 14 de setembro de 2021 até os de 2020 em ordem retrógrada. Os trabalhos estão apresentados por data e as conclusões favoráveis à eficácia da hidroxicloroquina (HCQ) que são mais robustas quando da associação com a azitromicina (AZI) serão mostradas em verde ↓. Evidências contrárias estão em Vermelho ↑.

A escolha de estudos com tratamento precoce (em fase 1 e 2 da doença) é explicada pelo fato de que o uso da HCQ em pacientes graves não é recomendado, uma vez que seu efeito é minimizado na fase 3 (hiperinflamatória, trombótica e sistêmica) da doença.

Sep 29	Early, Late, PrEP, PEP	Covid Analysis (Preprint) (meta analysis)	meta-analysis v152	HCQ for COVID-19: real-time meta analysis of 290 studies
<p>Details • 97% of the 32 early treatment studies report a positive effect (13 statistically significant in isolation). • Meta analysis using the most serious outcome reported shows 64% risk reduction. Ver considerações sobre a meta análise abaixo.</p>				
Sep 14	Early	Accinelli et al., Travel Medicine and Infectious Disease, doi:10.1016/j.tmaid.2021.102163 (Peer Reviewed)		Hydroxychloroquine / azithromycin in COVID-19: The association between time to treatment and case fatality rate
<p>Details Retrospective 1,265 outpatients in Peru treated with HCQ+AZ showing mortality associated with treatment delay. Mortality was six times lower than the national average.</p>				
Sep 9	Early	Sawanpanyalert et al., Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health, 52:4 (Peer Reviewed)	progression, ↓42.0%, p=0.37	Assessment of outcomes following implementation of antiviral treatment guidelines for COVID- 19 during the first wave in Thailand
<p>Details Retrospective 744 hospitalized patients in Thailand, showing lower risk of a poor outcome for favipiravir treatment within 4 days of symptom onset. Early treatment with</p>				

³¹ <https://c19hcq.com/>

CQ/HCQ and lopinavir/ritonavir or darunavir/ritonavir also showed lower risk but without statistical significance.

Aug 25 Early Rodrigues et al., International Journal of Antimicrobial Agents, [doi:10.1016/j.ijantimicag.2021.106428](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106428) (Peer Reviewed) hosp., ↑200.0%, p=1.00

Hydroxychloroquine plus azithromycin early treatment of mild COVID-19 in outpatient setting: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial evaluating viral clearance

[Details](#) RCT 84 low risk patients, 42 treated with HCQ/AZ, showing no significant differences. There was only one hospitalization which was in the treatment arm.

Jul 29 Early Sobngwi et al., medRxiv, [doi:10.1101/2021.07.25.21260838](https://doi.org/10.1101/2021.07.25.21260838) (Preprint) no recov., ↓51.6%, p=0.44

Doxycycline is a safe alternative to Hydroxychloroquine + Azithromycin to prevent clinical worsening and hospitalization in mild COVID-19 patients: An open label randomized clinical trial (DOXYCOV)

[Details](#) RCT 194 mild/asymptomatic low-risk patients in Cameroon, 97 treated with HCQ+AZ and 97 treated with doxycycline, showing 2.1% symptomatic patients at day 10 with HCQ+AZ, versus 4.3% with doxycycline, but without statistical significance.

May 27 Early Million et al., Reviews in Cardiovascular Medicine, [doi:10.31083/j.rcm2203116](https://doi.org/10.31083/j.rcm2203116) (preprint 5/27/2021) (Peer Reviewed) death, ↓83.0%, p=0.0007

Early Treatment with Hydroxychloroquine and Azithromycin in 10,429 COVID-19 Outpatients: A Monocentric Retrospective Cohort Study

[Details](#) Retrospective 10,429 outpatients in France, 8,315 treated with HCQ+AZ a median of 4 days from symptom onset, showing significantly lower mortality with treatment.

May 12 Early Drancourt et al., Viruses, [doi:10.3390/v13050890](https://doi.org/10.3390/v13050890) (Peer Reviewed)

SARS-CoV-2 Persistent Viral Shedding in the Context of Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment

[Details](#) Retrospective 3,737 patients in France, showing lower risk of persistent viral shedding with HCQ+AZ treatment.

Apr 6 Early Mokhtari et al., International Immunopharmacology, [doi:10.1016/j.intimp.2021.107636](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107636) (Peer Reviewed) death, ↓69.7%, p<0.0001 Clinical outcomes of patients with mild COVID-19 following treatment with hydroxychloroquine in an outpatient setting

[Details](#) Retrospective 28,759 adult outpatients with mild COVID-19 in Iran, 7,295 treated with HCQ, showing significantly lower hospitalization and mortality with treatment.

Mar 12 Early Roy et al., medRxiv, [doi:10.1101/2021.03.08.21252883](https://doi.org/10.1101/2021.03.08.21252883) (Preprint) recov. time, ↓2.4%, p=0.96 Outcome of Different Therapeutic Interventions in Mild COVID-19 Patients in a Single OPD Clinic of West Bengal: A Retrospective study

[Details](#) Retrospective database analysis of 56 mild COVID-19 patients, all treated with vitamin C, vitamin D, and zinc, comparing ivermectin + doxycycline (n=14), AZ (n=13), HCQ (n=14), and SOC (n=15), finding that all groups recover quickly, and ..

Feb 28 Early Thakar et al., Indian J. Med. Res., [doi:10.4103/ijmr.IJMR_3665_20](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_3665_20) (Peer Reviewed) Chloroquine nasal drops in asymptomatic & mild COVID-19: An exploratory randomized clinical trial

[Details](#) Small RCT for CQ nasal drops suggesting efficacy in preventing infection, while no significant difference was seen for patients that already had mild COVID-19.

Feb 26 Early Amaravadi et al., medRxiv, [doi:10.1101/2021.02.22.21252228](https://doi.org/10.1101/2021.02.22.21252228) (Preprint) no recov., ↓60.0%, p=0.13 Hydroxychloroquine for SARS-CoV-2 positive patients quarantined at home: The first interim analysis of a remotely conducted randomized clinical trial

[Details](#) Tiny early-terminated 34 patient RCT for outpatient treatment showing faster recovery with treatment (not statistically significant). All patients recovered (3 control patients recovered after crossover to the treatment arm). There was no..

Feb 26 Early Giraud-Gatineau et al., Research Square, [doi:rs.3.rs-251817/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-251817/v1) (Preprint) The Need for Early Management in Patients With COVID-19

[Details](#) Review of early treatment of COVID-19 at IHU Méditerranée Infection in France, including HCQ+AZ treatment, comparing outcomes to those for all of France. Age-standardized mortality was lower with early treatment for all periods...

Feb
10

Early, Desai et al., J. Clinical Medicine,
Late [doi:10.3390/jcm10040686](https://doi.org/10.3390/jcm10040686) (Peer Reviewed)

The Use of Antiviral Agents against SARS-CoV-2: Ineffective or Time and Age Dependent Result? A Retrospective, Observational Study among COVID-19 Older Adults

[Details](#) Retrospective 143 COVID-19 hospitalized patients >65yo, showing adjusted OR for antiviral treatment starting within 6 days of 0.44 [0.2-0.9], $p = 0.02$, compared to treatment started later.

Jan
25

Early Dabbous et al., Archives of Virology,
[doi:10.1007/s00705-021-04956-9](https://doi.org/10.1007/s00705-021-04956-9) (Peer Reviewed)

Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study

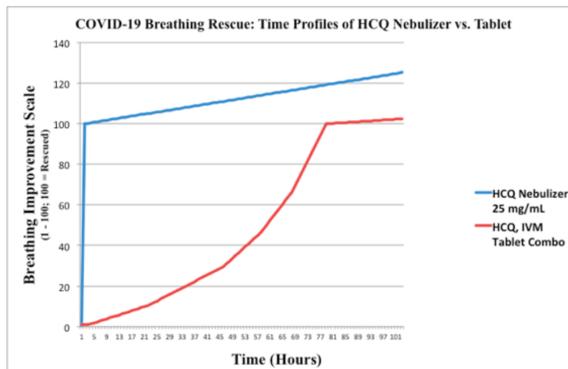
[Details](#) RCT with 44 favipiravir patients and 48 CQ patients, showing non-statistically significant lower mortality, ventilation, and hospitalization time with favipiravir.

Jan
24

Early Zelenko, Z., Preprint (Preprint)

Nebulized Hydroxychloroquine for COVID-19 Treatment: 80x Improvement in Breathing

[Details](#) Report on the use of nebulized HCQ showing much more rapid improvement compared to tablets, with 95% of patients experiencing improved breathing within 1 hour. Author notes that the effectiveness of HCQ is time and dose dependent, with a primary issue being the time it takes for a therapeutic dosage to reach the lungs, and that treatment with tablets may take an average of 80 hours to achieve significant clinical improvement. Author notes that it may take 3-7 days to achieve optimal alveolar concentrations with tablets, whereas nebulized HCQ administered as microdroplets directly to the lungs achieves optimal alveolar concentration in approximately one hour and is associated with faster clinical improvement, reduction in pulmonary complications, and a reduction in medical costs.



Nota. Perceber que a melhora da capacidade respiratória é quase imediata. Ao contrário do que é propalado mentirosamente pela imprensa e formadores de opinião. Lastimável ver a Justiça do Brasil processando médicos que usam e usaram esta técnica.

Dec 30 2020 Early Procter et al., Reviews in Cardiovascular Medicine, [doi:10.31083/j.rcm.2020.04.260](https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.04.260) (Peer Reviewed) Clinical outcomes after early ambulatory multidrug therapy for high-risk SARS-CoV-2 (COVID-19) infection

Details Retrospective 922 outpatients, with 320 treated early due to age>50 or comorbidities, showing 2.2% hospitalization and 0.3% death, which authors note is considerably lower than reported in other studies in their region. At least two of z..

Early Su et al., BioScience Trends, [doi:10.5582/bst.2020.03340](https://doi.org/10.5582/bst.2020.03340) (Peer Reviewed) progression, ↓84.9%, p=0.006 Efficacy of early hydroxychloroquine treatment in preventing COVID-19 pneumonia aggravation, the experience from Shanghai, China

Dec 23 2020 Details 85% lower disease progression with early use of HCQ. Retrospective 616 patients in China showing adjusted progression HR 0.15, p = 0.006.

Risk of disease progression, 84.9% lower, RR 0.15, p = 0.006, treatment 261, control 355, adjusted, binary logistic regression.

Improvement time, 24.0% lower, relative time 0.76, p = 0.02, treatment 261, control 355, adjusted, Cox proportional hazards regression.

Su et al., 12/23/2020, retrospective, China, Asia, peer-reviewed, 9 authors, dosage 400mg days 1-10, 400mg daily for 10-14 days.

Dec 11 2020 Early Sogut et al., The American Journal of Emergency Medicine, [doi:10.1016/j.ajem.2020.12.014](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.014) (Peer Reviewed) safety analysis Safety and efficacy of hydroxychloroquine in 152 outpatients with confirmed COVID-19:

				A pilot observational study
		Details Safety study of 152 outpatients concluding that HCQ is safe for COVID-19, was well tolerated, and was not associated with a risk of ventricular arrhythmia due to drug-induced QTc interval prolongation.		
Dec 9 2020	Early	Agusti et al., Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, doi:10.1016/j.eimc.2020.10.023 (Peer Reviewed)	progression, ↓68.4%, p=0.21	Efficacy and safety of hydroxychloroquine in healthcare professionals with mild SARS-CoV-2 infection: prospective, non-randomized trial
		Details Small trial of low dose HCQ for healthcare workers with mild SARS-CoV-2 showing 68% lower progression to pneumonia, p = 0.21, and faster, but not statistically significant viral clearance.		
Nov 20 2020	Early	Omrani et al., EClinicalMedicine, doi:10.1016/j.eclinm.2020.100645 (Peer Reviewed)	hosp., ↓12.5%, p=1.00	Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19
		Details Low risk patient RCT for HCQ+AZ and HCQ vs. control, not showing any significant differences.		
Nov 12 2020	Early	Simova et al., New Microbes and New Infections, doi:10.1016/j.nmni.2020.100813 (Peer Reviewed)	hosp., ↓93.8%, p=0.01	Hydroxychloroquine for prophylaxis and treatment of COVID-19 in health care workers
		Details 100% reduction in hospitalization and cases with early treatment using HCQ+AZ+zinc. Brief report on healthcare workers in Bulgaria.		
Nov 4 2020	Early	Cadegiani et al., New Microbes and New Infections, doi:10.1016/j.nmni.2021.100915 (preprint 11/4/2020) (Peer Reviewed)	death, ↓81.2%, p=0.21	Early COVID-19 Therapy with azithromycin plus nitazoxanide, ivermectin or hydroxychloroquine in Outpatient Settings Significantly Improved COVID-19 outcomes compared to Known outcomes in untreated patients

[Details](#) Comparison of HCQ, nitazoxanide, and ivermectin showing similar effectiveness for overall clinical outcomes in COVID-19 when used before seven days of symptoms, and overwhelmingly superior compared to the untreated COVID-19 population...

Oct 31 2020 Early Szente Fonseca et al., Travel Medicine and Infectious Disease, [doi:10.1016/j.tmaid.2020.101906](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101906) (Peer Reviewed) hosp., ↓64.0%, p=0.0008 Risk of Hospitalization for Covid-19 Outpatients Treated with Various Drug Regimens in Brazil: Comparative Analysis

[Details](#) 64% lower hospitalization with HCQ. Retrospective 717 patients in Brazil with early treatment, adjusted OR 0.32, p=0.00081, for HCQ versus no medication, and OR 0.45, p=0.0065, for HCQ vs. anything else.

Oct 26 2020 Early Derwand et al., International Journal of Antimicrobial Agents, [doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106214](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106214) (preprint 7/3) (Peer Reviewed) death, ↓79.4%, p=0.12 COVID-19 Outpatients – Early Risk-Stratified Treatment with Zinc Plus Low Dose Hydroxychloroquine and Azithromycin: A Retrospective Case Series Study

[Details](#) 79% lower mortality and 82% lower hospitalization with early HCQ+AZ+Z. No cardiac side effects. Retrospective 518 patients (141 treated, 377 control).

Oct 20 2020 Early, Late IHU Marseille (Preprint) (meta analysis) meta-analysis Meta-analysis on chloroquine derivatives and COVID-19 mortality

[Details](#) Updated meta analysis of 41 studies showing CQ/HCQ OR 0.57, p<0.0001 from clinical studies. For big data studies authors find inconsistent results and OR 0.83, p=0.0014, and for all studies combined OR 0.72, p<0.0001.

Oct 17 2020 Early Mohana et al., International Journal of Infectious Diseases, [doi:10.1016/j.ijid.2020.10.031](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.031) (preprint 8/17) (Peer Reviewed) safety analysis Hydroxychloroquine Safety Outcome within Approved Therapeutic Protocol for COVID-19 Outpatients in Saudi Arabia

[Details](#) Safety study of 2,733 patients in Saudi Arabia showing HCQ in mild to moderate cases in an outpatient setting, within the protocol recommendation and inclusion/exclusion criteria, is safe, highly tolerable, and has minimal side effects.

Oct 5 2020	Early, Late Prodromos et al., New Microbes and New Infections, doi:10.1016/j.nmni.2020.100776 (Peer Reviewed) (meta analysis)	meta-analysis	Hydroxychloroquine is effective, and consistently so used early, for Covid-19: A systematic review
<p>Details Meta analysis of 43 studies: "HCQ was found consistently effective against COVID-19 when used early, in the outpatient setting. It was found overall effective also including inpatient studies.</p>			
Sep 30 2020	PrEP, PEP, Early Ladapo et al., medRxiv, doi:10.1101/2020.09.30.20204693 (Preprint) (meta analysis)	cases/death/hosp. , ↓24.0%, p=0.03	Randomized Controlled Trials of Early Ambulatory Hydroxychloroquine in the Prevention of COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death: Meta-Analysis
<p>Details Meta analysis of prophylactic and early treatment RCTs, 24% reduction in cases, hospitalization or death with HCQ, RR 0.76, p=0.025. No serious adverse cardiac events were reported. 5,577 patients.</p>			
Sep 24 2020	Early, Late Gasperetti et al., EP Europace, doi:10.1093/europace/eaab216 (Peer Reviewed)	safety analysis	Arrhythmic safety of hydroxychloroquine in COVID-19 patients from different clinical settings
<p>Details Safety study of 649 patients finding that HCQ administration is safe for short-term treatment for patients with COVID-19 infection regardless of the clinical setting of delivery, causing only modest QTc prolongation.</p>			
Sep 21 2020	Early Lofgren et al., Open Forum Infectious Diseases, doi:10.1093/ofid/ofaa500 (preprint 9/21) (Peer Reviewed)	safety analysis	Safety of Hydroxychloroquine among Outpatient Clinical Trial Participants for COVID-19
<p>Details Analysis of 2,795 outpatients not showing significant safety concerns with HCQ. No deaths were related to HCQ. There was one serious event requiring hospitalization, identical to the frequency with placebo.</p>			
Sep 13 2020	Early Sulaiman et al., medRxiv, doi:10.1101/2020.09.09.20184143 (Preprint)	death, ↓63.7%, p=0.01	The Effect of Early Hydroxychloroquine- based Therapy in COVID-19 Patients in Ambulatory Care Settings: A Nationwide Prospective Cohort Study

[Details](#) Observational prospective 5,541 patients, adjusted HCQ mortality odds ratio OR 0.36, $p = 0.012$. Adjusted hospitalization OR 0.57, $p < 0.001$. Zinc supplementation was used in all cases. Early treatment in ambulatory fever clinics in Saudi Arabia.

Sep 9 2020 Early, Late Kirenga et al., BMJ Open Respiratory Research, [doi:10.1136/bmjresp-2020-000646](https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000646) (Peer Reviewed) recov. time, $\downarrow 25.6\%$, $p=0.20$ Characteristics and outcomes of admitted patients infected with SARS-CoV-2 in Uganda

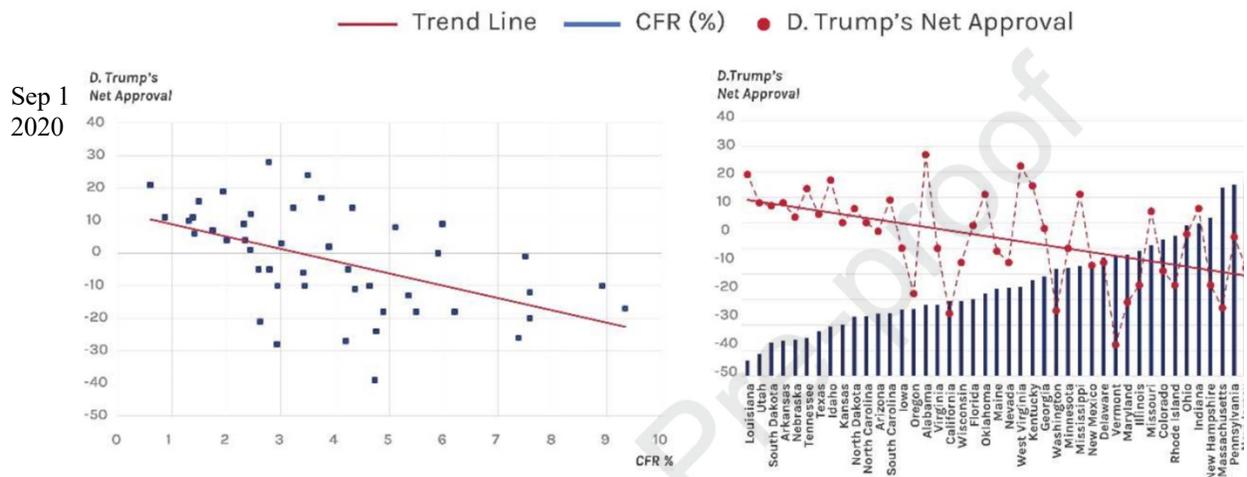
[Details](#) Prospective 56 patients in Uganda, 29 HCQ and 27 control, showing 25.6% faster recovery with HCQ, 6.4 vs. 8.6 days ($p = 0.20$). There was no ICU admission, mechanical ventilation, or death.

Sep 2 2020 Early Heras et al., European Geriatric Medicine, [doi:10.1007/s41999-020-00432-w](https://doi.org/10.1007/s41999-020-00432-w) (preprint 9/2) (Peer Reviewed) death, $\downarrow 95.6\%$, $p=0.004$ COVID-19 mortality risk factors in older people in a long-term care center

[Details](#) Retrospective 100 elderly nursing home patients, HCQ+AZ mortality 11.4% vs. control 61.9%, RR 0.18, $p < 0.001$. Median age 85. COVID-19 confirmed. 70% treated with HCQ+AZ.

Early Elbazidi et al., New Microbes and New Infections, [doi:10.1016/j.nmni.2020.100749](https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100749) (Peer Reviewed) Pandemic and social changes, political fate

[Details](#) Analysis of US states and countries. Country analysis shows a significant correlation between the dates of decisions to adopt/decline HCQ, and corresponding trend changes in CFR. US state analysis shows a significant correlation between CFR and the level of acceptance of HCQ.



Nota: Perceber que a aceitação e uso da hidroxicloroquina correlaciona com uma redução significativa (inclinação $\neq 0$ e negativa) do *Case Fatality Rate* (CFR) é a taxa de mortalidade de casos.

Aug 25 2020	Early Ip et al., BMC Infectious Diseases, doi:10.1186/s12879-021-05773-w (preprint 8/25) (Peer Reviewed)	death, ↓54.5%, p=0.43	Hydroxychloroquine in the treatment of outpatients with mildly symptomatic COVID-19: A multi-center observational study
	Details Retrospective 1,274 outpatients, 47% reduction in hospitalization with HCQ with propensity matching, HCQ OR 0.53 [0.29-0.95]. Sensitivity analyses revealed similar associations. Adverse events were not increased (2% QTc prolongation even..		
Aug 21 2020	Early Ly et al., International Journal of Antimicrobial Agents, doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106219 (preprint 8/21) (Peer Reviewed)	death, ↓55.6%, p=0.02	Pattern of SARS-CoV-2 infection among dependant elderly residents living in retirement homes in Marseille, France, March-June 2020
	Details Retrospective analysis of retirement homes, HCQ+AZ ≥ 3 days mortality OR 0.37, $p=0.02$. 1690 elderly residents (mean age 83), 226 infected residents, 116 treated with HCQ+AZ ≥ 3 days. Detection via mass screening also showed significant improvements (16.9% vs. 40.6%, OR 0.20, $p=0.001$), suggesting that earlier detection and treatment is more successful. Risk of death, 55.6% lower, RR 0.44, $p = 0.02$, treatment 18 of 116 (15.5%), control 29 of 110 (26.4%), adjusted, OR converted to RR.		
Aug 20 2020	Early Prodromos, C., New Microbes and New Infections, doi:10.1016/j.nmni.2020.100747 (Peer Reviewed)	safety analysis	Hydroxychloroquine is protective to the heart, not harmful: A systematic review
	Details Review concluding that HCQ/AZ does not cause Torsade de Pointes or related deaths, HCQ decreases cardiac events, and HCQ should not be restricted in use for COVID-19 patients because of fear of cardiac mortality.		
Aug 11 2020	Early Bakhshaliyev et al., J. Electrocardiology, doi:10.1016/j.jelectrocard.2020.08.008 (Peer Reviewed)	safety analysis	The effect of 5-day course of hydroxychloroquine and azithromycin combination on QT interval in non-ICU COVID19(+) patient

[Details](#) Safety study of 109 patients showing 5 days of HCQ+AZ did not lead to clinically significant QT prolongation or other conduction delays compared to baseline ECG in non-ICU patients.

PEP, Early, Late Watanabe et al., Open Letter (Letter) (meta analysis) meta-analysis

Concerns regarding the misinterpretation of statistical hypothesis testing in clinical trials for COVID-19

Aug 6 2020

[Details](#) Open letter signed by 38 professors and doctors regarding misinterpretation of statistics in HCQ RCTs. Concerns regarding the misinterpretation of statistical hypothesis testing in clinical trials for COVID-19. Authors note [1] that data from RCTs for early treatment in outpatients to date actually show favorable effects, especially in high-risk patients such as the elderly, where efficacy was up to three times higher than in young people. Because most samples were made up of young people without comorbidities, the studies were statistically inconclusive with the entire samples. Authors note that instead of the papers reporting this, they incorrectly claim that the treatment had no effect compared to the placebo. "This misinterpretation in statistical tests is well known and explained in most undergraduate books in the field," says Watanabe. "An article published in Nature last year states that about 51% of the work on clinical trials with this type of result has incorrect conclusions."

Aug 1 2020

Early Bernabeu-Wittel et al., J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci., [doi:10.1093/gerona/glaa192](https://doi.org/10.1093/gerona/glaa192) (Peer Reviewed) death, ↓59.0%, p=0.03

Effectiveness of a On-Site Medicalization Program for Nursing Homes with COVID-19 Outbreaks

[Details](#) Retrospective 272 nursing home residents showing significantly improved survival after establishing a treatment program including HCQ with or without lopinavir/ritonavir and with the addition of adjuvant and antimicrobial treatments...

Jul 20 2020

Early Risch, H., American Journal of Epidemiology, July 20, 2020, [doi:10.1093/aje/kwaa152](https://doi.org/10.1093/aje/kwaa152) (Peer Reviewed) (meta analysis) meta-analysis

Response to: "Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk Covid-19 Patients" and "Re: Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk Covid-19 Patients that Should be Ramped-Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis"

[Details](#) Updated meta analysis including 7 new studies of high-risk outpatients, for a total of 12 studies, all showing significant benefit.

Jul 16 2020	Early Hong et al., Infect. Chemother., 2020, doi:10.3947/ic.2020.52.e43 (Peer Reviewed)	viral+, ↓64.9%, p=0.001	Early Hydroxychloroquine Administration for Rapid Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Eradication
	Details HCQ 1-4 days from diagnosis was the only protective factor against prolonged viral shedding found, OR 0.111, p=0.001. 57.1% viral clearance with 1-4 days delay vs. 22.9% for 5+ days delayed treatment. Authors report that early administration of HCQ significantly ameliorates inflammatory cytokine secretion and that COVID-19 patients should be administrated HCQ as soon as possible. 42 patients with HCQ 1-4 days from diagnosis, 48 with HCQ 5+ days from diagnosis. risk of prolonged viral shedding, 64.9% lower, RR 0.35, p = 0.001, treatment 42, control 48, OR converted to RR.		
Jul 16 2020	Early Skipper et al., Annals of Internal Medicine, doi:10.7326/M20-4207 (Peer Reviewed)	hosp./death, ↓36.7%, p=0.58	Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial
	Details ~70 to 140 hour (inc. shipping) delayed outpatient treatment with HCQ showing lower hospitalization/death and faster recovery, but not reaching statistical significance.		
Jul 16 2020	Early Mitjà et al., Clinical Infectious Diseases, ciaa1009, doi:10.1093/cid/ciaa1009 (Peer Reviewed)	hosp., ↓16.0%, p=0.64	Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial
Jul 14 2020	Early Chowdhury et al., Eurasian Journal of Medicine and Oncology, doi:10.14744/ejmo.2021.16263 (Peer Reviewed)		A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine- Azithromycin therapy on COVID19 patients
	Details Small 116 patient RCT comparing ivermectin+doxycycline and HCQ+AZ, not showing a significant difference in time to PCR negative or symptom resolution. Time to symptomatic recovery was 5.93 days for ivermectin+doxycycline vs. 6.99 days for HCQ+AZ. Given the long half-life of HCQ and the lack of a loading dose, it may take several days for HCQ to reach therapeutic levels. 10% of HCQ+AZ patients were lost to followup (2x ivermectin+doxycycline). There is no comparison with a control group. NCT04434144.		

Jul 9
2020

Early, Late Raoult et al., Preprint (Preprint) (meta analysis) meta-analysis

Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID-19: Results of an Open-Label Non-Randomized Clinical Trial: Response to David Spencer (Elsevier)

[Details](#) Updated meta analysis showing significant reductions in mortality and viral shedding. Mortality OR 0.53 [0.4-0.71] for clinical studies, 0.92 big data studies, 18,211 patients. Persistent viral shedding OR 0.47 [0.28-0.79], 4,540 patients.

Jun 22
2020

Early Chen et al., medRxiv, [doi:10.1101/2020.06.19.20136093](https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20136093) (Preprint) viral- time, ↓72.0%, p=0.01

Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study

[Details](#) Significantly faster clinical recovery and shorter time to RNA negative (from 7.0 days to 2.0 days (HCQ), $p=0.01$. 67 patients with mild/moderate cases.

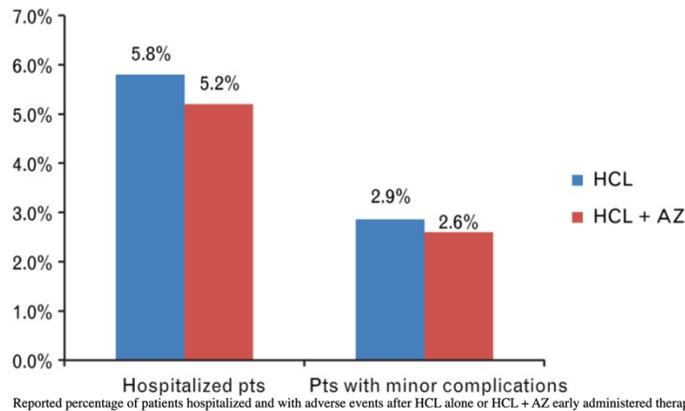
Jun 17
2020

Early Capucci et al., J. Cardiovasc. Med. 21, 922–923, [doi:10.2459/JCM.0000000000001061](https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000001061) (Peer Reviewed)

Low hospitalization rate without severe arrhythmias: a prospective survey on 350 patients early home treated with hydroxychloroquine during COVID-19 pandemic

[Details](#) Low hospitalization rate without severe arrhythmias: a prospective survey on 350 patients early home treated with hydroxychloroquine during COVID-19 pandemic Prospective analysis of early treatment of 350 patients in Italy (without waiting for PCR results), showing low hospitalization rates and no serious adverse events. From 274 patients treated with HCQ, 16 required hospitalization (5.8%). Minor complications (mainly gastrointestinal, diarrhoea) were found in eight patients (2.9%), none of whom had to interrupt treatment. No major cardiac complications were found.

Of the 76 patients treated with HCQ+AZ, 4 were hospitalized (5.2%). Minor complications occurred in two patients (2.6%). There were no reports of any major arrhythmias, syncope or sudden death.



Nota. A figura mostra que a combinação de HCQ com AZI tem um efeito de melhora na condição dos pacientes neste estudo observacional. No entanto em ECRs, estes achados não foram reproduzidos. Veja o documento anexo “Sobre o uso da hidroxiclороquina para o tratamento de covid-19: o que dizem os estudos randomizados?”.

Jun 10 2020 Early Otea et al., medRxiv, [doi:10.1101/2020.06.10.20101105](https://doi.org/10.1101/2020.06.10.20101105) (Preprint)

A short therapeutic regimen based on hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19 in patients with non-severe disease. A strategy associated with a reduction in hospital admissions and complications.

[Details](#) 80 moderate cases, HCQ+AZ appears to reduce serious complications and death. Moderate treated cases resulted in hospitalization at the same rate as mild untreated cases suggesting efficacy.

Jun 9 2020 Early Pirnay et al., Hosp. Pharm. and Clinician, [doi:10.1016/j.phclin.2020.06.001](https://doi.org/10.1016/j.phclin.2020.06.001) (Peer Reviewed)

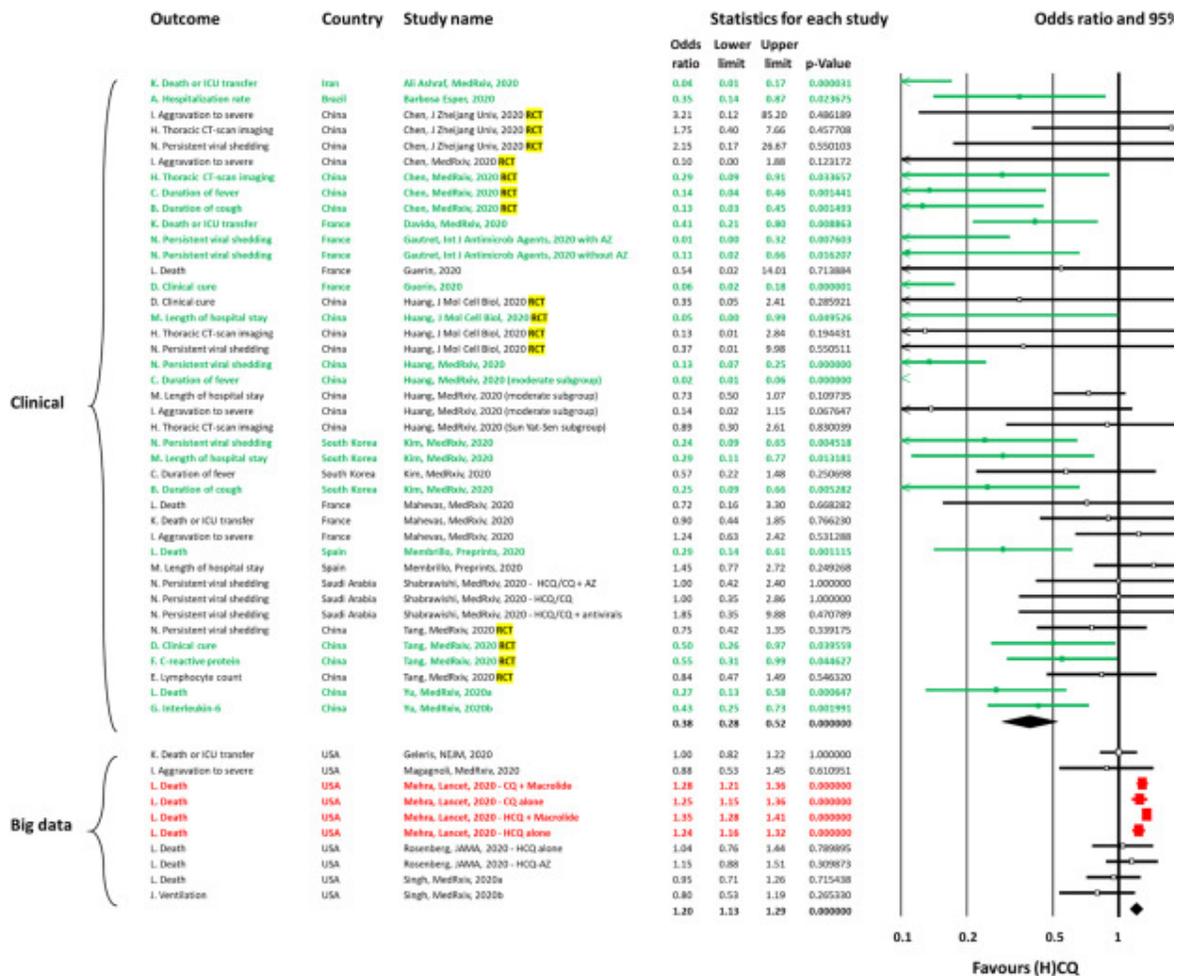
Beneficial effect of Hydroxychloroquine-Azithromycin combination in the treatment of elderly patients with Covid-19: results of an observational study

[Details](#) 68 very high risk nursing home residents, median age 86, HCQ+AZ early treatment within 2.5 days onset, 2 stopped due to QTc. Only 7 died, significantly less than other nursing homes in France and the same as the median death for the same as the median death for the same period in 2019/2018.

Jun 6 2020
 Early, Late
 Million et al., *New Microbes and New Infections*,
[doi:10.1016/j.nmni.2020.100709](https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100709) (Peer Reviewed) (meta analysis)

Clinical Efficacy of Chloroquine derivatives in COVID-19 Infection: Comparative metaanalysis between the Big data and the real world

[Details](#) [H]CQ effective and reduces mortality by a factor 3. Meta analysis of 20 studies.



Nota. Perceber a densidade de valores de redução de risco (RR) da grande maioria dos estudos incluídos na meta análise (barras que não continuam à direita da linha vertical espessa, indicando RR = 1).

Early

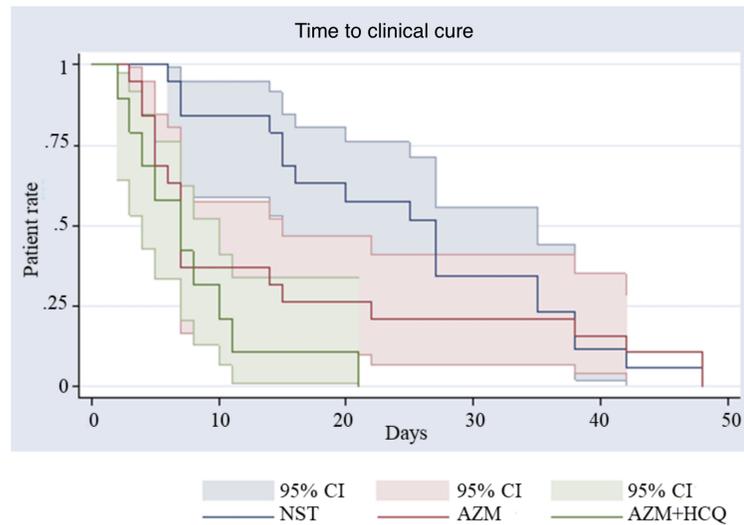
Guérin et al., Asian J. Medicine and Health, July 15, 2020, doi:10.9734/ajmah/2020/v18i730224 (preprint 5/31) (Peer Reviewed)

death, ↓61.4%, p=1.00

Azithromycin and Hydroxychloroquine Accelerate Recovery of Outpatients with Mild/Moderate COVID-19

Details Mean clinical recovery time reduced from 26 days (SOC) to 9 days, p<0.0001 (HCQ+AZ) or 13 days, p<0.0001 (AZ). No cardiac toxicity. Small retrospective study of 88 patients with case control analysis with matched patients.

May 31 2020



Nota. Perceber que o tempo de cura do tratamento com HCQ+ AZI, aqui referido como AZM é menos de metade do tempo que com os tratamentos sem HCQ

Risk of death, 61.4% lower, RR 0.39, p = 1.00, treatment 0 of 20 (0.0%), control 1 of 34 (2.9%), continuity correction due to zero event.

Recovery time, 65.0% lower, relative time 0.35, p < 0.001, treatment 20, control 34.

May 27 2020

Early

Risch, American Journal of Epidemiology, kwaa093, 27 May 2020, doi:10.1093/aje/kwaa093 (Peer Reviewed) (meta analysis)

meta-analysis

Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk Covid-19 Patients that Should be Ramped-Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis

Details Five studies, including two controlled clinical trials, have demonstrated significant outpatient treatment efficacy.

May 18 2020	Early	Ahmad et al., doi:10.1101/2020.05.18.20066902 (Preprint)	Doxycycline and Hydroxychloroquine as Treatment for High-Risk COVID-19 Patients: Experience from Case Series of 54 Patients in Long-Term Care Facilities
		Details 54 patients in long term care facilities. 6% death with HCQ+AZ compared to 22% using a naive indirect comparison.	
May 5 2020	Early, Late	Million et al., Travel Med Infect Dis., 2020 May 5, doi:10.1016/j.tmaid.2020.101738 (Peer Reviewed)	Early Treatment of COVID-19 Patients With Hydroxychloroquine and Azithromycin: A Retrospective Analysis of 1061 Cases in Marseille, France
		Details Retrospective 1061 patients. HCQ+AZ safe and results in a low fatality rate.	
Apr 30 2020	Early	Meo et al., Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2020, 24 (8), 4539-4547, doi:10.26355/eurrev_202004_21038 (Peer Reviewed)	Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19
		Details Analysis of COVID-19 and malaria, finding that COVID-19 is highly pandemic in countries where malaria is least pandemic, and vice versa, suggesting that CQ/HCQ (widely used for malaria) are protective for COVID-19. This paper also includes a review of 9 articles supporting the efficacy of HCQ and CQ.	
Apr 24 2020	Early	Ashraf et al., medRxiv doi:10.1101/2020.04.20.20072421.t (Preprint)	COVID-19 in Iran, a comprehensive investigation from exposure to treatment outcomes
		death, ↓67.5%, p=0.15	
		Details Small limited trial with 100 patients concluding that HCQ improved clinical outcome, OR 0.016 [0.002-0.11] in regression analysis.	
Apr 15 2020	Early, Late	Esper et al., Prevent Senior Institute, São Paulo, Brazil (Preprint)	Empirical treatment with hydroxychloroquine and azithromycin for suspected cases of
		hosp., ↓64.0%, p=0.02	

COVID-19 followed-up by telemedicine

[Details](#) 636 patients. HCQ+AZ reduced hospitalization 79% when used within 7 days (65% overall). Non-randomized.

Early Gautret et al., Travel Medicine and Infectious Disease, [doi:10.1016/j.tmaid.2020.101663](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663) (Peer Reviewed)

Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study

Apr 11 2020

[Details](#) Pilot study suggesting improvement with HCQ+AZ and recommending further study. 80 patients with relatively mild cases, no control group, and **no attempt to analyze confounding factors**.

Apr 1 2020

Huang et al., Journal of Molecular Cell Biology, Volume 12, Issue 4, April 2020, 322–325, [doi:10.1093/jmcb/mjaa014](https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa014) (Peer Reviewed)

no recov.,
↓91.7%, p=0.02

Treating COVID-19 with Chloroquine

[Details](#) 22 patients. All CQ patients discharged by day 14 versus 50% of Lopinavir/Rotinavir patients. Symptom onset to treatment 2.5 days for CQ vs. 6.5 days for Lopinavir/Rotinavir.

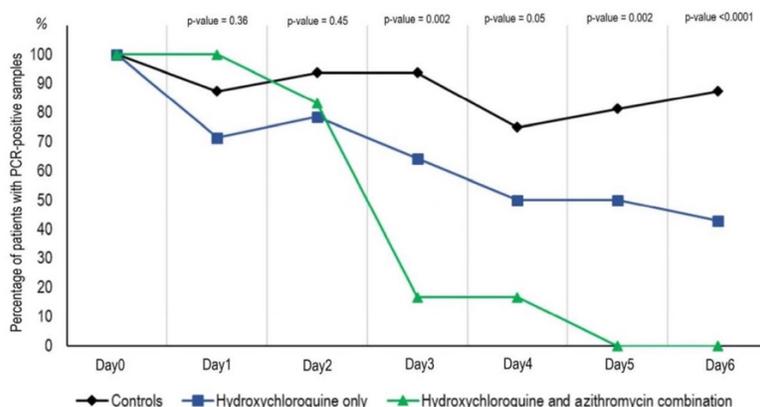
Mar 1 2020

Early Gautret et al., Int. J. of Antimicrobial Agents, [doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949) (preprint 3/17) (Peer Reviewed)

viral+, ↓66.0%,
p=0.001

Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial

[Details](#) HCQ was significantly associated with reduction / elimination of viral load, which was enhanced with AZ. Updated 8/13: responses to this paper have raised methodological issues [1, 2, 3]. Despite the limitations, this early observational..



Nota. Pacientes tratados com HCQ+AZI negativaram o PCR em 5 dias contra os controles (80% ainda positivos após 5 dias) e os tratados só com HCQ (60% ainda positivos após 5 dias).

Bibliografia³²

1. ANGLEMYER, A. et al. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: MR000034. DOI: 10.1002/14651858.MR000034.pub2. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.MR000034.pub2/full>
2. AXFORS, C. et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun.* 2021 Apr 15;12(1):2349. doi: 10.1038/s41467-021-22446-z. Erratum in: *Nat Commun.* 2021 May 14;12(1):3001. PMID: 33859192; PMCID: PMC8050319. Disponível em <https://www.nature.com/articles/s41467-021-22446-z>
3. ANSARIN, K. et al. Effect of bromhexine on clinical outcomes and mortality in COVID-19 patients: A randomized clinical trial. *BioImpacts*, v. 10, n. 4, p. 209-215, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32983936/>
4. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE IMPRENSA. Código de Ética dos Jornalistas Brasileiros. Disponível em: <http://www.abi.org.br/institucional/legislacao/codigo-de-etica-dos-jornalistas-brasileiros/>
5. BABALOLA, O. et al. Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: A randomised controlled double-blind, dose-response study in Lagos. *QJM: An International Journal of Medicine*, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab035>
6. BORBA, M.G.S. et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, doi:10.1001/jamanetworkopen. 2020.8857. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2765499>
7. BRYANT, A. et al., The BIRD Recommendation on the Use of Ivermectin for Covid-19. 2021. Disponível em: <https://www.francesoir.fr/sites/francesoir/files/media-icons/bird-proceedings-02-03-2021-v151.pdf>
8. BRYANT, A. et al. Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 infection: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis to inform clinical guidelines. *Am J Ther.* 2021;28:e434–e460.

³² Amostra de trabalhos em geral do corpo da evidência acerca do tratamento precoce incluindo outros fármacos (bibliografia). Esta lista de publicações pode constar de qualquer conjunto de evidências a favor do tratamento precoce, imediato aplicado na fase de tratamento ambulatorial de pacientes sob acompanhamento médico. Publicações citadas nesta Nota Técnica estão incluídas.

9. CADEGIANI, F. et al. Early Antiandrogen Therapy With Dutasteride Reduces Viral Shedding, Inflammatory Responses, and Time-to-Remission in Males With COVID-19: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Interventional Trial (EAT-DUTA AndroCoV Trial – Biochemical). *Cureus*, 2021a. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/50511-early-antiandrogen-therapy-with-dutasteride-reduces-viral-shedding-inflammatory-responses-and-time-to-remission-in-males-with-covid-19-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-interventional-trial-eat-duta-androcoV-trial---biochemical>
10. CADEGIANI, F. et al. Proxalutamide Significantly Accelerates Viral Clearance and Reduces Time to Clinical Remission in Patients with Mild to Moderate COVID-19: Results from a Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Cureus*, 2021b. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/52299-proxalutamide-significantly-accelerates-viral-clearance-and-reduces-time-to-clinical-remission-in-patients-with-mild-to-moderate-covid-19-results-from-a-randomized-double-blinded-placebo-controlled-trial>
11. COMISSÃO PARLAMENTAR DE INQUÉRITO - “CPI da Pandemia ouve os médicos Ricardo Ariel Zimerman e Francisco Eduardo Cardoso Alves – 18/6/2021”. Disponível em <https://www.youtube.com/watch?v=P5TxH8z-3E>
12. DERWAND, R. et al. COVID-19 outpatients: early risk-stratified treatment with zinc plus low-dose hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective case series study. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 56, n. 6, p. 106214, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920304258>
13. DI CASTELNUOVO et al. Hydroxychloroquine and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and a meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Pathog Glob Health*. 2021 Jun 15:1-11. doi: 10.1080/20477724.2021.1936818. Epub ahead of print. PMID: 34128772; PMCID: PMC8220439.
14. ENTRENAS CASTILLO, M. et al. “Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study”. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v. 203, p. 105751, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960076020302764>
15. FANAROFF, A. et al. Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018. *JAMA*, v. 321, n. 11, p. 1069, 2019a. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2728486>
16. GAUTRET, P. et al., Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Review of Clinical Immunology*, v. 16, n. 12, p. 1159-1184, 2020a. Disponível em: < <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1744666X.2021.1847640>>
17. Hydroxychloroquine and the Burden of Proof: An Urgent Call to Depoliticize Medicine in the COVID-19 Pandemic. 2020. Disponível em: <https://u22.f6f.myftpupload.com/wp-content/uploads/2020/09/HCQWhitePaper.pdf>
18. IP, A. et al. Hydroxychloroquine in the treatment of outpatients with mildly symptomatic COVID-19: a multi-center observational study. *BMC Infectious Diseases*, v. 21, n. 1, 2021. Disponível em: < <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-05773-w>>
19. KORY, P. et al. “Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19.” *American Journal of Therapeutics* vol. 28,3 e299–e318. 22 Apr. 2021, Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8088823/>
20. KOW, C. et al. The association between the use of ivermectin and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Pharmacological Reports*, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s43440-021-00245-z>
21. KURTOVIC, J.; RIORDAN, S. Paracetamol-induced hepatotoxicity at recommended dosage. *Journal of Internal Medicine*, v. 253, n. 2, p. 240-243, 2003. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2796.2003.01097.x>
22. KURSCHNIR, M. C. C. Estudos de Coorte. *Resid Pediatr*. 2012;2(2):9-11. Disponível em: <http://residenciapediatrica.com.br/detalhes/47/estudos-de-coorte>
23. LEE, D.; VIELEMAYER, O. Analysis of Overall Level of Evidence Behind Infectious Diseases Society of America Practice Guidelines. *Archives of Internal Medicine*, v. 171, n. 1, 2011. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/226373>

24. LENZE, E. et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19. *JAMA*, v. 324, n. 22, p. 2292, 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2773108>
25. LIVERTO: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>>
26. LOPES, M. et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open*, v. 7, n. 1, p. e001455, 2021. Disponível em: <https://rmdopen.bmj.com/content/7/1/e001455>
27. MACKENZIE, J.; SMITH, D. COVID-19: a novel zoonotic disease caused by a coronavirus from China: what we know and what we don't. *Microbiology Australia*, v. 41, n. 1, p. 45, 2020. Disponível em: <https://www.publish.csiro.au/ma/MA20013>
28. MCCOY J et. al. Proxalutamide Reduces the Rate of Hospitalization for COVID-19 Male Outpatients: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jul 19;8:668698. doi: 10.3389/fmed.2021.668698. PMID: 34350193; PMCID: PMC8326462. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34350193/>
29. MCCULLOUGH, P. et al. Pathophysiological Basis and Rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. *The American Journal of Medicine*, v. 134, n. 1, p. 16-22, 2021. Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(20\)30673-2/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(20)30673-2/fulltext)
30. MILLION, M. et al., Early combination therapy with hydroxychloroquine and azithromycin reduces mortality in 10,429 COVID-19 outpatients. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2021 vol. 22(3), 1063-1072. Disponível em: <https://rcm.imrpress.com/EN/10.31083/j.rcm2203116>
31. MURAD, M. et al. New evidence pyramid. *Evidence Based Medicine*, v. 21, n. 4, p. 125-127, 2016. Disponível em: <https://ebm.bmj.com/content/21/4/125>
32. NAKAGAWA, S. CUTHILL, I.C. Effect size, confidence interval and statistical significance: a practical guide for biologists. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2007 Nov;82(4):591-605. doi: 10.1111/j.1469-185X.2007.00027.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-185X.2007.00027.x>
33. NEIL, M. and FENTON, N. Bayesian Hypothesis Testing and Hierarchical Modeling of Ivermectin Effectiveness. *Am J Ther.* 2021 Sep-Oct; 28(5): e576–e579. doi: 10.1097/MJT.0000000000001450. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC8415515/>
34. NEVES, F. Correlation of the rise and fall in COVID-19 cases with the social isolation index and early outpatient treatment with hydroxychloroquine and chloroquine in the state of Santa Catarina, southern Brazil: A retrospective analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, v. 41, p. 102005, 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893921000466>>
35. OLIVEIRA, M. A. et al. Entendendo a pesquisa clínica IV: estudos de caso controle. *Femina*;43(4):175-180, jul.-ago. 2015. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&expSearch=771209&indexSearch=ID>
36. OLIVEIRA, M. A. et al. Entendendo a pesquisa clínica V: relatos e séries de casos *Femina*;43(4):175-180, jul.-ago. 2015. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&expSearch=771219&indexSearch=ID>
37. PRODRAMOS, C. et al. Hydroxychloroquine is protective to the heart, not harmful: a systematic review. *New Microbes and New Infections*, v. 37, p. 100747, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2052297520300998>
38. RAJTER, J. et al. ICON (Ivermectin in Covid Nineteen) Study: Use of Ivermectin Is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *SSRN Electronic Journal*, 2020. Disponível em: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(20\)34898-4/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(20)34898-4/fulltext)
39. ROCCO, P. et al. Early use of nitazoxanide in mild Covid-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *European Respiratory Journal*, p. 2003725, 2020. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/12/17/13993003.03725-2020>
40. ROMAN, Y. M. et al. . Ivermectin for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials., *Clin Infect Dis.* 2021;ciab591. doi: 10.1093/cid/ciab59.

41. SHOUMAN, W. et al. Use of Ivermectin as a potential chemoprophylaxis for COVID-19 in Egypt: A Randomised clinical trial. *J Clin Diagnostic Res.* 2021; 15(2): 27-32. Disponível em: [https://www.jcdr.net/articles/PDF/14529/46795_CE\[Ra\]_F\(Sh\)_PF1\(SY_OM\)_PFA_\(OM\)_PN\(KM\).pdf](https://www.jcdr.net/articles/PDF/14529/46795_CE[Ra]_F(Sh)_PF1(SY_OM)_PFA_(OM)_PN(KM).pdf)
42. SKIPPER, C. et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. *Annals of Internal Medicine*, v. 173, n. 8, p. 623-631, 2020. Disponível em: https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M20-4207?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org
43. RAMAKRISHNAN et. al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Apr 9:S2213-2600(21)00160-0. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0. Epub ahead of print. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2021 Apr 14;: PMID: 33844996; PMCID: PMC8040526. Disponível em: <https://www.thelancet.com/article/S2213-2600%2821%2900160-0/fulltext>
44. RAPHAEL B. STRICKER, MELISSA C. FESLER. Hydroxychloroquine Pre-Exposure Prophylaxis for COVID-19 in Healthcare Workers from India: A Meta-Analysis, *Journal of Infection and Public Health*, Volume 14, Issue 9, 2021, Pages 1161-1163, ISSN 1876-0341. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.08.001>
45. RIOU, B. et al. Treatment of severe chloroquine poisoning. *The New England Journal of Medicine* 1988, 318(1):1-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3336379/>
46. ROSENBAUM, PR, RUBIN, DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects, *Biometrika*, Volume 70, Issue 1, April 1983, Pages 41–55. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/biomet/70.1.41>
47. ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem* [online]. 2007, v. 20, n. 2 [Acessado 30 Maio 2021], pp. v-vi. Disponível em: Epub 17 Jul 2007. ISSN 1982-0194. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
48. SOUZA, R. F. O que é um estudo clínico randomizado?. *Medicina (Ribeirão Preto)* [Internet]. 30 de março de 2009 [citado 30 de maio de 2021];42(1):3-8. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/199>
49. TAUSK, D. Sobre o uso da hidroxicloroquina para o tratamento de covid-19: o que dizem os estudos randomizados? 2021. Comunicação pessoal do autor.
50. TAYLOR, W.; WHITE, N. Antimalarial Drug Toxicity. *Drug Safety*, v. 27, n. 1, p. 25-61, 2004. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200427010-00003>
51. TOMAZINI, B. et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19. *JAMA*, v. 324, n. 13, p. 1307, 2020. Disponível em: < <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770277>>
52. UDWADIA, Z. et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 103, p. 62-71, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S120197122032453X>
53. WANG, M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, v. 30, n. 3, p. 269-271, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>
54. WATANABE, M. et al. Open letter to authors of COVID-19 trials, medical journals and scientific community: Concerns regarding the misinterpretation of statistical hypothesis testing in clinical trials for COVID-19. letter.rct.statistics@gmail.com. Disponível em: <https://quinina.com.br/veja-especialistas-contestam-estudos-que-nao-viram-beneficios-na-cloroquina/>
55. XUE, J. et al. Chloroquine Is a Zinc Ionophore. *PLoS ONE*, v. 9, n. 10, p. e109180, 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0109180>
56. YAO, X. et al. 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). *Clinical Infectious Diseases*, v. 71, n. 15, p. 732-739, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150618/>
57. ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001017>

58. ZIMMERMANN, P. et al. The Immunomodulatory Effects of Macrolides—A Systematic Review of the Underlying Mechanisms. *Frontiers in Immunology*, v. 9, 2018. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00302/full>
59. ZIMMERMANN, P. et al. O Estado Da Arte Atual, Com Ênfase No Tratamento Na Fase Inicial (Replicação Viral) Da Doença. Nota Técnica 001 de 24 de fevereiro de 2021, enviada ao Ministério Público Federal – Procuradoria Da República Em Goiás, intitulada: As Evidências Científicas Acerca Do Atendimento Integral Das Pessoas Acometidas Com A Covid-19. Fonte: ALESP.

- II-

Nota Técnica 001 de 24 de fevereiro de 2021, enviada ao Ministério Público Federal – Procuradoria Da República Em Goiás, intitulada: As Evidências Científicas Acerca do Atendimento Integral das Pessoas Acometidas Com a Covid-19: O Estado Da Arte Atual, com Ênfase no Tratamento na Fase Inicial (Replicação Viral) Da Doença.

NOTA TÉCNICA 001 DE 24 DE FEVEREIRO DE 2021

AO MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL – PROCURADORIA DA REPÚBLICA EM GOIÁS.

AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DO ATENDIMENTO INTEGRAL DAS PESSOAS ACOMETIDAS COM A COVID-19: O ESTADO DA ARTE ATUAL, COM ÊNFASE NO TRATAMENTO NA FASE INICIAL (REPLICAÇÃO VIRAL) DA DOENÇA.

Responsáveis pela elaboração:

Ricardo Ariel Zimmerman

Médico, pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS) com residência em infectologia pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Consultor na elaboração de documentos e protocolos institucionais de manejo da COVID-19.

Bruno Campello de Souza

Psicólogo, mestre e doutor em psicologia cognitiva pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Pesquisador de tecnologias digitais com indivíduos e organizações e aplicação de métodos estatísticos em qualquer contexto.

Rute Alves Pereira e Costa

Biomédica, mestre em fisiopatologia médica e doutora em ciências pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e pós doutora pelo Laboratório Nacional de Biociências (LNBio) e pela *Harvard Medical School*.

Francisco Eduardo Cardoso Alves

Médico, pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) com residência em infectologia pelo Instituto de Infectologia Emílio Ribas (SES/SP). Perito Médico Federal do Ministério da Economia. Co-autor das Orientações para o Tratamento Precoce da COVID-19 do Ministério da Saúde (Nota Informativa nº17/2020/SE/GAB/MS, de 11 de agosto de 2020).

SUMÁRIO

	PÁG.
1. APRESENTAÇÃO	3
2. INTRODUÇÃO	7
3. DESENVOLVIMENTO	9
3.1. Evidências científicas no contexto de emergência de saúde pública de âmbito internacional. Importância dos estudos <i>preprints</i>.	9
3.2. Papel dos Estudos Observacionais	12
3.3. História Natural da Doença	14
3.4. Tratamento inicial	22
3.5. Análise Crítica dos Ensaios Clínicos Randomizados com Hidroxicloroquina em monoterapia	23
3.6. Esquemas Terapêuticos para Tratamento Inicial	27
3.6.1. Cloroquina/Hidroxicloroquina como opção terapêutica para o tratamento da fase inicial (até cinco dias) da COVID-19	27
3.6.2. Cloroquina/Hidroxicloroquina como opção terapêutica para o tratamento da fase tardio da COVID-19 (mais de cinco dias)	31
3.6.3. Segurança da cloroquina/hidroxicloroquina	32
3.6.4. Ivermectina como possível opção terapêutica para tratamento inicial e tardio da COVID-19 e a sua relação dose-efeito com benefício clínico	34
3.6.5. Colchicina como opção terapêutica para tratamento inicial.	37
3.6.6. Terapia anti-TMPRSS-2 (anti-androgênicos e bromexina ou seu derivado ambroxol) como opção terapêutica para tratamento inicial	38
3.6.7. Nitazoxanida como possível opção terapêutica para o tratamento inicial	41
3.6.8. Doxiciclina como possível opção terapêutica para o tratamento inicial	42
3.6.9. Reposição de vitamina D no manejo da COVID-19	42

3.6.10. Esquemas terapêuticos em pesquisa e acompanhamento	43
3.7. Nível de evidência das opções terapêuticas	50
3.8. Proposta de ferramenta para diagnóstico clínico da COVID-19	52
3.9. Escore clínico para diagnóstico da COVID-19	52
4. CONCLUSÃO	62
5. REFERÊNCIAS	63
6. ANEXOS	98

LISTA DE FIGURAS, TABELAS E FLUXOGRAMAS	PÁG.
FIGURA 1: Sinais e sintomas da COVID-19.	16
FIGURA 2: Nível de evidência dos estudos sobre tratamento segundo o tipo de estudo e natureza do desfecho.	51
FIGURA 3: Combinações de pontuação de diagnóstico clínico AndroCov	57
FIGURA 4: Manejo de diagnóstico de COVID-19 de acordo com as características clínicas e contato domiciliar positivo	59
FIGURA 5: Escore clínico para diagnóstico da COVID-19	61
TABELA 1: Relação de dose e efeito da hidroxicloroquina reportadas em estudos.	31
TABELA 2: Posologia de medicamentos para uso inicial na COVID-19	47
FLUXOGRAMA 1: Fluxograma decisório para tratamento da COVID-19	45

1. APRESENTAÇÃO

Considerando que:

1. A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu, em 11 de março de 2020, a COVID-19 como pandemia e que foram confirmados no mundo 94.124.612 casos da doença até 19 de janeiro de 2021;
2. O Ministério da Saúde do Brasil reconheceu a existência de transmissão comunitária em todo território nacional, em 20 de março de 2020 e que foram confirmados no país 8.573.864 casos da doença até 19 de janeiro de 2021;
3. A manutenção do acompanhamento da comunidade científica dos resultados de estudos com medicamentos é de extrema relevância para atualizar periodicamente as orientações para o tratamento da COVID-19;
4. Já existem evidências científicas que possibilitam a indicação de terapia farmacológica segura e eficaz para a COVID-19;
5. A prescrição de todo e qualquer medicamento é prerrogativa do médico, e que o tratamento do paciente suspeito ou portador de COVID-19 deve ser baseado na autonomia do paciente ou de seu responsável legal, caso o paciente esteja incapacitado ou seja menor de idade, por meio do termo de consentimento livre e esclarecido, e deve também respeitar a autonomia do médico, com o intuito de qualificar a relação médico-paciente para oferecer o melhor tratamento disponível no momento;
6. As medidas de tratamento farmacológico da COVID-19, como “o tratamento inicial” ou outras formas de abordagem desta doença, estão amparadas pelo

Parecer CFM nº 004/2020, de 16 de abril de 2020 e pela Nota Informativa nº17/2020/SE/GAB/MS, do Ministério da Saúde, de 11 de agosto de 2020.

7. As medidas de tratamento farmacológico da COVID-19, como o “tratamento inicial” e o “tratamento tardio”, informadas neste documento podem, e devem, ter ação complementar às demais medidas de controle da pandemia atual. Elas não substituem políticas de imunizações e medidas não farmacológicas de controle (como, por exemplo, reforço de higienização de mãos e ambientes, uso de máscaras em locais fechados, não exposição a aglomerações e distanciamento social). Em uma situação pandêmica grave, todas as medidas potencialmente úteis devem ser consideradas, desde que se respeite a autonomia do médico e o princípio ético universal da não - maleficiência;
8. Há a necessidade de um diagnóstico mais rápido para a doença;
9. As medidas de diagnóstico podem, e devem, ter ação complementar umas às outras, e a indicação de uma ferramenta (construto) para diagnóstico clínico não rebaixa o papel das técnicas laboratoriais para diagnóstico da COVID-19.
10. A rápida redução da carga viral e dos marcadores inflamatórios é o principal objetivo do tratamento inicial, pois estes eventos é que irão impactar na redução de duração de sintomas, dias de internação e mortalidade.

11. O teste de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), em particular, continua sendo o padrão ouro para detecção do SARS-CoV-2. Seu papel é insubstituível no rastreamento de contatos, fundamental para a investigação dos padrões de disseminação viral. Além disso, o teste é de extrema importância para determinar condutas individuais em situações de circulação reduzida do vírus (menor prevalência pré-teste);

12. A medicina é uma ciência em constante evolução e que a COVID-19 é um novo ente em nosso ecossistema e o maior desafio para a saúde pública mundial neste século, portanto exige os esforços colaborativos de diversas áreas do conhecimento humano.

13. O Ministério Público é instituição permanente e essencial à função jurisdicional do Estado Brasileiro, sendo responsável, perante o Judiciário, pela defesa da ordem jurídica e dos interesses indisponíveis da sociedade, pela fiel observância da Constituição e das leis nacionais, zelando pelo efetivo respeito dos poderes públicos e dos serviços de relevância pública aos direitos assegurados na Constituição Federal e promovendo as medidas necessárias a sua garantia;

Apresenta-se a presente Nota Técnica, a pedido, que poderá ser atualizada conforme a necessidade, com vistas a subsidiar tecnicamente as orientações do Ministério Público Federal no enfrentamento da pandemia do novo coronavírus, para o tratamento em fase inicial da COVID-19, bem como apresentar ferramenta para diagnóstico clínico da doença.

2. INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença sistêmica geralmente leve a moderada, mas potencialmente letal, causada pelo Coronavírus associado a Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), inicialmente denominado de novo coronavírus, vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 ou 2019-nCoV, quando reconhecido pela primeira vez, em janeiro de 2020. O agente causal é um vírus de RNA de fita simples, orientada positivamente, pertencente à família *Coronaviridae*. Outros seis agentes já haviam sido reconhecidos como patógenos humanos: 229E, OC43, NL63, HKU1, Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARSCoV) e vírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). A fisiopatologia do SARS-CoV-2 inclui o desenvolvimento de infecção do trato respiratório inferior com potencial para causar pneumonia grave e muitas vezes fatal¹.

A patogênese da infecção por SARS-CoV-2 em humanos se manifesta desde a forma assintomática a formas leves, podendo chegar a insuficiência respiratória grave. Ao se ligar às células epiteliais no trato respiratório, o SARS-CoV-2 começa a se replicar e migrar para as vias aéreas e entra nas células epiteliais alveolares nos pulmões. A rápida replicação do SARS-CoV-2 nos pulmões pode desencadear uma forte resposta imunológica. A síndrome da tempestade de citocinas causa síndrome do desconforto respiratório agudo e insuficiência respiratória, que é considerada a principal causa de morte em pacientes com COVID-19. Pacientes com idade avançada (> 60 anos) e com doenças pré-existentes graves (em especial obesidade, diabetes e hipertensão) têm maior risco de desenvolver síndrome do desconforto respiratório agudo e óbito. A falência de múltiplos órgãos também é relatada em alguns casos de COVID-19.⁹⁸

O padrão ouro diagnóstico para o SARS-Cov-2 é a reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR) em amostras respiratórias (por exemplo, nasofaringe)². A sensibilidade do teste, contudo, varia de acordo com o momento da amostragem em relação à exposição. Estudos de modelagem estimaram a sensibilidade do RT-PCR em 33%, quatro dias após a exposição, 62% no dia do início dos sintomas e 80%, três dias após o início dos sintomas^{3,4,5}. Fatores que contribuem para resultados de testes falso-negativos incluem a adequação da técnica de coleta, fonte anatômica da amostra e tempo de exposição até sua execução³.

As consequências geradas pela atual crise sanitária do SARS-CoV-2 são variadas e ainda imprevisíveis em sua magnitude por todo o mundo. Ao se analisar o sistema de saúde brasileiro (Sistema Único de Saúde - SUS) e os danos causados pela pandemia, foram previstas quatro grandes ondas de impacto sobre a rede assistencial.

A primeira onda sobre o sistema de saúde é aquela gerada pela própria doença, a COVID-19. Aqui estão incluídos possíveis picos de incidência, necessidades assistenciais especializadas aumentadas pelos casos graves que necessitem de intubação orotraqueal por longos períodos e mobilização de recursos diversos para lidar com a crise em seus mais diversos aspectos⁶.

O papel da administração pública frente à primeira onda é promover um combate integral à doença, que consiste num conjunto complexo e integrado de ações, estratégias e serviços que devem ser coordenados, operacionalizados e implementados no âmbito da assistência (em seus 3 níveis), vigilância em saúde (epidemiológica, laboratorial e saúde do trabalhador) e desenvolvimento científico/tecnológico com o objetivo de

aumentar possibilidades de prevenção (medidas não farmacológicas e imunizações), tratamento inicial e tratamento tardio, além de reabilitação dos pacientes que foram infectados e sofreram sequelas.

A segunda onda é gerada pelo impacto da falta de assistência a outras doenças, principalmente aquelas mais urgentes ou que se agravaram durante a crise. A terceira onda pode ser ocasionada pela cronificação dos casos de COVID-19 e de outras condições negligenciadas pela sobrecarga do sistema de saúde. É fundamental ressaltar que estas mesmas doenças crônicas são fatores de risco para infecção e/ou piora do prognóstico da infecção pelo SARS CoV-2. A quarta onda é gerada pelas alterações da saúde mental como consequência direta às três primeiras descritas⁷.

As quatro ondas de impacto não se confundem nem substituem o conceito de surto e epidemia. É possível que haja aumento do número de casos de COVID-19 em qualquer onda descrita acima, pois elas não ocorrem de forma sequencial, mas sim simultâneas e conjugadas. Há também de se considerar as diferenças regionais epidemiológicas e de oferta e acesso a serviços de saúde no país.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Evidências científicas no contexto de emergência de saúde pública de âmbito internacional. Importância dos estudos *preprints*.

Em geral, no momento de se fazer recomendações terapêuticas, há uma tendência natural a se favorecer a inclusão de estudos formalmente publicados em periódicos médicos que utilizem processo de “revisão por pares”. No entanto, tem se tornado cada vez mais comum os estudos *preprints*, que são manuscritos depositados em servidores *web* que comunicam resultados de pesquisa com acesso aberto antes da avaliação de um periódico “revisado por pares.”

Muitos fatores influenciam quando e como disseminar os resultados de pesquisa. Os pioneiros na utilização dos *preprints* desde os anos 1990, usuários do arXiv, por exemplo, o fazem para compartilhar com a comunidade científica seus achados e obter *feedback*, uma vez que 70% dos artigos depositados entre 2010 e 2015 foram publicados nos principais periódicos de física, matemática, ciências da computação e de áreas correlatas⁸. O estudo “ICON”, que associou o uso de ivermectina a menores taxas de mortalidade em pacientes hospitalizados⁹ é um bom exemplo da importância da rápida divulgação dos resultados de pesquisa, uma vez que ele só foi publicado em revista internacional indexada em janeiro de 2021, mas já estava disponível em *preprint* desde junho de 2020. Especialistas em comunicação científica e defensores do acesso aberto entendem que a comunicação e a avaliação “por pares” devem ser universalmente separadas, além de recomendarem a imediata comunicação das pesquisas através de *preprints* para benefício da comunidade científica – e da sociedade – e posterior publicação em periódicos que empreguem a avaliação por pares¹⁰.

Deve-se recordar que as principais revistas consideram a literatura *preprint* para fins de inclusão de todas as evidências disponíveis em suas

revisões sistemáticas¹¹, evitando assim vieses de publicação, que poderiam resultar de potenciais conflitos de interesses econômicos, políticos, editoriais, entre outros. Importante destacar que a agência nacional de saúde americana, o *National Institutes of Health* (NIH) considerou os *preprints* de ivermectina para fazer a recomendação desse medicamento no tratamento da COVID-19¹².

Na mais importante revisão sistemática com metanálise formal publicada até o momento sobre cinética viral da SARS-CoV-2 (assunto desprovido de conflitos de interesses claros, *a priori*), ao menos 373 artigos originalmente identificados vieram de servidores de *preprint*¹³. Uma abordagem emergente para a atualização de revisões sistemáticas em que a mesma é feita com frequência mensal, e publicada apenas *online*, as chamadas “revisões sistemáticas em tempo real”¹⁴, demonstrou a ocorrência de publicação seletiva de estudos *negativos* sobre os *positivos*, ao menos para a cloroquina/hidroxicloroquina. Este fato reverte a natureza histórica de se aceitarem para publicação estudos predominantemente positivos, sugerindo que haveria perda de evidências cruciais, caso os estudos *preprint* fossem ignorados.

Devido à emergência imposta pela atual pandemia e considerando a demora para as publicações em periódicos “revisados por pares”, decidiu-se, da mesma forma que as grandes revistas o fazem, por incluir no presente documento as evidências oriundas dos estudos em *preprint* para realizar recomendações terapêuticas em caráter emergencial. O objetivo foi o de maximizar o elemento de potencial beneficência do ato terapêutico.

Do ponto de vista ético, cabe ressaltar que o emprego de medicações já aprovadas para uso em outras indicações (redirecionamento) é

particularmente útil durante a situação atual, pois, além destes fármacos serem prontamente disponíveis, as décadas de uso clínico comprovadamente seguro fazem com que se atenda ao preceito básico de “primeiramente não causar o mal” (não-maleficência)¹⁵. Na ausência de toxicidade significativa dos fármacos sugeridos nesta Nota Técnica, desde que respeitados os limites razoáveis de dose terapêutica não tóxica, seria imprudente exigir graus de recomendação máximos que fossem oriundos exclusivamente de periódicos científicos “revisados por pares”, o que poderia resultar em perda de oportunidade de salvar vidas e evitar o colapso do sistema de saúde.

3.2. Papel dos Estudos Observacionais

Os “Ensaio Clínicos Randomizados (ECR) controlados por placebo” são, indubitavelmente, a melhor fonte de evidências para evitar conclusões equivocadas oriundas de vieses sistemáticos em pesquisas clínicas. Isto se aplica, em particular, aos vieses de confusão, quando a ocorrência do desfecho não está relacionada à intervenção *per se* e sim a eventual distribuição assimétrica de co-variáveis que se associem verdadeiramente aos desfechos. Devemos nos lembrar que a produção destes estudos demanda tempo e investimento, sendo difícil de serem conduzidos em tempo hábil durante uma emergência pandêmica.

De fato, a disponibilidade deste tipo de estudo é baixa na medicina como um todo, mesmo para condições crônicas descritas há bastante tempo, e onde há interesse comercial no desenvolvimento de novos fármacos. Por exemplo, em cardiologia, onde se tratam as doenças de maior prevalência na população

mundial, estudo recente demonstrou que apenas cerca de 10% das recomendações das principais sociedades do mundo (Europa e Estados Unidos) têm recomendações calcadas neste “padrão ouro” de desenho de estudo¹⁶. Por outro lado, o papel destacado de estudos observacionais em emergências pandêmicas tende a ser marcante: os mesmos permitem o arrolamento de um grande número de pacientes, são de menor custo e refletem melhor “a vida real”¹⁶. Além disso, as fragilidades decorrentes da falta de randomização podem ser minimizadas com a utilização de ferramentas bioestatísticas modernas, tais como o “*Inverse Probability Weighting (IPW)*”, “*Propensity Score Matching*” e “*E-value*”.

No mínimo dois estudos publicados na NEJM, no ano 2000, já haviam chamado a atenção para a precisão dos estudos modernos observacionais, que atingiram magnitudes de efeito semelhante aos dos ECRs analisados. Este fenômeno de aumento de qualidade nestes estudos está claramente presente naqueles publicados a partir de 1984^{17,18}. Por esses motivos, a despeito de já termos um grande número de ECRs sobre COVID-19 mesmo em curto espaço de tempo, optamos em manter também os maiores e melhores estudos observacionais no momento de considerarmos as opções terapêuticas.

Importante lembrar que, apesar de serem os estudos ideais, nem de longe a medicina trabalha com a exigência de ter ensaios clínicos randomizados (ECR) como condição para realizar um procedimento ou tratamento. Até o ano de 2020, antes da pandemia, apenas 10% dos procedimentos e tratamentos em medicina eram cancelados por estudos deste nível, em média, sendo fato que praticamente metade dos tratamentos e

procedimentos médicos realizados no planeta são calçados em evidências científicas de peso muito menor, de moderada a baixa evidência, níveis B, C e D, nem por isso foram alvo de rejeição, execração pública nem seus praticantes chamados de anticientíficos.^{16, 113 a 124}

Há na literatura científica pelo menos 13 revisões de guidelines de sociedades médicas americanas como as de Cardiologia, a especialidade mais avançada em medicina baseada em evidências, Infectologia, Reumatologia, Ginecologia e Obstetrícia, Nefrologia e Gastroenterologia, além de uma revisão geral de mais de 8.500 recomendações de procedimentos e tratamentos médicos de todas as especialidades médicas de um conhecido banco de dados de evidências científicas médicas (Uptodate), que comprovam que a medicina ocidental trabalha, basicamente, com procedimentos e tratamentos baseados em evidências científicas fracas a moderadas, sendo raros os casos onde há evidência forte.^{16, 113 a 124.}

Portanto, exigir, para uma doença nova no Planeta Terra, causada por um novo agente vivo em nosso ecossistema, então desconhecido, que apenas tratamentos com estudos de nível máximo de pureza científica (ECR) possam validar algum tipo de abordagem terapêutica não é apenas inadequado, mas é irreal e demonstra desconhecimento dos princípios da própria Medicina Baseada em Evidências (MBE), que apregoa a aplicação da melhor pesquisa disponível aos cuidados clínicos, o que requer a integração de evidências com a experiência clínica e os valores do paciente.^{111, 112}

3.3. História Natural da Doença

A COVID-19 costuma se apresentar de forma benigna em pacientes jovens. Com frequência, estes apresentam apenas sinais e sintomas leves e auto-limitados. A infecção em crianças é ainda menos comum¹⁹. As manifestações mais graves costumam ocorrer em pacientes com mais de 65 anos de idade, e/ou com co-morbidades, incluindo hipertensão, doenças cardíacas, obesidade e diabetes. Deve-se enfatizar, no entanto, que qualquer apresentação pode ocorrer independente da faixa etária e da presença ou não de doenças associadas.

Parâmetros como linfopenia, eosinocitopenia, trombocitopenia, aumento de lactato desidrogenase, troponina I, proteína C reativa ultrasensível, dímeros D e baixos níveis de zinco e vitamina D estão associados à gravidade das manifestações¹⁹. A doença evolui em fases sucessivas: há um quadro agudo na fase virológica inicial e, em alguns pacientes, uma fase posterior caracterizada por com marcada manifestação inflamatória e coagulopatia não controlada (em geral tendendo à trombose e não ao sangramento), a chamada “tempestade de citocinas”, que pode resultar em síndrome da angústia respiratória aguda grave (SARA), com necessidade de aplicação de diferentes modalidades de ventilação¹⁹.

Do ponto de vista crônico, os pacientes podem evoluir para uma constelação de sintomas arrastados, incluindo dificuldade de concentração e declínio físico e cognitivo por períodos variáveis de duração (“síndrome pósCOVID”). A fibrose pulmonar pode ocorrer em alguns pacientes, particularmente nos que permaneceram intubados por períodos prolongados, com desenvolvimento de distúrbio respiratório restritivo crônico. O tratamento inicial com implementação de tratamento antiviral, o uso de

imunomoduladores em estágio posterior e a qualidade da terapia intensiva, quando necessária, são críticas para reduzir taxas de mortalidade²⁰.

Cevik e colaboradores (2020)¹³ em recente revisão sistemática e metaanálise sobre dinâmica viral, reforçaram a ideia prévia de que, ao contrário do que ocorre com o MERS-CoV e com o SARS-CoV-1, a queda da carga viral na infecção pelo SARS-CoV-2 se dá logo no início da infecção. Após breve pico de elevadas concentrações de vírus no trato respiratório superior, tipicamente no mesmo dia ou no dia anterior ao do início dos sintomas, a carga viral apresenta acentuada queda que costuma ocorrer até o quinto dia de aparecimento das manifestações iniciais. A divulgação recente dos dados da coorte brasileira AndroCoV^{21,22} colaborou no conhecimento da cronologia dos sintomas, através da fase inicial de replicação viral e da fase inflamatória, que pode se desenvolver após a primeira semana da infecção, como apresentado na Figura 1.

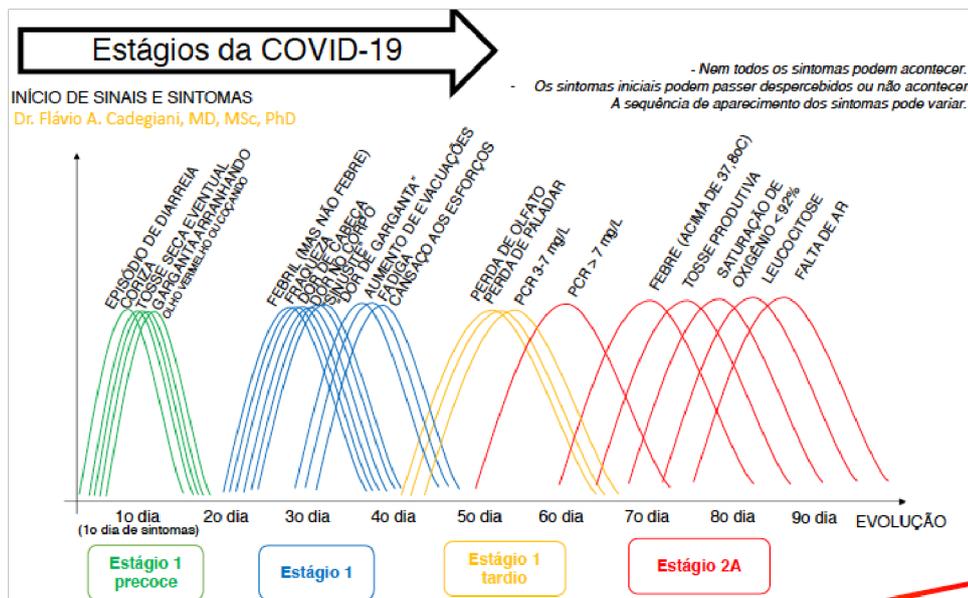


Figura 1: Sinais e sintomas da COVID-19. Fonte: Protocolo de Tratamento COVID-19 – AndroCoV Trial de Dr. Flávio A. Cadegiani.

A tempestade de citocinas caracteriza a fase inflamatória da doença. A hiperativação imunológica na tempestade de citocinas pode ocorrer como resultado de desencadeamento inadequado ou detecção de perigo, com uma resposta iniciada na ausência de um patógeno, uma amplitude de resposta inadequada ou ineficaz, envolvendo a ativação excessiva de células imunes efetoras, uma carga patogênica esmagadora (por exemplo, em sepse ou COVID) ou infecções não controladas e ativação imunológica prolongada ou falha em resolver a resposta imune e retornar à homeostase.

Em cada um desses estados, há uma falha nos mecanismos de feedback negativo que visam prevenir a hiperinflamação e a superprodução de citocinas inflamatórias e mediadores solúveis. A produção excessiva de citocinas leva à hiperinflamação e falência de múltiplos órgãos. Tipos de células regulatórias, receptores chamarriz para citocinas pró-inflamatórias, como IL1RA, e citocinas antiinflamatórias, como a interleucina-10, são importantes para antagonizar as populações de células inflamatórias e prevenir a hiperatividade imunológica.

Os critérios para identificar tempestade de citocinas são: níveis elevados de citocinas circulantes, sintomas inflamatórios sistêmicos agudos e disfunção orgânica secundária (frequentemente renal, hepática ou pulmonar) devido à inflamação além daquela que poderia ser atribuída a uma resposta normal a um patógeno (se um patógeno estiver presente) ou qualquer disfunção de órgão induzida por citocinas (se nenhum patógeno estiver presente).

A melhora nos resultados com a neutralização de citocinas ou agentes antiinflamatórios apóia ainda mais o papel patológico do excesso de citocinas e a

classificação de uma condição como uma tempestade de citocinas. No entanto, a falta de uma resposta ao tratamento não exclui necessariamente a tempestade de citocinas, porque as condições subjacentes provavelmente desempenham um papel, uma citocina diferente pode ser a causa da doença ou o momento do tratamento pode ter sido ruim.

As células do sistema imunológico inato são a primeira linha de defesa contra patógenos. Neutrófilos, monócitos e macrófagos reconhecem patógenos, produzem citocinas e engolfam patógenos e células por fagocitose. Existem muitas outras células imunes inatas, como células dendríticas, células T gama-delta e células assassinas naturais (NK). As células imunes inatas usam receptores de reconhecimento de padrão, que não são específicos para nenhum antígeno em particular, para reconhecer e responder a uma ampla variedade de invasores microbianos pela produção de citocinas que ativam células do sistema imune adaptativo.

As células inatas que estão mais frequentemente implicadas na patogênese da tempestade de citocinas incluem neutrófilos, macrófagos e células NK. Os neutrófilos podem produzir armadilhas extracelulares de neutrófilos, uma rede de fibras que contribui para a formação de trombos e amplifica a produção de citocinas durante a tempestade de citocinas.

Os macrófagos, que são células residentes em tecidos, muitas vezes derivadas de monócitos circulantes, não se dividem; eles têm diversas funções, desde a remoção de células senescentes por englobamento, a reparação de tecidos e imunorregulação, até a apresentação de antígenos. Em muitas formas de tempestade de citocinas, os macrófagos tornam-se ativados e secretam quantidades

excessivas de citocinas, causando danos graves nos tecidos que podem levar à falência de órgãos. O interferon- γ pode induzir hemofagocitose por macrófagos, e isso pode contribuir para as citopenias comumente observadas em pacientes com tempestade de citocinas.

A função citolítica das células NK está diminuída em algumas formas de tempestade de citocinas, o que pode levar a estimulação antigênica prolongada e dificuldade de resolução inflamação. O excesso de interleucina-6 pode mediar o comprometimento da função das células NK.^{98, 99}

Todas as idades da população são suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2, e a mediana da idade da infecção é em torno de 50 anos. No entanto, as manifestações clínicas variam com a idade. Em geral, homens mais velhos (> 60 anos de idade) com comorbidades são mais propensos a desenvolver doenças respiratórias graves que requerem hospitalização ou até morrer, enquanto a maioria dos jovens e crianças têm apenas doenças leves (não pneumonia ou pneumonia leve) ou são assintomáticos. No início, o risco de doença não parecia ser maior para mulheres grávidas, mas ao longo da pandemia foram surgindo evidências de que essa percepção era equivocada.

Na infecção, os sintomas mais comuns são febre, cefaleia, fadiga e tosse seca. Os sintomas menos comuns incluem produção de expectoração, cefaleia, hemoptise, diarreia, anorexia, dor de garganta, dor no peito, calafrios e náuseas e vômitos. Desordens olfativas e gustativas (anosmia e ageusia) autorreferidas também foram relatadas e passaram a ser um importante marcador da doença, assim como o surgimento súbito de diarreia, em especial associada à lombalgia/dor dorsal, sem explicação plausível.

A maioria das pessoas mostrou sinais de doenças após um período de incubação de 1-14 dias (mais comumente em torno de 5 dias), e dispneia e pneumonia, quando ocorrem, se desenvolveram dentro de um tempo médio de 8 dias a partir do início da doença. Uma característica marcante da COVID-19 é a hipóxia silenciosa, com o paciente apresentando baixas saturações periféricas de oxigênio sem demonstrar dispnéia, o que é atribuído, em parte, as alterações neurológicas causadas pelo vírus.

Em um relatório de 72.314 casos na China, 81% dos casos foram classificados como leves, 14% foram casos graves que necessitaram de ventilação em uma unidade de terapia intensiva (UTI) e 5% foram críticos (ou seja, os pacientes apresentavam insuficiência respiratória, choque séptico e / ou disfunção ou falência de múltiplos órgãos). Na admissão, opacidade em vidro fosco foi o achado radiológico mais comum na tomografia computadorizada (TC) de tórax. A maioria dos pacientes também desenvolveu linfopenia acentuada, semelhante ao observado em pacientes com SARS e MERS, e os não sobreviventes desenvolveram linfopenia mais grave ao longo do tempo. Em comparação com os pacientes não internados na UTI, os pacientes internados na UTI apresentaram níveis mais elevados de citocinas plasmáticas, o que sugere um processo imunopatológico causado por uma tempestade de citocinas. Homens com mais de 65 anos apresentaram maior risco de insuficiência respiratória, lesão cardíaca aguda e insuficiência cardíaca que levou à morte, independentemente de história de doença cardiovascular. A maioria dos pacientes se recuperou o suficiente para receber alta hospitalar em 2 semanas.

No maior estudo de coorte sobre casos internados por COVID-19, feito no Brasil e publicado no The Lancet, com 250.000 casos avaliados na primeira fase da

pandemia, os números não foram muito animadores: de cada 10 pacientes que foram admitidos, ou seja, internados em um hospital por COVID-19 (etapa posterior à do atendimento no pronto-socorro), cerca de 40% evoluíram a óbito. Quando o paciente era admitido em uma UTI, esse número subia para uma mediana de 60%. Se fosse entubado, a chance de óbito era de 80%.⁹⁸⁻¹⁰⁰

São os anticorpos neutralizantes para SARSCoV2 (IgG, anti-RBD), sua potência, título e tempo, que se associam às sequelas clínicas, conforme estudo de 113 pacientes publicado na Cell.¹¹⁰

A COVID-19 exibe gravidade variável dos sintomas, variando de assintomático a com grave risco à vida, mas a relação entre a gravidade e a resposta imune humoral ainda é pouco compreendida. A análise das respostas de anticorpos em 113 pacientes com COVID-19 descobriu que os casos graves, resultando em intubação ou morte, exibiam marcadores inflamatórios aumentados, linfopenia, citocinas pró-inflamatórias e níveis elevados de anticorpos anti-RBD.

Enquanto os níveis de IgG anti-RBD geralmente se correlacionam com o título de neutralização, a quantificação da potência de neutralização revelou que a alta potência foi um preditor de sobrevivência.¹¹⁰ Esta é uma forte evidência de que qualquer terapia que consiga, precocemente, diminuir a carga viral circulante na pessoa infectada e que consiga bloquear o máximo possível a cascata inflamatória gerada pela infecção, maiores são as chances de sucesso terapêutico e prevenção ou mitigação de danos ao organismo humano atacado.

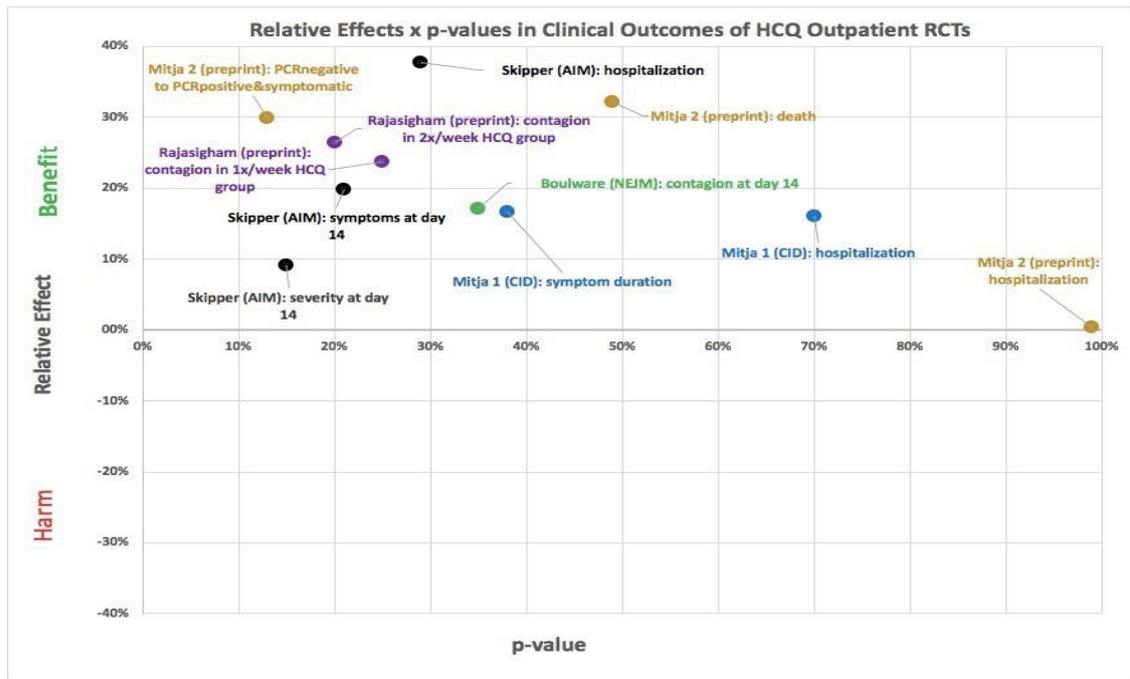
3.4. Tratamento inicial

O conceito de tratamento inicial é algo controverso na literatura. Muitas vezes “casos leves”, porém de apresentação tardia, são considerados como sinônimos de “tratamento precoce ou inicial”. Esta interpretação não tem fundamento biológico e tende a levar os desfechos dos estudos rumo à não refutação das hipóteses de nulidade, já que o efeito antiviral será menos relevante quando a replicação for menos importante na gênese dos sintomas e das eventuais complicações.

Considerando os dados já apresentados de cinética viral, classificamos nesta nota “tratamento inicial” como aquele iniciado até e incluindo o quinto dia do início dos sintomas. A aplicação de políticas de “tratamento inicial” em larga escala já foi realizada em outros países do mundo²³. Há diversos protocolos de sucesso na temática do tratamento inicial no Brasil e no âmbito internacional. Abaixo, descrevemos alguns exemplos bem sucedidos ocorridos no Brasil, fazendo antes uma análise de literatura sobre o tema.

3.5. Análise Crítica dos Ensaios Clínicos Randomizados com Hidroxicloroquina em monoterapia

Na tabela abaixo estão os resultados clínicos dos ECRs ambulatoriais disponíveis até o momento. Reduções relativas (de HIDROXICLOROQUINA vs grupos de controle) no eixo Y, valores de p no eixo X. Inclui profilaxia e ECRs de tratamento inicial. Neste ponto, há dados suficientes para metanálises.



Crédito: Flávio Abdenur.

Todos os ECRs publicados até agora mostram benefício do uso da HIDROXICLOROQUINA nos desfechos mortalidade, redução de sintomas, hospitalização e contágio (profilaxia pós-exposição). A única questão que resta é que nenhum ECR ainda foi capaz de demonstrar que estes efeitos ocorrem com um p valor menor que 0.05, uma espécie de selo de excelência científica para dirimir qualquer dúvida de que o resultado não foi fruto do acaso. Porém o conjunto de ECR com todos os resultados favoráveis já permitem fazer uma metanálise que permita alcançar esse p valor. Duas já estão em curso.

Risch, et al, de Yale, publicou um preprint³⁰ de uma metanálise utilizando os dados acima, achando benefício com p valor <0.05 , o que daria nível de evidência 1A para a HIDROXICLOROQUINA, mas este estudo está sob revisão de pares. Xavier Garcia-Albeniz⁹⁷, et al, de Harvard, soltou um preprint de uma metanálise que aborda apenas ECR de tratamentos profiláticos.

As duas metanálises chegam a conclusões semelhantes, como de fato devem, já que ambas são essencialmente cálculos sobre os resultados mostrados no gráfico, que são bastante robustos: cerca de 20% de redução relativa nos sintomas quando o HIDROXICLOROQUINA é usado precocemente ou profilaticamente. Ambos contam com modelos de efeitos aleatórios, uma técnica estatística padrão adaptada para analisar em conjunto diferentes resultados, porém, apontando a falta de significância estatística dos ECRs em curso.

Os resultados da carga viral, diferentemente dos efeitos clínicos, são generalizados: ora positivos, ora negativos, geralmente oscilando em torno de zero. O que mostra que o efeito clínico não necessariamente está atrelado à carga viral sérica do vírus, que tem seu pico justamente no período pré-sintomático e apresenta rápido decaimento ao longo dos primeiros dias, enquanto a clínica apresenta agravo.

Dinâmica da carga viral e do crescimento da sorologia x fases da doença:

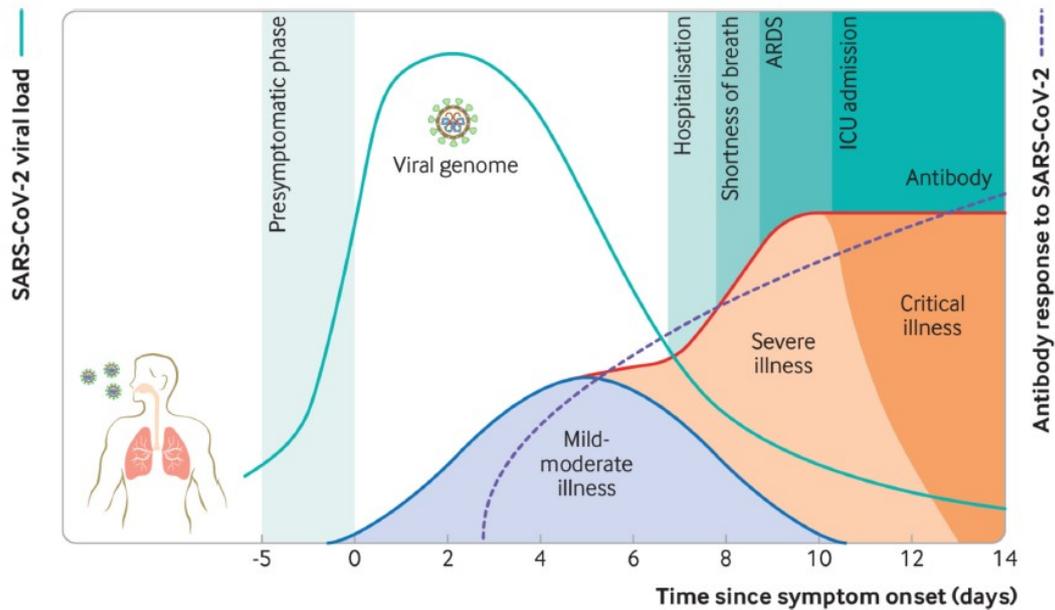


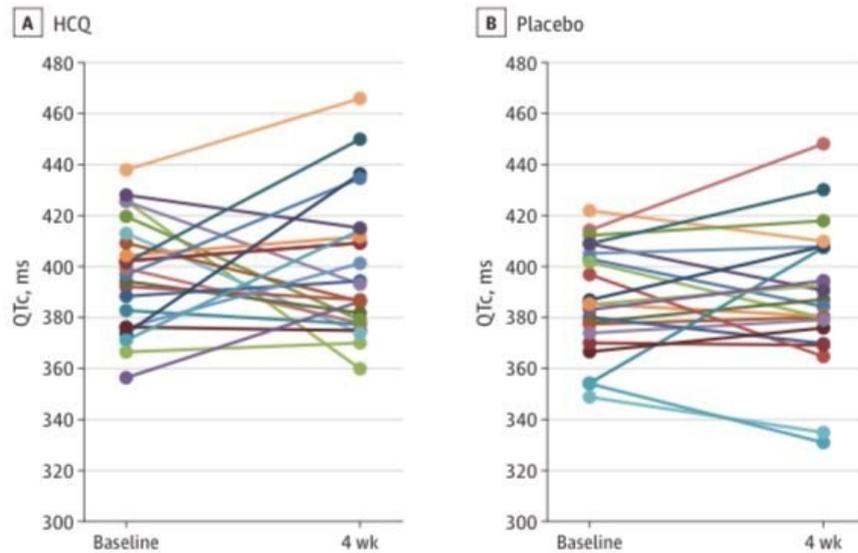
Fig 2 | After the initial exposure, patients typically develop symptoms within 5-6 days (incubation period). SARS-CoV-2 generates a diverse range of clinical manifestations, ranging from mild infection to severe disease accompanied by high mortality. In patients with mild infection, initial host immune response is capable of controlling the infection. In severe disease, excessive immune response leads to organ damage, intensive care admission, or death. The viral load peaks in the first week of infection, declines thereafter gradually, while the antibody response gradually increases and is often detectable by day 14 (figure adapted with permission from doi:10.1016/j.cell.2020.04.013; doi:10.1016/S2213-2600(20)30230-7)

Fonte: *BMJ* 2020; doi: 10.1136/bmj.m3862

Efeitos antivirais in vivo: efeito ambíguo na PCR em Rajasingham⁹⁵, nenhum na carga viral no Mitjà pós-exposição⁹⁶, efeito muito marginal na PCR + em Abella⁹⁴. O resultado de Abella⁹⁴ não é mostrado no gráfico porque é baseado na carga viral, não nos sintomas: ele mede a conversão de PCR- para PCR+. Ou seja, não é um desfecho clínico. No gráfico, seu resultado pairaria logo acima do eixo X na extrema direita.

Abella et al⁹⁴ é extremamente fraco para um ECR de profilaxia pré-exposição, pois conta com apenas 64 pacientes no grupo de tratamento e 61 no grupo de placebo, mas, no entanto, tem dados úteis sobre o efeito de prolongamento Qt (insignificante) do HIDROXICLOROQUINA, ver imagem abaixo:

Figure 2. Corrected QT Interval (QTc) Assessment of Study Participants, Measured at Baseline and 1 Month



Portanto os próprios ECR mostram que a arritmia grave não é um problema da HIDROXICLOROQUINA, muito menos nas doses preconizadas pelos esquemas de tratamento inicial utilizados atualmente.

Sim, é importante barrar contraindicações específicas ambulatoriais da HIDROXICLOROQUINA, mas ela é uma droga muito segura, como sempre foi (dispensado a milhões de pacientes reumáticos, em grande parte idosos, ao longo de décadas sem necessidade de eletrocardiogramas etc). Diarreia e náusea são os únicos efeitos colaterais comuns.

Tem havido todo tipo de distorção em torno desse tratamento. O preprint de profilaxia pós exposição de Mitjà⁹⁶ incluiu uma grande parte de pacientes positivos para PCR no início do estudo. Depois de removidos, o efeito é a redução relativa de 29,9% mostrada no gráfico. (Antes da remoção, há uma redução relativa de 11%). Também nesse preprint da profilaxia pós-exposição de Mitjà⁹⁶, o "desfecho secundário" inclui diarreia como uma condição suficiente para o diagnóstico de "COVID positivo". E o HIDROXICLOROQUINA

induziu diarreia em 42% do grupo de tratamento. Então, o grupo HIDROXICLOROQUINA tinha "mais COVID". Em Skipper⁴⁰ e Mitjà⁹⁶, o tratamento inicial de ECRs ambulatoriais começou (incluindo atraso no envio) em média 4-5 dias após o início dos sintomas, portanto, o efeito provavelmente é um pouco > 20% de redução se tomado no dia 2 ou 3 em vez disso. O Coalizão ¹⁴² não randomizou o tratamento adjunto ao da COVID (perdeu a randomização pois interferiu no resultado) e aceitou pacientes já em tratamento no grupo placebo, precisou publicar 17 (dezesete) correções 3 semanas depois de publicado, descaracterizando o estudo.

No "mundo real", o tratamento ambulatorial geralmente envolveu HIDROXICLOROQUINA combinado com outras drogas (por exemplo, azitromicina, nitazoxanida ou ivermectina). Não há dados de ECR sobre essas combinações ainda, mas os dados observacionais sugerem efeitos mais fortes.

3.6. Esquemas Terapêuticos para Tratamento Inicial

3.6.1. Cloroquina/Hidroxicloroquina como opção terapêutica para o tratamento da fase inicial (até cinco dias) da COVID-19

A cloroquina e a hidroxicloroquina, usadas para tratar a malária e algumas doenças autoimunes, inibem potentemente a infecção viral do coronavírus SARS (SARS-CoV-1) e SARS-CoV-2 em estudos de cultura de células. No entanto, os ensaios clínicos em humanos de hidroxicloroquina ainda tem dificuldade em estabelecer em definitivo sua utilidade como tratamento para COVID-19, porém já existem diversos estudos mostrando

evidência de benefício em diversos graus, o que não significa comprovação de eficácia, porém está muito longe de significar ausência de evidência científica. O atual grau de evidência científica da hidroxiclороquina já é igual ao da maioria dos procedimentos médicos consignados em guidelines de sociedades médicas.¹¹³

Um dos mecanismos descritos de ação da HCQ atua por interferir com a acidificação endossomal necessária para a atuação das catepsinas. As catepsinas são, resumidamente, proteínas presentes nos lisossomos e, sob o pH ácido desta organela, são ativadas para iniciarem sua atividade proteolítica, que resultará em uma cadeia de eventos que fará a clivagem das proteínas SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2 spike (S) do vírus, após a ligação deste ao receptor e posterior endocitose, ativando assim a fusão da membrana para viabilizar a sua entrada na célula.

A protease associada à membrana plasmática TMPRSS2 pode clivar de forma semelhante essas proteínas S e ativar a entrada viral na superfície celular. O processo de entrada do SARS-CoV-2 é mais dependente do que o do SARS-CoV-1 da expressão de TMPRSS2. Esta diferença pode ser revertida quando o local de clivagem da furina da proteína SARS-CoV-2 S é ablacionado ou quando é introduzido na proteína SARS-CoV-1 S.

A hidroxiclороquina bloqueia com eficiência a entrada viral mediada pela catepsina L, mas não por TMPRSS2, por isso a monoterapia com hidroxiclороquina não é recomendada para tratamento da COVID-19 e uma combinação de HCQ e um inibidor de TMPRSS2, clinicamente testado, é mais

eficaz no combate a infecção por SARS-CoV-2, e de forma mais potente, do que qualquer uma das drogas sozinha.¹⁰⁸

Ao menos seis estudos controlados não randomizados^{23,25,26,27,28,29} e uma revisão sistemática³⁰, analisando de forma composta desfechos duros (desenvolvimento de COVID-19 clínica, hospitalização e morte), além de outros inúmeros trabalhos^{31,32,33,34,35,36,37,38} confirmaram o benefício clínico do uso dos derivados de 4-aminoquinolinas (cloroquina e hidroxicloroquina) na fase inicial da doença.

Individualmente, os dois ECR publicados sobre o tratamento inicial com hidroxicloroquina, considerados como negativos originalmente pelos autores, apresentaram alguns vieses graves que acabaram por favorecer a não refutação da hipótese nula^{39,40}. Ambos incluíram apenas pacientes com medianas de idade muito baixas e praticamente sem co-morbidades. Um dos ECRs apresentou como desfecho principal diferenças na avaliação clínica, realizada via e-mail, o que inclui um viés de aferição, fazendo uso inclusive de escalas pouco confiáveis, além de não ter destacado o benefício encontrado no subgrupo de pacientes que verdadeiramente utilizaram pelo menos 75% das doses do fármaco⁴⁰. As conclusões também foram cientificamente errôneas no que tange aos conceitos de testagem de hipóteses (p. ex, uma vez que se encontraram diferenças entre os grupos nas taxas de hospitalização, as mesmas deveriam ser destacadas com a observação de que “as diferenças encontradas *podem* ser devidas ao acaso”, por não ser possível excluir erro tipo I, ao invés de se concluir pela não eficácia apenas pelo fato da análise do valor de “p” não ter atingido a significância estatística).

A publicação recente da revisão sistemática com metanálise formal de um grupo italiano com 27 estudos (5 ECRs e 22 observacionais) incluindo 44.684 pacientes, quase todos internados e em fase mais avançada da doença, demonstrou queda de mortalidade geral de 22% (IC 95% de 9 a 33%) no grupo de pacientes que recebeu hidroxiclороquina⁴¹. No entanto, os autores conseguiram encontrar um ponto ótimo de dosagem total de hidroxiclороquina, a partir da qual o aumento da dose passaria a se associar à perda de benefício. Os autores propuseram que alguns fármacos, como os da classe das 4aminoquinolinas, por possuírem múltiplos mecanismos de ação, apresentariam uma curva de dose-resposta não sigmoide, e sim em “formato de sinete”. Desta forma, a queda de mortalidade encontrada no subgrupo de pacientes que recebeu entre 2.400 mg a 4.400 mg no total, considerada a “faixa ótima” de posologia, subiu para 36% (IC 95% de 8 a 55%). Note-se que todo o benefício encontrado foi limitado aos pacientes que receberam < 4.400 mg de dose acumulada de sulfato de hidroxiclороquina.

É notável o fato de que todos os grandes ECRs negativos para tratamento tardio (não inicial) tenham empregado doses acima das consideradas ótimas: 5.600 mg no *Coalition*, 9.200 mg no *Recovery* e 10.000 mg no *Solidarity*^{42,43,44}. O único ECR negativo para tratamento tardio que incluiu doses adequadas, de 2.400 mg⁴⁵, arrolou menos de 500 pacientes no total, não apresentando poder estatístico para encontrar diferenças definitivas em desfechos duros. Skipper e colaboradores⁴⁰ também fizeram uso de doses adequadas (3.800 mg) na fase inicial da doença, porém também faltou poder estatístico ao estudo, além de apresentar as limitações já citadas anteriormente. Os dados são apresentados na Tabela 1 abaixo. A cloroquina,

que apresenta maior toxicidade do que a hidroxiclороquina, deve ter sua posologia correta particularmente respeitada assunto dissecado na seção de cardiotoxicidade⁴⁶.

Estudo	Dose de HCQ (g)	Amostra (n)	Gravidade	Impacto da HCQ
Self, W.H. <i>et al.</i> , 2020 (EUA)	2,4	479	Moderado	Benefício
Mitja, O. <i>et al.</i> , 2020 (ES)	3,6	293	Leve-Moderado	Benefício
Skipper, C.P. <i>et al.</i> , 2020 (EUA e CA)	3,8	423	Leve-Moderado	Benefício
Cavalcanti, A.B. <i>et al.</i> , 2020 (Coalisão-BR)	5,6	332	Moderado-Grave	Não Benefício
Horby, P. <i>et al.</i> , 2020 (Recovery-UK)	9,2	4716	Moderado-Grave	Não Benefício
Hongchao, P. <i>et al.</i> , 2020 (Solidarity -30 países)	10	1853	Moderado-Grave	Não Benefício
Borba, M.G.S. <i>et al.</i> , 2020 (CloroCOVID19-BR)	12	440	Moderado-Grave	Não Benefício

Tabela 1: Relação de dose e efeito da hidroxiclороquina reportadas em estudos. Destaque para o estudo de Skipper⁴⁰. **Fonte:** Elaboração própria.

3.6.2. Cloroquina/Hidroxiclороquina como opção terapêutica para o tratamento da fase não inicial da COVID-19 (mais de cinco dias)

Conforme colocado anteriormente, os ECRs negativos para uso de hidroxiclороquina em pacientes de apresentação tardia sofreram importante viés de escolha inadequada de posologia, que parece anular os benefícios do fármaco, seja por toxicidade, ou, talvez, por imunomodulação negativa excessiva. Quando se consideram os grandes estudos observacionais, de “vida real”, que utilizaram as doses preconizadas, é possível observar consistente queda de mortalidade com o uso de hidroxiclороquina, mesmo em pacientes hospitalizados.

É possível citar, como exemplo, o estudo clínico belga que incluiu mais de 8.000 pacientes (mais de 60% dos pacientes internados no país durante o período do estudo)⁴⁷; o estudo italiano CORIST⁴⁸, com inclusão de pacientes

internados em 33 centros do país; o estudo do sistema *Henry Ford* em Michigan, com mais de 4.000 pacientes internados⁴⁹; o estudo de Nova York com mais de 6.000 pacientes internados⁵⁰, entre outros, como já descrito no item da importância dos estudos observacionais no contexto pandêmico.

3.6.3. Segurança da cloroquina/hidroxicloroquina

A hipótese de que os derivados de 4-aminoquinolinas apresentariam cardiotoxicidade clinicamente significativa em pacientes com COVID-19 teve um grande impacto negativo na aceitação de uso do fármaco para tratamento da doença, em particular em contextos onde monitoração eletrocardiográfica e dosagem de eletrólitos não estivessem rapidamente disponíveis. No entanto, as evidências de cardiotoxicidade desta classe, no manejo da COVID-19, parecem ter sido derivadas de dois estudos problemáticos.

O primeiro deles, publicado originalmente no *The Lancet*, trata-se de uma análise observacional de mais de 90.000 pacientes que teriam recebido o fármaco⁵¹. No entanto, o estudo foi prontamente retirado pelos próprios autores após a revista ter solicitado dados adicionais que não foram entregues. Por ter sido retirado o mesmo não pode ser considerado.

A outra publicação empregou a cloroquina em doses cumulativas de 12 g no grupo intervenção, muitas vezes acima da preconizada. Neste grupo incluíram-se ao menos cinco pacientes portadores de cardiopatia grave. O excesso de mortes com doses mais elevadas levou à interrupção do estudo⁴⁶. Por ter usado posologias muito acima das recomendadas, esta publicação

também não deve ser considerada na tomada de decisões sobre o uso da cloroquina na vida real

Por outro lado, ao menos uma grande meta-análise de tratamento inicial e profilaxia (pré e pós exposição) falhou em encontrar um único caso de arritmia letal entre 5.577 pacientes incluídos no total³⁰. A hipótese de que o excesso de arritmias poderia ser visto, ao menos, entre os pacientes internados, que apresentam redução de limiar para distúrbios de condução em virtude da maior prevalência de inflamação, também não parece ser baseada em evidências.

De fato, outra revisão sistemática recente com meta-análise formal, incluindo, no total, 44.684 pacientes, a maior parte dos quais internados, também foi incapaz de encontrar um único caso de arritmia letal entre os pacientes arrolados⁴¹. O baixo potencial arritmogênico (se existente) da hidroxicloroquina foi eletrofisiologicamente demonstrado em recente publicação na revista *Europace*, da Sociedade Européia de Cardiologia, onde o uso de hidroxicloroquina em 649 pacientes, a maior parte dos quais hospitalizados, associou-se a prolongamento apenas leve de intervalo QT/QTc, de cerca de 13 ms (9-16ms), o que não se associou à frequência aumentada de arritmias ventriculares ou a algum caso de morte relacionada a arritmias⁵².

Quando as evidências recentes são somadas às experiências da vida real, fica claro que as 4-aminoquinolinas, empregadas com segurança desde a década de 1930, não são cardiopáticas na vasta maioria dos casos. Ao contrário, revisão recente sugeriu que, devido ao impacto positivo no perfil

lipídico, em marcadores de trombose e de inflamação, estes fármacos poderiam ser, de fato, cardioprotetores para a maioria dos usuários⁵³.

Estudo conduzido por pesquisadores brasileiros na época pré-COVID propôs que a classe das 4-aminoquinolinas pudesse ter ação antiarrítmica, devido à ação sobre canais de potássio⁵⁴. Logo, não há elementos científicos suficientes no presente momento para condicionar o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina, nas doses adequadas, à disponibilidade de ECG, embora o profissional tenha a prerrogativa de solicitar este exame, caso julgue necessário conforme sua avaliação. Por ora, devido às diversas opções disponíveis para manejo da COVID-19, a contraindicação de uso para pacientes com histórico comprovado de QT/QTc longo, arritmias ventriculares graves e/ou importantes distúrbios eletrolíticos, miastenia grave e retinopatia devem ser considerada. Digno de nota, nenhum dos 10 ECRs de monoterapia com HCQ apontou qualquer evento colateral relevante com o uso de HCQ.

3.6.4. Ivermectina como possível opção terapêutica para tratamento inicial e tardio da COVID-19 e a sua relação dose-efeito com benefício clínico

Ao menos cinco ensaios clínicos randomizados (ECR) controlados^{24,55,56,57,58} foram publicados em *preprint* recentemente, com pelo menos um ECR controlado com placebo. O ECR argentino multicêntrico em COVID-19 leve, a despeito da amostragem pequena (45 pacientes no total), foi “prova de conceito” por ter testado doses mais elevadas de Ivermectina (0,6

mg/kg/dia por cinco dias) e ter relacionado claramente parâmetros de exposição ao fármaco com maior queda na carga viral⁵⁵.

Outros quatro ECRs compararam ivermectina/azitromicina com hidroxiclороquina/azitromicina em pacientes com diferentes graus de gravidade da COVID-19, ivermectina/doxiciclina com hidroxiclороquina /azitromicina em COVID-19 leve a moderada⁵⁶; ivermectina (em diferentes esquemas e doses)/hidroxiclороquina com hidroxiclороquina ou hidroxiclороquina/placebo em pacientes com diferentes graus de gravidade⁵⁷ e Ivermectina/doxiciclina/tratamento padrão (azitromicina, zinco, vitamina D, vitamina C e paracetamol, corticóides e oxigênio, conforme necessários) em pacientes com tratamento padrão (azitromicina, zinco, vitamina D, vitamina C e paracetamol, corticóides e oxigênio, conforme necessários) em pacientes com diversos graus de gravidade (excluindo pacientes críticos, que foram alocados apenas ao grupo de intervenção, por questões éticas)⁵⁸.

Desde a publicação dos dados australianos sobre a potente ação da ivermectina *in vitro* sobre o SARS-CoV, com redução de 5.000 vezes na concentração viral após 48 h de incubação em culturas de células h-SLAM⁵⁹, houve desconfiança de parte da comunidade científica de que as doses do fármaco necessárias para se atingir a IC 50 de 2 µM não seriam atingíveis com segurança *in vivo*. No entanto, esta consideração não levou em conta os seguintes fatores:

1. Possibilidade de modular a absorção da ivermectina com a administração concomitante de refeição gordurosa e, eventualmente, no futuro, de inibidores da glicoproteína P dos enterócitos⁵⁵;

2. O fato de o fármaco poder atingir concentrações 2,67 vezes maiores no parênquima pulmonar do que no soro⁵⁵;
3. A possibilidade de se aumentar as doses com segurança^{60,61,62};
4. A possibilidade forte de ocorrer efeito antiviral sinérgico quando o fármaco é empregado em associação a outros antivirais^{24,58};
5. A possibilidade de que a resposta imune do hospedeiro, não emulada no estudo *in vitro*, interaja na ação antiviral final do fármaco^{24,58};
6. A probabilidade de o fármaco apresentar ao menos parte de seu benefício relacionado à ação anti-inflamatória (benefício em pacientes com mais tempo de apresentação dos sintomas e de doença mais avançada, incluindo críticos, ver item acima)^{24,58}.

Neste sentido, o ECR recente de Krolewiecki e colaboradores⁵⁵ controlado e aberto, testou a ação de 0,6 mg/kg de ivermectina em desfechos virológicos. O mesmo demonstrou nítida correlação entre os parâmetros de exposição ao fármaco “concentração máxima média de ivermectina” acima de 160 ng/mL (medida 4 horas após refeição gordurosa), atingida em 45% dos pacientes, e “relação área sobre a curva (AUC - *area under curve*) ivermectina/AUC carga viral (PCR quantitativo)” > 50 e diferença nas quedas de carga viral entre o período de linha de base e o quinto dia de tratamento. Pacientes que atingiam estes marcadores farmacocinéticos apresentavam, em média, queda de carga viral 30% maior do que aqueles do grupo controle (72% x 42% de queda, em cinco dias de tratamento). Pacientes com níveis de exposição mais baixos não apresentaram benefício virológico⁵⁵.

Se considerarmos estes dados à luz dos ECRs mais recentes^{24,57,58}, que também apresentaram benefício com a ivermectina mesmo em doses mais baixas (0,2 a 0,4 mcg/kg), pareceria que o fármaco poderia apresentar benefício clínico também decorrente de ação não antiviral, talvez antiinflamatória, principalmente em associação a outros fármacos que também exibam esta atividade (como a doxiciclina).

Isto justificaria o impacto em pacientes hospitalizados, graves e críticos. No entanto, parece que, para uso em momentos de maior replicação do vírus, em particular se empregado em monoterapia, doses de pelo menos 0,6 mg/kg pós refeição gordurosa, deveriam ser tentadas. Idealmente, ECRs controlados futuros poderiam testar até 1 mg/kg, devido às propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco e a sua alta tolerabilidade, visando maximizar a ação antiviral já demonstrada. De fato, esse estudo liderado por pesquisadores brasileiros já está em andamento (The (HD)IVACOV Trial (The High-Dose IVermectin Against COVID-19 Trial)).

3.6.5. Colchicina como opção terapêutica para tratamento inicial.

A colchicina é um fármaco anti-inflamatório cujo o mecanismo de ação consiste na ligação aos dímeros da tubulina, interferindo na função dos fusos mitóticos causando a despolimerização e inibindo a elongação dos microtúbulos. Isso resulta na inibição da migração dos granulócitos para a região inflamada o que leva à redução das atividades metabólica e fagocitária dessas células. Com isso, há redução na liberação do ácido láctico e de enzimas pró-inflamatórias, que ocorre durante a fagocitose, rompendo o ciclo que resulta na resposta inflamatória. A colchicina também inibe o inflamassoma, reduzindo a síntese de IL-1B. O reposicionamento da colchicina para tratamento da COVID-19 vem sendo sugerido

por médicos e pesquisadores desde o início da pandemia devido às suas propriedades anti-inflamatórias, anti-virais e imunomoduladoras. Estudos observacionais e ecológicos feitos ainda no primeiro semestre de 2020 levantaram a hipótese de haver possível associação entre o uso da colchicina no tratamento inicial e benefício clínico para o paciente com COVID-19, com redução de carga viral, sintomas e até mesmo mortalidade.^{107,108}

Ao longo do primeiro e do segundo semestre de 2020, pelo menos 05 (cinco) ECTs foram feitos e publicados e/ou tiveram seus dados iniciais liberados para divulgação e todos apresentaram resultados favoráveis com relevância estatística e científica a favor do uso da colchicina no combate à COVID-19¹⁰²⁻¹⁰⁶ com destaque para a coorte canadense do COLCORONA¹⁰², a maior de todas, com cerca de 4.000 pacientes arrolados e que mostrou redução em 25% da necessidade de internação hospitalar, 50% da necessidade de intubação orotraqueal e redução em 44% dos óbitos, apenas com essa droga. A média de dias de sintomas dos pacientes quando da entrada no estudo foi em torno de 5 dias. Por ser uma droga de ação primariamente anti-inflamatória, por ter se mostrado mais eficaz, nos estudos, principalmente após a fase inicial de viremia, deve ser usada nessa janela.

3.6.6. Terapia anti-TMPRSS-2 (anti-androgênicos e bromexina ou seu derivado ambroxol) como opção terapêutica para tratamento inicial

Após ligação a seu receptor (ECA-2), o SARS-CoV-2 pode invadir a célula do hospedeiro por intermédio de duas rotas: a rota “indireta” envolve a formação de vesículas, após endocitose mediada por receptor, das quais o

vírus precisa escapar para iniciar seu ciclo no citosol. Alternativamente, no entanto, o vírus pode, logo após a ligação com o ECA-2, sofrer ação enzimática da protease de superfície de membrana TMPRSS-2. Neste caso, o vírus pode invadir diretamente a célula logo após, não havendo necessidade de realização de endocitose mediada por receptor e sem formação de vesículas.

O único fator conhecido que induz a expressão do gene da proteína TMPRSS-2 é o hormônio deidrotestosterona (DHT)⁶³. Acredita-se que este seja uma dos motivos pelos quais os homens apresentem, em geral, pior evolução clínica do que as mulheres, em particular aqueles com sinais de hipersuscetibilidade à DHT (p.ex, alopecia androgenética)⁶³.

Em um Ensaio Clínico Randomizado duplo cego e controlado por placebo recente, o “DUTA AndroCoV-Trial”⁶³, pacientes do sexo masculino com COVID-19 leve a moderada (ambulatoriais) foram randomizados para receberem dutasterida 0,5 mg/dia (um inibidor da enzima 5-alfa-redutase, que converte a testosterona em deidrotestosterona) por 30 dias ou até resolução de sintomas + nitazoxanida 500 mg de 12/12 h por seis dias + azitromicina 500 mg/dia por cinco dias (grupo intervenção) ou placebo + nitazoxanida 500 mg de 12/12h por seis dias + azitromicina 500 mg/dia por cinco dias (grupo controle). Os autores decidiram não comparar a intervenção apenas com placebo, pois estudo observacional prévio do mesmo grupo demonstrou maior taxa de complicações e internações em comparação aos que empregaram as combinações hidroxicloroquina/azitromicina, ivermectina/azitromicina ou nitazoxanida/azitromicina^{21,22}. Ao final de sete dias, 64,3% dos pacientes no grupo da dutasterida contra apenas 11,8% no grupo controle apresentaram negatificação da carga viral. O tempo para remissão dos sintomas e os

marcadores inflamatórios também apresentaram redução no grupo do inibidor da síntese de DHT.

A bromexina e, talvez seu derivado ambroxol, que vem sendo utilizados há bastante tempo como “xaropes para tosse”, são potentes bloqueadores das TMPRSS-2 pré-formadas e já presentes na superfície da membrana celular e apresentam elevada penetração pulmonar, superior à do Camostat⁶⁴. Apresentam a vantagem de serem de baixo custo, de baixa toxicidade e fácil disponibilidade. Em um ECR publicado em pacientes com COVID-19 que se apresentavam, em mediana, com oito dias do início dos sintomas (tardio), o uso associado da bromexina com a hidroxicloroquina em comparação ao uso apenas de hidroxicloroquina associou-se à menor risco de intubação e à redução da taxa de mortalidade de aproximadamente 12% para 0⁶⁵. O uso de dutasterida (em homens) e/ou bromexina é proposto na atual nota em virtude das evidências disponíveis oriundas dos ECRs supracitados e pelo forte racional teórico de bloqueio da importante rota de infecção direta via TMPRSS-2.

A supressão de TMPRSS2 também é importante pois restaura a eficiência antiviral da hidroxicloroquina, o que indiretamente também implica na melhora da eficácia da nitazoxamida, conforme importante estudo publicado na PLoS. Portanto esquemas que consigam bloquear com sucesso via da TMPRSS2 devem ser dados concomitantemente com hidroxicloroquina, e essa via ativa explica porque a monoterapia com hidroxicloroquina não é tão eficaz.¹⁰⁹

3.6.7. Nitazoxanida como possível opção terapêutica para o tratamento inicial

A nitazoxanida é um fármaco com ação de amplo espectro, aprovado para tratamento de diversas doenças parasitárias. Sua ação antiviral parece ser decorrente de indução da síntese de Interferon tipo I, provavelmente através de mecanismos diferentes dos da ivermectina. Devido à elevada suscetibilidade do SARS-CoV-2 aos Interferons tipo I, ao contrário do observado para o SARS-CoV⁶⁶, aventou-se que o fármaco poderia ser útil em pacientes com COVID-19, principalmente em seu tratamento inicial.

Recentemente, um ECR brasileiro duplo-cego e controlado por placebo comparou a nitazoxanida (solução oral na dose de 500 mg de 8/8h por cinco dias) com placebo em pacientes ambulatoriais que se apresentaram com COVID-19 leve (mediana de tempo de início de sintomas até recebimento da primeira dose do estudo: 4 a 5 dias). Mais pacientes no grupo de tratamento com nitazoxanida apresentaram carga viral negativa no quinto dia em comparação ao placebo (29,2 % x 18,2% $p=0,009$), servindo de “prova de conceito” da ação antiviral do fármaco também quando empregado na prática clínica⁶⁷.

Em virtude da disponibilidade do fármaco em nosso meio e das novas evidências, a nitazoxanida foi considerada como uma possível opção terapêutica junto aos demais esquemas terapêuticos descritos na literatura científica.

3.6.8. Doxiciclina como possível opção terapêutica para o tratamento inicial

A Doxiciclina é um antibiótico que apresenta ação antiviral *in vitro*, além de potencializar a ação de outros agentes como as 4-aminoquinolinas e do zinco (através da ação como ionóforo, aumentando a concentração intracelular do elemento disponível para exercer sua ação de inibição sobre a RpRd do SARS-CoV-2)^{68,69}. Também poderia ser útil através de sua ação anti-inflamatória⁷⁰.

Neste sentido, é interessante observar que sua combinação com ivermectina demonstrou redução no tempo de recuperação e porcentagem de pacientes que progrediram para um estágio mais avançado, além de reduzir a mortalidade em pacientes de 22,72% para 0%⁵⁸.

Além disso, tem excelente ação antibacteriana, incluindo isolados de *Staphylococcus aureus*, incluindo CA-MRSA, e *Streptococcus pneumoniae*, agentes comumente associados a infecções bacterianas pós-virais⁷¹. Ao contrário da azitromicina, a doxiciclina não parece se associar a risco de prolongamento de intervalo QT/QTc. Nesta atualização, com base nestes benefícios teóricos, e nos resultados de alguns ECRs com o fármaco em associação^{56,58}, a doxiciclina se apresenta como uma boa opção terapêutica.

3.6.9. Reposição de vitamina D no manejo da COVID-19

Diversos estudos ecológicos relacionaram níveis baixos de vitamina D séricos a maior risco de infecção por SARS-CoV-2^{72,73, 101}. Até pouco tempo, no entanto, não havia elo causal da associação. Recentemente foi publicado

um ECR piloto espanhol que fez parte de um estudo multicêntrico maior, ainda em andamento, avaliando o uso de calcifediol (25-hidroxicolecalciferol) em pacientes internados por COVID-19. Pacientes randomizados para o fármaco apresentaram redução importante na necessidade de internação na UTI⁷⁴. Em nosso país não dispomos de 25-hidroxicolecalciferol. Devido à segurança do colecalciferol quando administrado em doses de até 600 000 UI em um mês⁷⁵, e o fato de apenas uma a cada dez moléculas de colecalciferol ser convertida à 25-hidroxicolecalciferol, ou calcifediol (a taxa pode ser menor ainda em estados patológicos), a administração do fármaco nas doses preconizadas nesta nota informativa é sugerida. É importante destacar que a posologia exata possa ser individualizada conforme presença de fatores de risco para deficiência e conhecimento de eventuais níveis séricos recentes do paciente.

3.6.10. Esquemas terapêuticos em pesquisa e acompanhamento

Devido ao caráter dinâmico da pesquisa sobre COVID-19 e frente a transmissão continuada do SARS-Cov-2, e considerando a literatura científica mais atual e dados preliminares da que está sendo produzida, algumas observações se fazem necessárias:

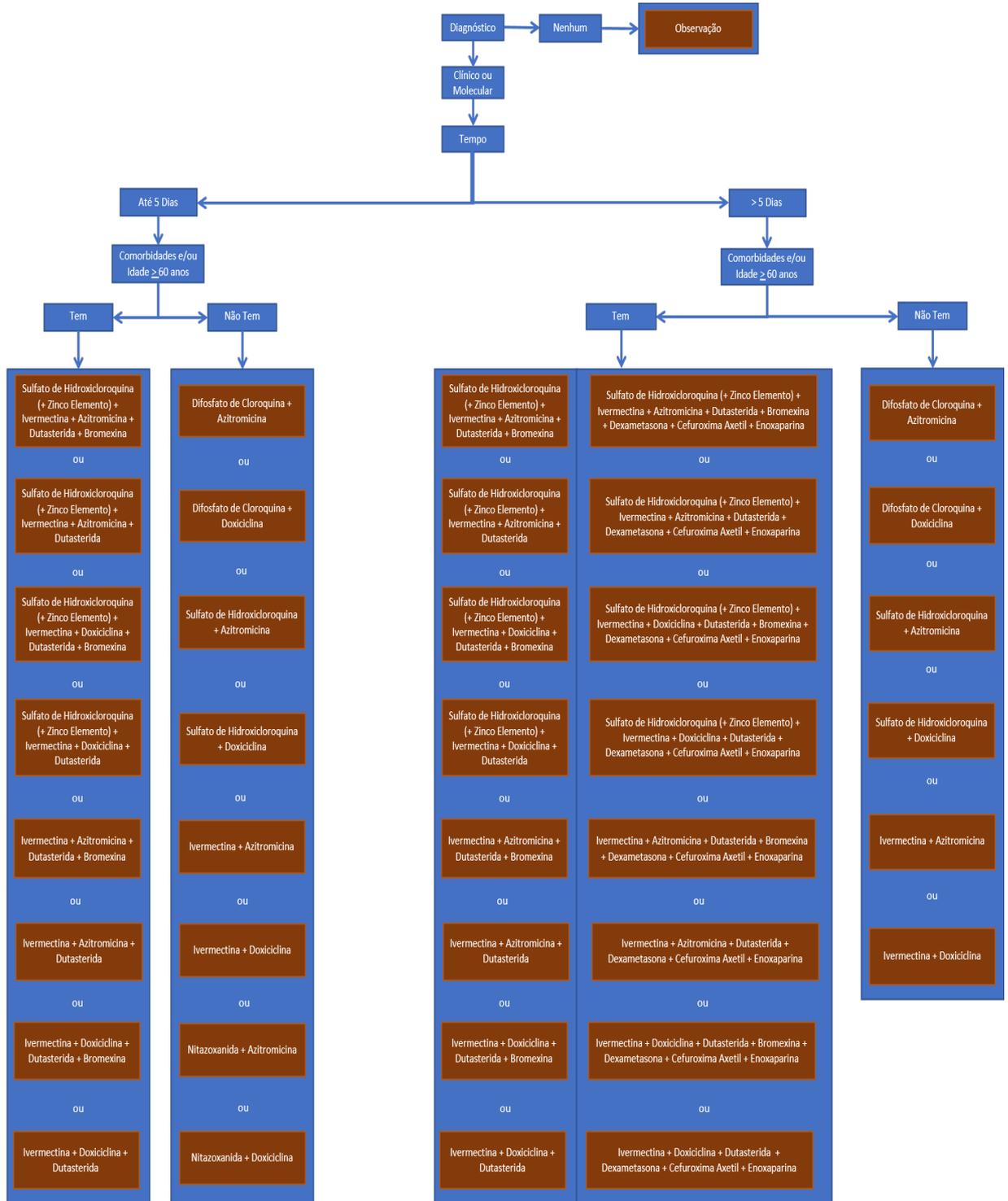
1. Há indícios de que a combinação terapêutica é superior a medicamentos isolados^{21,22,49,63,109};
2. A prevenção ativa de complicações, por meio do tratamento inicial, tem demonstrado nível crescente de evidências e impacto positivo considerando os desfechos duros “mortalidade” e “internação hospitalar”^{76,95,96 110};

3. O diagnóstico de COVID-19 deve ser feito baseado em critérios clínicos para que o tratamento inicial não sofra atrasos. Exames complementares devem ser solicitados conforme cada situação específica^{77,78};
4. PCR ultrasensível prediz e antecipa a lesão pulmonar⁷⁹;
5. Corticoterapia deve ser considerada entre 12 h a 24 h após o início da administração de medicamento com potencial ação antiviral, com o intuito de evitar eventuais efeitos deletérios sobre a replicação viral^{13,80}.

O intuito de reduzir o tempo de sintomas e a possibilidade de progressão para formas mais graves da doença, o conhecimento de que a janela de intervenção com fármacos pode ser curta e a inespecificidade nos sinais e sintomas iniciais tiveram impacto no processo de decisão de início de tratamento apresentado na árvore para tratamento da COVID-19 abaixo.

A decisão do esquema terapêutico pode ser estratificada de acordo com o tempo de apresentação dos sintomas e a presença ou não de comorbidades que tenham se associado a risco aumentado de progressão para internação hospitalar, intubação, internação em UTI, óbito e/ou maior ocorrência da recém conhecida “Síndrome pós COVID-19”, ou “COVID-19 longa”.

No Fluxograma 1, são apresentadas associações de esquemas terapêuticos possíveis, incluindo aqueles usados na “vida real”. Na tabela dois serão apresentados apenas esquemas empregados em estudos formais, passíveis de terem seus graus de recomendação e níveis de evidência sujeitos à hierarquização nos moldes da Medicina Baseada em Evidências (MBE).



Fluxograma 1: Fluxograma decisório para tratamento da COVID-19 separado por presença ou de não comorbidades, idade igual, inferior ou superior a 60 anos e aparecimento de sintomas até cinco dias (inicial) ou mais de cinco dias (tardio). **Fonte:** elaboração própria.

Observações sobre o fluxo de decisão:

1: O sulfato de hidroxicloroquina, difosfato de cloroquina e cloroquina base, devem ser evitados apenas em pacientes com histórico de síndrome de QT longo, arritmias ventriculares ou importantes distúrbios eletrolíticos, portadores de miastenia grave ou retinopatia⁵².

2: Considerar a adição de vitamina D em dose única de 50.000 a 100.000 unidades em pacientes com deficiência comprovada ou sob risco de deficiência de Vitamina D⁷². De acordo com a clínica do paciente, estas doses poderão ser repetidas, semanalmente, até atingir nível sérico acima de 30 ng/ml¹⁰¹, devendo haver monitoramento médico constante.

3: Considerar corticoterapia se marcadores substitutos de inflamação estiverem elevados (como por exemplo proteína C reativa ultrasensível acima de 3 mg/mL) **ou** quadro clínico intenso **ou** acometimento pulmonar acima de 30%⁸¹. Na literatura científica, há evidências demonstrando efeito positivo da dexametasona na diminuição do tempo de ventilação mecânica na COVID-19⁸².

4: Procurar iniciar os antivirais ao menos 12-24 h antes do início da corticoterapia^{13,80}.

5: Doses equivalentes de outros corticoides, por exemplo prednisona, podem ser empregadas⁸¹.

6: Excluir o fármaco dutasterida para o tratamento de mulheres⁶³.

7: Considerar introduzir, junto a qualquer esquema eleito, o fármaco colchicina, em qualquer fase da doença, idealmente após o quinto dia de sintomas, de acordo com a gravidade da doença e julgamento clínico. Preferencialmente

após acabar o esquema com macrolídeos (o uso conjunto não é contra-indicado, mas deve ser avaliado de perto pelo médico, pois o macrolídeo pode potencializar a ação da colchicina).

Tabela 2: Posologia de medicamentos para tratamento inicial na COVID-19 para adultos e idosos homens e mulheres.

Fármaco	Forma Farmacêutica, Posologia e Duração do Tratamento.	Observações
Difosfato de Cloroquina	Comprimidos de 150 mg. Tomar, via oral, seis comprimidos no primeiro dia, em dose única. Após, três comprimidos, de 12/12 h (após a dose única de ataque no primeiro dia), por mais quatro dias. Duração: Cinco dias no total	Não é para tomar doses acima do esquema indicado. O uso de doses elevadas (> 12g em intervalos de 10 a 14 dias) está associado a eventos adversos, inclusive óbitos.
Sulfato de hidroxicloroquina	Comprimidos de 400 mg. Tomar, via oral, dois comprimidos no primeiro dia, em dose única. Após, um comprimido por dia, por mais quatro dias. Duração: Cinco dias no total	Doses cumulativas >4,4 g podem se associar a perda de benefícios clínicos.

Zinco elemento ou Zinco Sulfato	Diversas formulações (recomendamos as de 30 a 50 mg de Zinco elemento). Se Zinco sulfato, utilizar 220 mg. Tomar um comprimido, cápsula ou a apresentação que for apresentada, de 12/12 h, via oral, por sete dias no total, conforme tolerabilidade.	Recomendado apenas se uso concomitante de ionóforo (cloroquina /hidroxicloroquina /doxiciclina)
Ivermectina	Comprimidos de 06 mg. Tomar de 0,4 a 0,6 mg/kg por dia, via oral, nos primeiros 05 (cinco) dias, se for tratamento inicial OU 0,2 a 0,4 mg/kg se início após cinco dias (tardio) por dia, via oral, de quatro a cinco dias. Não há necessidade de repetir dosagens após o término do esquema.	Administrar após refeição gordurosa. Tendência de ação antiviral direta ocorrer apenas com doses mais altas. Fármaco pode ter benefício mesmo com doses mais baixas, no entanto, por mecanismo ainda desconhecido.

Azitromicina	Comprimidos de 500 mg. Tomar um comprimido, via oral, por dia, durante 05 (cinco) dias.	A administração concomitante com alimentos pode melhorar a tolerância gastrointestinal.
Doxiciclina	Comprimidos de 100 mg. Tomar um comprimido via oral de 12/12 h, de 05 a 07 (cinco a sete) dias.	Cuidado quando associado à colchicina.
Bromexina	Solução Oral - Xarope de 8 mg/5 mL. Tomar 5 mL via oral de 8/8 h durante 07 (sete) dias.	Evitar tomar doses mais elevadas. Sempre que possível, iniciar o esquema junto com a ivermectina.

Dutasterida	Comprimidos de 0,5 mg. Tomar um comprimido via oral ao dia, até a resolução dos sintomas ou no máximo de 30 dias seguidos, o que vier primeiro.	Apenas em homens (não administrar em mulheres).
Nitazoxanida Comprimidos.	Comprimidos de 500 mg. Tomar um comprimido via oral de 8/8 h ou 6/6h (se tolerado) durante 05 (cinco) dias.	Administrar após refeição gordurosa. Atentar para náusea e diarreia como eventos adversos.
Nitazoxanida Solução Oral.	Solução Oral – Xarope, de 20 mg/mL. Tomar, via oral, 25 mL de 8/8 h ou 6/6 h (se tolerado) durante 05 (cinco) dias.	Administrar após refeição gordurosa. Atentar para náusea e diarreia como eventos adversos.
Colchicina	Comprimido de 0,5 mg. Tomar 01 comprimido, via oral, de 12/12h, nos primeiros 3 dias, e depois 01 comprimido via oral, ao dia, por 27 dias. Duração total: 30 dias. Deve-se manter o esquema mesmo diante da remissão total dos sintomas clínicos.	Se perder uma dose, não é para substituir. Diarreia é o evento adverso mais comum. Preferencialmente começar após o 5º dia de sintomas, quando indicado, pois sua ação é basicamente anti-inflamatória.
Dexametasona	Comprimido ou Solução Oral. Diversas apresentações, que variam de comprimidos de 0,5mg, 0,75mg e 4 mg ou Solução Oral, com Elixir de 0,1 mg/mL e 0,5 mg/mL.	As doses variam de acordo com a gravidade e nível de evidência dos estudos. Deve-se evitar trocar a dexametasona por outros corticóides, devido a questões

	A posologia pode ser desde uma vez ao dia até de 6/6h. A duração deve ser de 03 (três) a 07 (sete) dias.	de farmacodinâmica. Quando for inevitável, atentar para tabela de equivalência de potência entre corticóides.
Enoxaparina	Ampolas com 40 mg, 60 mg e 80 mg. Aplicar uma ampola, administrada de forma subcutânea, uma vez ao dia, em alguns casos de 12/12 h, por 07 (sete) a 14 (quatorze) dias. Em pacientes de maior risco de trombogênese, pode ser necessário manter anticoagulação de 30 (trinta) a 60 (sessenta) dias após o fim dos sintomas, sendo nesse caso preferível o uso de medicações orais, à escolha do médico.	O benefício é comprovado para doses profiláticas, de aproximadamente 1 mg/kg.
Antibioticoterapia	A critério do médico assistente, equipe médica, equipe de SCIH/ CCIH, guiado ou não por culturas.	Para cobertura de casos suspeitos de BCP bacteriana e em casos de uso de dexametasona em doses altas

3.7. Nível de evidência das opções terapêuticas

Na atual Nota Técnica, foi adotado o sistema de classificação de evidências do *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*⁸³ e foi especificado se o grau de recomendação da intervenção é referente a desfechos duros ou não.

Mais especificamente, para benefícios em desfechos foram atribuídas siglas conforme sua relevância: “D” (desfecho duro = internação e tempo de internação, internação em UTI ou morte), “M” (marcador substituto = carga viral ou marcador de trombose ou inflamação, desfechos clínicos menos

importantes etc.) e “E “(expectativa teórica de benefício).

A Figura 2 sintetiza o nível de evidência dos estudos encontrados na revisão da literatura segundo a Escala de Oxford (eixo horizontal) por tipo de desfecho avaliado (eixo vertical). Desta forma, quanto mais “para cima” e “à direita” estiver o esquema, maior seria o embasamento teórico para seu uso.



Figura 2: Nível de evidência dos estudos sobre tratamento segundo o tipo de estudo e natureza do desfecho. Fonte: elaboração própria.

3.8. Proposta de ferramenta para diagnóstico clínico da COVID-19

Devido ao reconhecimento de que o tratamento inicial pode melhorar o prognóstico do paciente conforme as melhores evidências disponíveis já citadas e, uma vez diagnosticada clinicamente a doença, deve-se prontamente instituir o mesmo, e devido ao fato de que dificuldades em relação aos testes diagnósticos laboratoriais podem ocorrer conforme limitações logísticas e operacionais em diferentes regiões do Brasil, é essencial ressaltar o valor do diagnóstico clínico e, quando possível, utilizar ferramentas clínicas com valor diagnóstico devidamente fundamentadas em bases científicas.

Um construto diagnóstico (escore clínico) de fácil aplicação, acurácia e reprodutibilidade pode ser utilizado conforme o raciocínio clínico e experiência profissional do médico assistente. Na presente Nota Técnica, é apresentado o escore desenvolvido pela pesquisa AndroCov⁷⁸ como possível recurso de auxílio à tomada de decisão do médico assistente. Esse escore foi derivado e validado de uma grande coorte brasileira de pacientes com COVID-19 e pode subsidiar a opção de iniciar o tratamento inicial conforme a autonomia do médico e do paciente.

3.9. Escore clínico para diagnóstico da COVID-19

O estágio inicial da COVID-19 ainda permanece mal caracterizado. A fisiopatologia da doença, apresentação clínica e bioquímica nos primeiros dias após a contaminação pode ser explicada por uma variedade de razões. Os sintomas na primeira fase são muito inespecíficos, e a pesquisa sobre

COVID-19 se concentrou principalmente em abordagens para reduzir a mortalidade em indivíduos COVID-19 já gravemente afetados. O papel crucial da atividade virológica inicial tem sido menos considerada na pesquisa clínica e básica, à despeito de a doença ser, por definição, de natureza infecciosa

Frequentemente, quando há suspeita de COVID-19, devido às poucas características clínicas específicas, muitos reforçam a necessidade de um exame de RT-PCR para diagnóstico conclusivo e início do tratamento. O resultado deste teste pode demorar, no entanto, o que gera também atraso no início do tratamento. Além disso, há uma variabilidade nos kits de RT-PCRs, o que pode levar a um número elevado de falsos positivos^{84,85}.

A detecção mais sensível e precoce da COVID-19 pode ser uma chave no curso da doença e na resposta às estratégias terapêuticas, uma vez que o reposicionamento de medicamentos de já conhecida segurança com potencial atividade antiviral, encontraria resultados mais eficazes mais precocemente, e teria impacto baixo em caso de “tratamento a mais”, quando os resultados fossem falso-positivos.

Resumindo, considerando que:

1. Os critérios clínicos ou radiológicos para outras infecções virais são considerados como métodos suficientes para o diagnóstico;
2. A necessidade de um resultado positivo do RT-PCR-SARS-CoV-2 para o diagnóstico de COVID-19 é uma barreira em termos de custo e atrasos de diagnóstico;
3. Uma vez que SARS-CoV-2 é o vírus prevalente durante as pandemias, uma série de sintomas diferentes e inespecíficos serão mais prováveis de serem causados por esse vírus (maior prevalência pré-teste)⁸⁶;

4. Para fins de triagem, ferramentas mais sensíveis do que RT-PCR-SARSCoV-2 são altamente recomendadas;

Apresenta-se uma pontuação clínica⁷⁸ para o diagnóstico de COVID-19, que foi validada para incentivar o manejo de pacientes com alta probabilidade préteste de apresentar COVID-19, pelo menos durante as pandemias, independentemente do resultado RT-PCR-SARS-CoV-2.

O desenho e validação do escore proposto a partir do estudo AndroCov foram baseados na análise de dados coletados prospectivamente de pacientes suspeitos para COVID-19 para os braços observacional e ECR do estudo AndroCov. A análise incluiu o número de sintomas apresentados ao diagnóstico de COVID-19, presença ou ausência de anosmia ou ageusia separadamente, e contato com domiciliar positivo para COVID-19.

Uma vez que a COVID-19 manifesta-se de forma heterogênea, a fim de detectar o maior número de pacientes e evitar perdas de diagnóstico no *timing* adequado, foram ativamente questionados sintomas de diversas naturezas, incluindo: 1. manifestações específicas da COVID-19: hiposmia, anosmia, ageusia, disgeusia e hipergeusia; 2. sintomas típicos de dengue (síndrome dengue-*like*), não comumente presentes em outros quadros: mialgia, artralgia, dorsalgia, hiperemia conjuntival, dor retro-ocular; 3. sintomas típicos de infecção de vias aéreas superiores (síndrome IVAS-*like*): congestão nasal, rinorreia, tosse seca, sensação de 'sinusite', sensação de 'rinite', sensação de 'dor de garganta'; 4. sintomas típicos de gastroenterite aguda (gea) (síndrome *gea-like*): náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia; 5. Outros sintomas inespecíficos, que podem estar presentes em mais de uma das síndromes: lombalgia, dores em membros inferiores, estado febril (popularmente chamado

de 'febre interna'), fadiga, cansaço fácil, fraqueza, tontura e cefaléia. A apresentação de determinados sintomas de forma regular ou contínua ou mudanças no padrão da apresentação destes sintomas são necessários para configurar como sinais/ sintomas possivelmente atribuíveis à COVID-19.

A partir da configuração do escore clínico preliminar que apresentou maior acurácia e sensibilidade do que o RT-PCR-SARS-CoV-2, uma subpopulação de 200 pessoas recebeu diagnóstico presumido de COVID-19 e foram seguidas prospectivamente, sendo tratadas de acordo com o diagnóstico (validação). Todas essas 200 pessoas também foram submetidas a um primeiro RT-PCR-SARS-CoV-2, e aqueles que apresentassem resultado negativo, a um segundo RT-PCR-SARS-CoV-2, que foi realizado entre 24 e 72 horas após o primeiro.

Todos os possíveis cenários de combinações clínicas para o diagnóstico de COVID-19 foram testados para cálculos estatísticos relacionados à precisão, incluindo sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e *positive likelihood ratio* (LH +). Somente pacientes que não apresentavam qualquer sintoma e não tiveram contato com domiciliares positivos não foram incluídos no *screening*, uma vez que não é de praxe realizar exames de RT-PCR-SARSCoV-2 nesta população.

Os cenários incluíram combinação de um sintoma, dois sintomas, três ou mais sintomas, ou presença de anosmia ou ageusia (quando sem contato com domiciliar positivo) e um sintoma, dois sintomas, três ou mais sintomas, ou presença de anosmia ou ageusia (quando com contato com domiciliar positivo).

Do total de 20 cenários possíveis de combinações, foram realizados nove subtipos de análise: para o primeiro período de avaliação (entre maio e julho dos estudos observacionais), segundo período (entre julho e dezembro dos ECR e do *follow up* sem tratamento) e primeiro e segundo período combinados, sendo que para cada uma destas três possibilidades foram avaliados (homens, mulheres e ambos). Ao total, 180 sub-cenários foram avaliados. O resumo do resultado das combinações encontra-se na figura abaixo.

A acurácia e sensibilidade foram comparadas entre os diversos cenários, e aqueles que apresentaram os valores mais altos foram empregados como a base para o desenvolvimento dos escores que refletissem de forma precisa os cenários elegidos conforme observado na Figura 3.

		Contato com domiciliar infectado com COVID-19				
		Sem anosmia/ageusia				Anosmia/ Ageusia
		Assintomático	1 sintoma	2 sintomas	3+ sintomas	
Sem contato com domiciliar	Assintomático	NÃO RASTREADO				
	1 sintoma	1757 rastreados 59.4% VPP n/a VPN 100% sensibilidade 0% especificidade 67.4% acurácia	1354 rastreados 76.5% VPP 63.3% VPN 87.5% sensibilidade 44.5% especificidade 73.5% acurácia			
	2 sintomas	1594 rastreados 73.0% VPP 87.1% VPN 98.2% sensibilidade 25.0% especificidade 74.3% acurácia	1191 rastreados 85.2% VPP 70.1% VPN 85.7% sensibilidade 69.3% especificidade 80.4% acurácia	925 rastreados 90.8% VPP 58.7% VPN 70.9% sensibilidade 85.2% especificidade 75.6% acurácia		
	3+ sintomas	1491 rastreados 73.8% VPP 68.4% VPN 92.9% sensibilidade 31.8% especificidade 73.0% acurácia	1088 rastreados 78.3% VPP 65.3% VPN 72.0% sensibilidade 76.3% especificidade 73.4% acurácia	822 rastreados 82.4% VPP 56.5% VPN 57.2% sensibilidade 92.4% especificidade 68.6% acurácia	641 rastreados 81.3% VPP 49.6% VPN 44.0% sensibilidade 96.5% especificidade 61.1% acurácia	
	Anosmia/ Ageusia	1393 rastreados 72.7% VPP 53.0% VPN 85.6% sensibilidade 33.7% especificidade 68.6% acurácia	990 rastreados 87.4% VPP 58.4% VPN 73.1% sensibilidade 78.2% especificidade 74.7% acurácia	724 rastreados 95.3% VPP 52.2% VPN 58.3% sensibilidade 94.1% especificidade 69.9% acurácia	543 rastreados 98.3% VPP 46.6% VPN 45.1% sensibilidade 98.4% especificidade 62.5% acurácia	358 rastreados 98.0% VPP 40.4% VPN 29.6% sensibilidade 98.8% especificidade 52.2% acurácia
Excluído para triagem quando sem saber contato doméstico	1206 rastreados 69.1% VPP 36.3% VPN 70.4% sensibilidade 34.9% especificidade 58.8% acurácia	803 rastreados 85.3% VPP 47.7% VPN 57.8% sensibilidade 79.4% especificidade 64.9% acurácia	537 rastreados 95.0% VPP 44.7% VPN 43.1% sensibilidade 79.4% especificidade 60.1% acurácia	356 rastreados 99.4% VPP 40.7% VPN 29.9% sensibilidade 99.6% especificidade 52.6% acurácia	171 rastreados 100.0% VPP 36.1% VPN 14.4% sensibilidade 100% especificidade 42.3% acurácia	

VPP = Valor preditivo positivo
VPN = Valor preditivo negativo

Figura 3: Combinações de pontuação de diagnóstico clínico AndroCov. A figura apresenta a sensibilidade, especificidade, precisão, valor preditivo positivo (VPP) e negativo preditivo negativo (VPN) para detectar COVID-19 usando pontuações clínicas em diferentes combinações, de acordo com o número de sintomas, presença de anosmia ou ageusia e domiciliares positivos conhecidos. **Fonte:** Adaptado de⁷⁸.

A partir da sensibilidade e acurácia dos diversos cenários conforme a Figura 3, chegou-se, resumidamente, ao fluxograma da Figura 4 abaixo, cujos resultados se refletem nas condutas sugeridas.

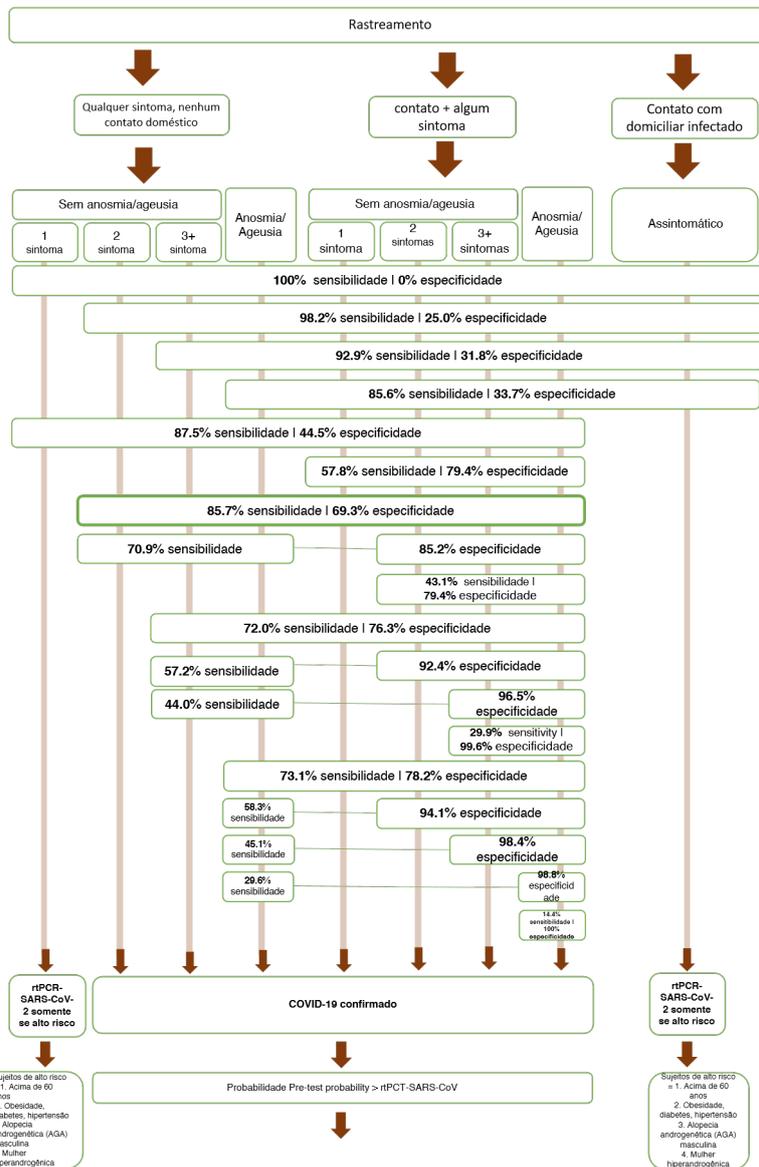
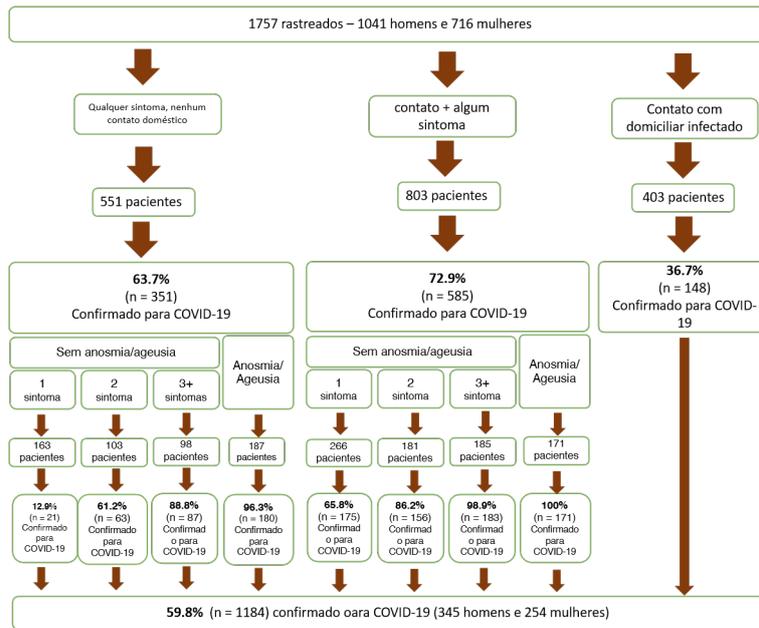


Figura 4: Manejo de diagnóstico de COVID-19 de acordo com as características clínicas e contato domiciliar positivo. Recomendações para gerenciamento de diagnóstico em casos suspeitos de COVID-19 de acordo com o número de sintomas, presença de anosmia ou ageusia e contato com domiciliar positivo com base na sensibilidade, probabilidade pré-teste e risco de complicações COVID-19. **Fonte:** Adaptado de⁷⁸.

O escore proposto a seguir é o reflexo da combinação de ao menos dois sintomas quando na ausência de contatos positivos, ou presença de anosmia ou ageusia como condição suficiente para diagnóstico de COVID-19, ou ao menos um sintoma quando em contato com domiciliar positivo.

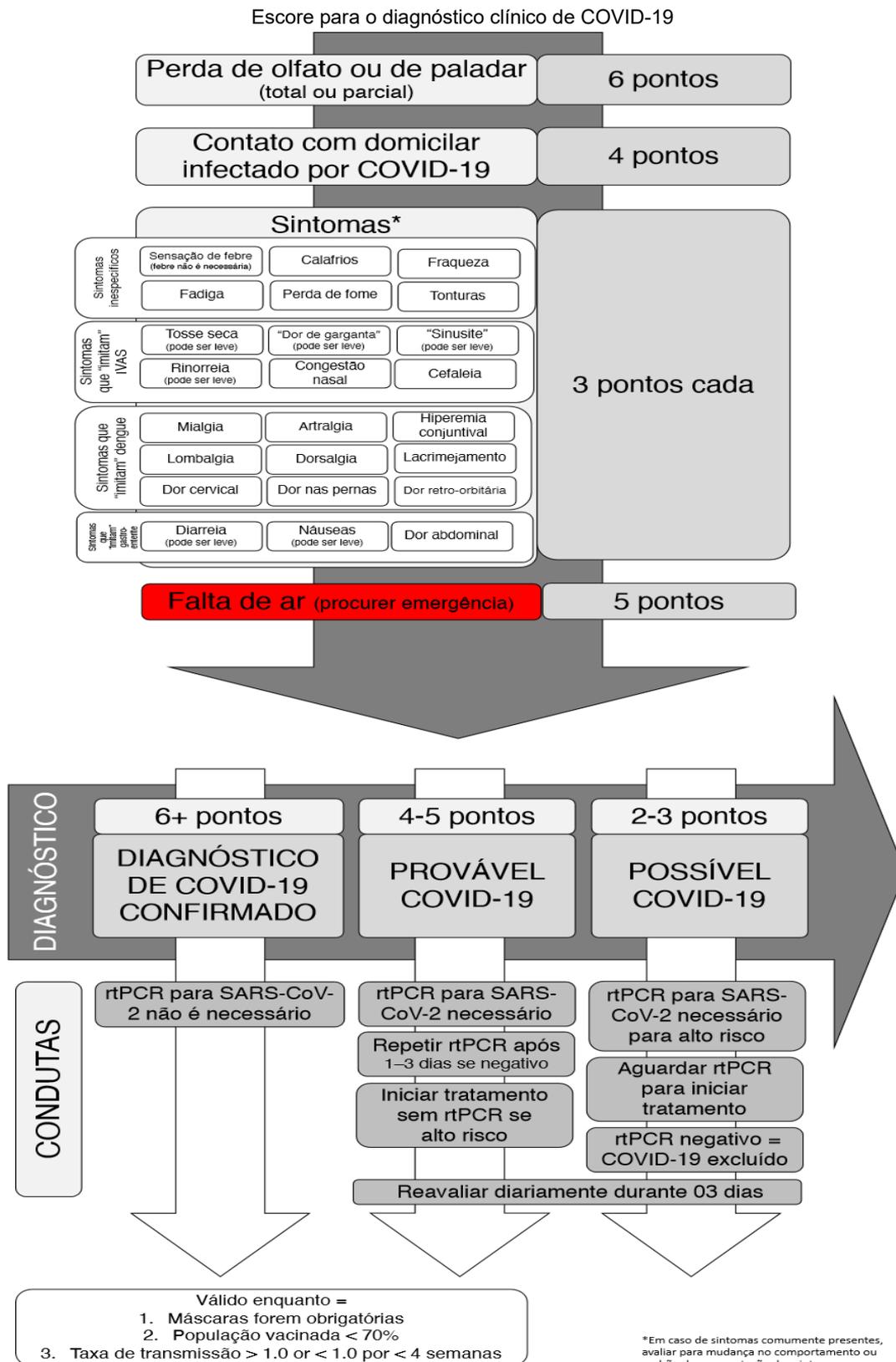


Figura 5: Escore clínico para diagnóstico da COVID-19. **Fonte:** Adaptado de⁷⁸.

É importante ressaltar que o escore reflete o momento atual da pandemia. Quando: 1. mais de 70% da população tiver sido vacinada com métodos que tenham mantido eficácia acima de 50%; e 2. o uso de máscaras tornar-se opcional; e 3. a taxa de transmissão permanecer abaixo de 1.0 por mais de 4 semanas, outros vírus e bactérias provavelmente irão competir com o SARS-CoV-2, reduzindo o VPP dos sintomas para COVID-19. O escore deverá ser atualizado em tempo real conforme a evolução pandêmica, a fim de manter sua utilidade clínica quando possível.

4. CONCLUSÃO

Diante do acima exposto, sugere-se a utilização do tratamento inicial para a COVID-19, com possível auxílio do escore clínico a fim de facilitar o diagnóstico e de tornar o início do tratamento da doença o mais cedo possível. Destaca-se que as técnicas de biologia molecular devem continuar sendo consideradas como “padrão ouro” e seu valor é inestimável em condutas de saúde pública, tal como rastreio dos casos. Eles ganham importância também no diagnóstico para fins de tratamento, sempre que puderem ter seus resultados liberados rapidamente e quando a prevalência da doença na população se encontrar em declínio (ver acima).

5. REFERÊNCIAS

- 1 Pascarella G, Strumia A, Piliego C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288(2):192-206. doi:10.1111/joim.13091.
- 2 Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782-793. doi:10.1001/jama.2020.12839.
- 3 Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1843-1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786. PMID: 32159775; PMCID: PMC7066521.
- 4 Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;323(22):2249-2251. doi:10.1001/jama.2020.8259.
- 5 Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 18;173(4):262-267. doi: 10.7326/M20-1495. Epub 2020 May 13. PMID: 32422057; PMCID: PMC7240870.
- 6 Fisayo T, Tsukagoshi S. Three waves of the COVID-19 pandemic. *Postgraduate Medical Journal* Published Online First: 18 August 2020. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138564

- 7 Savassi LCM, Bedetti AD, Abreu ABJ, Costa AC, Perdigão RMC, Ferreira, TP. Ensaio Acerca Das Curvas De Sobrecarga Da COVID-19 Sobre a atenção primária. JMPHC - Journal of Management & Primary Health Care, ISSN 2179-6750, Vol. 12, outubro de 2020, p. 1-13, doi:10.14295/jmphc.v12.1006.
- 8 Williams C. The Altmetric score is now the Altmetric Attention Score. Altmetric Blog. Na Internet em: <https://www.altmetric.com/blog/thealtmetric-score-is-now-the-altmetric-attention-score/>. Acessado em 10 de dezembro de 2020.
- 9 Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. Chest. 2021 Jan;159(1):85-92. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.009. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33065103; PMCID: PMC7550891.
- 10 Velterop, J. Comunicação e avaliação por pares devem ser universalmente separados. Scielo em Perspectiva, 25 de maio de 2018. Na Internet em: <https://blog.scielo.org/blog/2018/05/25/comunicacao-e-avaliacao-por-pares-devem-ser-universalmen-separados/#.YAdzkunPx3g>. Acessado em 20 de dezembro de 2020.
- 11 Fu DY, Hughey JJ. Meta-Research: Releasing a preprint is associated with more attention and citations for the peer-reviewed article. Computational and Systems Biology, December 06, 2019. eLife

2019;8:e52646. doi: 10.7554/eLife.52646.

- 12 COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Na Internet em:
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-onivermectin/>. Acessado em 14 de janeiro de 2021.

- 13 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. The Lancet Microbe Volume 2, Issue 1, January 2021, Pages e13-e22.
[https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5).

- 14 Badgett RG, Vindhya M, Stirnaman JT, Gibson CM, Halaby R. A Living Systematic Review of Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis in Infants. JAMA Pediatr. 2015;169(8):788-789. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.0681.

- 15 Beauchamp, TL, Childress JF. Princípios de Ética Biomédica. (4ª ed.) São Paulo: Edições Loyola, 2002.

- 16 Fanaroff AC, Califf RM, Windecker S, Smith SC Jr, Lopes RD. Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart

Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018.

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

17 Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med.* 2000;342(25):1878-1886. doi:10.1056/NEJM200006223422506.

18 Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med.* 2000;342(25):1887-1892. doi:10.1056/NEJM200006223422507

19 Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-407. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012.

20 Gautret P, Million M, Jarrot P, Camoin-Jau L, Colson P, Fenollar F, Leone M, La Scola B, Devaux C, Gaubert JY, Mege J, Vitte J, Melenotte C, Rolain J, Parola P, Lagier J, Brouqui P, Raoult D. Natural history of COVID-19 and therapeutic options, *Expert Review of Clinical Immunology*, 2020; 16:12, 1159-1184, DOI: 10.1080/1744666X.2021.1847640.

21 Cadegiani FA, Wambier CG, Goren A. An open-label prospective observational study of antiandrogen and non-antiandrogen early pharmacological approaches in females with mild-to-moderate COVID19. The Pre-AndroCoV Female Trial. Preprint | medRxiv | 2020 | ID: ppmedrxiv-20206870. DOI:10.1101/2020.10.05.20206870.

22 Cadegiani FA, Goren A, Wambier CG, McCoy J. Azithromycin with nitazoxanide, hydroxychloroquine or ivermectin, with or without dutasteride, for early stage COVID-19: an open-label prospective observational study in males with mild-to-moderate COVID-19 (The PreAndroCoV Male Trial). Preprint | Research Square| 2020 | DOI: 10.21203/rs.3.rs-88952/v1.

23 Sulaiman T, Mohana A, Alawdah L, Mahmoud N, Hassanein M, Wani T, Alfaiji A, Alenazi E, Radwan N, AlKhalifah N, Elkady E, AlAnazi M, Alqahtani M, Abdalla K, Yousif Y, AboGazalah F, Awwad F, Alabdulkareem K, AlGhofaili, AlJedai A, Jokhdar H, Alrabiah F. The Effect of Early Hydroxychloroquine-based Therapy in COVID-19 Patients in Ambulatory Care Settings: A Nationwide Prospective Cohort Study. reprint | medRxiv | 2020 | DOI:10.1101/2020.09.09.20184143.

24 Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, Hafez M, Moussa H, Eltaweel A. Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. Preprint | Research Square| 2020 | DOI:

10.21203/rs.3.rs-100956/v2.

25 Esper RB, Silva RS, Oikawa FTC, Castro MM, Razuk-Filho A, Batista Junior PB, Lotze SW, Rocha CN, Cunha Filho RS, Oliveira SEB, Ribeiro PL, Martins VCV, Bueno FSB, Esper PLG, Parrillo EF. Empirical treatment with hydroxychloroquine and azithromycin for suspected cases of COVID-19 followed-up by telemedicine. Le Blog de Patrice Gibertie, 2020. Na Internet em: <https://pgibertie.files.wordpress.com/2020/04/2020.04.15-journalmanuscript-final.pdf> Acessado em 21 de abril de 2020.

26 Heras E, Garibaldi P, Boix M, Valero O, Castillo J, Curbelo Y, Gonzalez E, Mendoza O, Anglada M, Miralles JC, Llull P, Llovera R, Piqué JM. COVID-19 mortality risk factors in older people in a long-term care center. Eur Geriatr Med. 2020 Nov 27:1–7. doi: 10.1007/s41999-02000432-w. Epub ahead of print. PMID: 33245505; PMCID: PMC7693854.

27 Ip A, Ahn J, Zhou Y, Goy AH, Hansen E, Pecora AL, Sinclair BA, Bednarz U, Marafelias M, Sawczuk IS, Underwood JP 3rd, Walker DM, Prasad R, Sweeney RL, Ponce MG, La Capra S, Cunningham FJ, Calise AG, Pulver BL, Ruocco D, Mojares GE, Eagan MP, Ziontz KL, Mastrokyriakos P, Goldberg SL. Hydroxychloroquine in the treatment of

outpatients with mildly symptomatic COVID-19: a multi-center observational study. *BMC Infect Dis.* 2021 Jan 14;21(1):72. doi: 10.1186/s12879-021-05773-w. PMID: 33446136; PMCID: PMC7807228.

28 Lagier J, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, GiraudGatineau A, Honoré S, Gaubert JY, Fournier P, Tissot-Dupont H, Chabrière E, Stein A, Deharo J, Fenollar F, Rolain J, Obadia Y, Jacquier A, La Scola B, Brouqui P, Drancourt M, Parola P, Raoult D, IHU Covid19 Task Force. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, Volume 36, July–August 2020, DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101791.

29 Ly TDA, Zanini D, Laforge V, Arlotto S, Gentile S, Mendizabal H, Finaud M, Morel D, Quenette O, Malfuson-Clot-Faybesse P, Midejean A, LeDinh P, Daher G, Labarriere B, Morel-Roux AM, Coquet A, Augier P, Parola P, Chabriere E, Raoult D, Gautret P. Pattern of SARS-CoV-2 infection among dependant elderly residents living in long-term care facilities in Marseille, France, March-June 2020. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Dec;56(6):106219. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106219. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33189890; PMCID: PMC7661959.

30 Ladapo JA, McKinnon JE, McCullough PA, Risch H. Randomized

Controlled Trials of Early Ambulatory Hydroxychloroquine in the Prevention of COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death: Meta-Analysis. Preprint | medRxiv | 2020 | DOI: 10.1101/2020.09.30.20204693.

31 Pirnay G, Dantier B, Tourid W, Terkemani A, Bachot F, Hadim L, Abdous N, Amara W, Abrous Z, Bozel A, Gaubert-Dahan M, Aikpa R, Fauvelle F. Beneficial effect of the hydroxychloroquine/azithromycin combination in elderly patients with COVID-19: Results of an observational study / Effet bénéfique de l'association hydroxychloroquine/azithromycine dans le traitement des patients âgés atteints de la COVID-19: résultats d'une étude observationnelle. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, Volume 55, Issue 4, December 2020, Pages 398-403. DOI: 10.1016/j.phclin.2020.06.001.

32 Derwand R, Scholz M. Does zinc supplementation enhance the clinical efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine to win today's battle against COVID-19? *Med Hypotheses*. 2020 Sep;142:109815. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109815. Epub 2020 May 6. PMID: 32408070; PMCID: PMC7202847.

33 Huang M, Li M, Xiao F, Pang P, Liang J, Tang T, Liu S, Chen B, Shu J, You Y, Li Y, Tang M, Zhou J, Jiang G, Xiang J, Hong W, He S, Wang Z, Feng J, Lin C, Ye Y, Wu Z, Li Y, Zhong B, Sun R, Hong Z, Liu J, Chen

H, Wang X, Li Z, Pei D, Tian L, Xia J, Jiang S, Zhong N, Shan H. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Natl Sci Rev.* 2020 May 28;nwaa113. doi: 10.1093/nsr/nwaa113. PMID: 32387409; PMCID: PMC7313782.

34 Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, Hocquart M, Mailhe M, Esteves-Vieira V, Doudier B, Aubry C, Correard F, Giraud-Gatineau A, Roussel Y, Berenger C, Cassir N, Seng P, Zandotti C, Dhiver C, Ravaux I, Tomei C, Eldin C, Tissot-Dupont H, Honoré S, Stein A, Jacquier A, Deharo JC, Chabrière E, Levasseur A, Fenollar F, Rolain JM, Obadia Y, Brouqui P, Drancourt M, La Scola B, Parola P, Raoult D. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis.* 2020 MayJun;35:101738. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101738. Epub 2020 May 5. PMID: 32387409; PMCID: PMC7199729.

35 Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Tissot Dupont H, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Jul;56(1):105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32205204; PMCID: PMC7102549.

- 36 Hong TS, Gonzalez J, Nahass RG, Brunetti L. Impact of Hydroxychloroquine on Mortality in Hospitalized Patients with COVID19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacy (Basel)*. 2020 Nov 5;8(4):208. doi: 10.3390/pharmacy8040208. PMID: 33167571; PMCID: PMC7711623.
- 37 Tanriverdi E, ÇÖrtük M, Yildirim BZ, UGur Chousein EG, Turan D, Çınarka H, Özgül MA, Çetinkaya E. The use of hydroxychloroquine plus azithromycin and early hospital admission are beneficial in Covid-19 patients: Turkey experience with real-life data. *Turk J Med Sci*. 2020 Jul 19. doi: 10.3906/sag-2005-82. Epub ahead of print. PMID: 32682360.
- 38 Szente Fonseca SN, de Queiroz Sousa A, Wolkoff AG, Moreira MS, Pinto BC, Valente Takeda CF, Rebouças E, Vasconcellos Abdon AP, Nascimento ALA, Risch HA. Risk of hospitalization for Covid-19 outpatients treated with various drug regimens in Brazil: Comparative analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Nov-Dec;38:101906. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101906. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33137493; PMCID: PMC7604153.
- 39 Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, Ballana E, Alemany A, Riera-Martí N, Pérez CA, Suñer C, Laporte P, Admella P, Mitjà J, Clua M, Bertran L, Sarquella M, Gavilán S, Ara J, Argimon JM, Casabona J, Cuatrecasas G, Cañadas P, Elizalde-Torrent

A, Fabregat R, Farré M, Forcada A, Flores-Mateo G, Muntada E, Nadal N, Narejos S, Gil-Ortega AN, Prat N, Puig J, Quiñones C, Reyes-Ureña J, Ramírez-Viaplana F, Ruiz L, Riveira-Muñoz E, Sierra A, Velasco C, Vivanco-Hidalgo RM, Sentís A, G-Beiras C, Clotet B, Vall-Mayans M; BCN PEP-CoV-2 RESEARCH GROUP. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2020 Jul 16:ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009. Epub ahead of print. PMID: 32674126; PMCID: PMC7454406.

40 Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, Williams DA, Okafor EC, Pullen MF, Nicol MR, Nascene AA, Hullsiek KH, Cheng MP, Luke D, Lothar SA, MacKenzie LJ, Drobot G, Kelly LE, Schwartz IS, Zarychanski R, McDonald EG, Lee TC, Rajasingham R, Boulware DR. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 : A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2020 Oct 20;173(8):623-631. doi: 10.7326/M20-4207. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32673060; PMCID: PMC7384270.

41 Castelnuovo AD, Constanzo S, Cassone A, Cauda R, Gaetano G, Iacovello L. Low Dose Hydroxychloroquine is Associated with Lower Mortality in COVID-19: A Meta-Analysis of 27 Studies and 44,684 Patients. Preprint | Research Square| 2020 | DOI: 10.21203/rs.3.rs-107101/v1.

42 Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, Damiani LP, Marcadenti A, Kawano-Dourado L, Lisboa T, Junqueira DLM, de Barros E Silva PGM, Tramujas L, Abreu-Silva EO, Laranjeira LN, Soares AT, Echenique LS, Pereira AJ, Freitas FGR, Gebara OCE, Dantas VCS, Furtado RHM, Milan EP, Golin NA, Cardoso FF, Maia IS, Hoffmann Filho CR, Kormann APM, Amazonas RB, Bocchi de Oliveira MF, Serpa-Neto A, Falavigna M, Lopes RD, Machado FR, Berwanger O, Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2020, 383(21), 2041-2052. DOI: 10.1056/NEJMoa2019014.

43 RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, Wiselka M, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Whitehouse T, Felton T, Williams J, Faccenda J, Underwood J, Baillie JK, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Lim WS, Montgomery A, Rowan K, Tarning J, Watson JA, White NJ, Juszczak E, Haynes R, Landray MJ. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2030-2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33031652; PMCID: PMC7556338.

44 WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, Alejandria MM, Hernández García C, Kieny MP, Malekzadeh R, Murthy S, Reddy KS,

Roses Periago M, Abi Hanna P, Ader F, Al-Bader AM, Alhasawi A, Allum E, Alotaibi A, Alvarez-Moreno CA, Appadoo S, Asiri A, Aukrust P, Barratt-Due A, Bellani S, Branca M, Cappel-Porter HBC, Cerrato N, Chow TS, Como N, Eustace J, García PJ, Godbole S, Gotuzzo E, Griskevicius L, Hamra R, Hassan M, Hassany M, Hutton D, Irmansyah I, Jancoriene L, Kirwan J, Kumar S, Lennon P, Lopardo G, Lydon P, Magrini N, Maguire T, Manevska S, Manuel O, McGinty S, Medina MT, Mesa Rubio ML, Miranda-Montoya MC, Nel J, Nunes EP, Perola M, Portolés A, Rasmin MR, Raza A, Rees H, Reges PPS, Rogers CA, Salami K, Salvadori MI, Sinani N, Sterne JAC, Stevanovikj M, Tacconelli E, Tikkinen KAO, Trelle S, Zaid H, Røttingen JA, Swaminathan S.

Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2020 Dec 2:NEJMoa2023184. doi: 10.1056/NEJMoa2023184. Epub ahead of print. PMID: 33264556; PMCID: PMC7727327.

45 Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG, Chang SY, Collins SP, Eppensteiner JC, Filbin MR, Files DC, Gibbs KW, Ginde AA, Gong MN, Harrell FE Jr, Hayden DL, Hough CL, Johnson NJ, Khan A, Lindsell CJ, Matthay MA, Moss M, Park PK, Rice TW, Robinson BRH, Schoenfeld DA, Shapiro NI, Steingrub JS, Ulysse CA, Weissman A, Yealy DM, Thompson BT, Brown SM; National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Steingrub J, Smithline H, Tiru B, Tidswell M, Kozikowski L, Thornton-Thompson S, De Souza L, Hou P, Baron R, Massaro A, Aisiku I, Fredenburgh L, Seethala R,

Johnsky L, Riker R, Seder D, May T, Baumann M, Eldridge A, Lord C, Shapiro N, Talmor D, O'Mara T, Kirk C, Harrison K, Kurt L, Schermerhorn M, Banner-Goodspeed V, Boyle K, Dubosh N, Filbin M, Hibbert K, Parry B, Lavin-Parsons K, Pulido N, Lilley B, Lodenstein C, Margolin J, Brait K, Jones A, Galbraith J, Peacock R, Nandi U, Wachs T, Matthay M, Liu K, Kangelaris K, Wang R, Calfee C, Yee K, Hendeey G, Chang S, Lim G, Qadir N, Tam A, Beutler R, Levitt J, Wilson J, Rogers A, Vojnik R, Roque J, Albertson T, Chenoweth J, Adams J, Pearson S, Juarez M, Almasri E, Fayed M, Hughes A, Hillard S, Huebinger R, Wang H, Vidales E, Patel B, Ginde A, Moss M, Baduashvili A, McKeehan J, Finck L, Higgins C, Howell M, Douglas I, Haukoos J, Hiller T, Lyle C, Cupelo A, Caruso E, Camacho C, Gravitz S, Finigan J, Griesmer C, Park P, Hyzy R, Nelson K, McDonough K, Olbrich N, Williams M, Kapoor R, Nash J, Willig M, Ford H, Gardner-Gray J, Ramesh M, Moses M, Ng Gong M, Aboodi M, Asghar A, Amosu O, Torres M, Kaur S, Chen JT, Hope A, Lopez B, Rosales K, Young You J, Mosier J, Hypes C, Natt B, Borg B, Salvagio Campbell E, Hite RD, Hudock K, Cresie A, Alhasan F, Gomez-Arroyo J, Duggal A, Mehkri O, Hastings A, Sahoo D, Abi Fadel F, Gole S, Shaner V, Wimer A, Meli Y, King A, Terndrup T, Exline M, Pannu S, Robart E, Karow S, Hough C, Robinson B, Johnson N, Henning D, Campo M, Gundel S, Seghal S, Katsandres S, Dean S, Khan A, Krol O, Jouzestani M, Huynh P, Weissman A, Yealy D, Scholl D, Adams P, McVerry B, Huang D, Angus D, Schooler J, Moore S, Files C, Miller C, Gibbs K, LaRose M, Flores L, Koehler L, Morse C, Sanders J, Langford C, Nanney K, MdalaGausi M, Yeboah P, Morris P, Sturgill J, Seif S, Cassity E, Dhar S, de Wit M, Mason J, Goodwin A, Hall G, Grady

A, Chamberlain A, Brown S, Bledsoe J, Leither L, Peltan I, Starr N, Fergus M, Aston V, Montgomery Q, Smith R, Merrill M, Brown K, Armbruster B, Harris E, Middleton E, Paine R, Johnson S, Barrios M, Eppensteiner J, Limkakeng A, McGowan L, Porter T, Bouffler A, Leahy JC, deBoisblanc B, Lammi M, Happel K, Lauto P, Self W, Casey J, Semler M, Collins S, Harrell F, Lindsell C, Rice T, Stubblefield W, Gray C, Johnson J, Roth M, Hays M, Torr D, Zakaria A, Schoenfeld D, Thompson T, Hayden D, Ringwood N, Oldmixon C, Ulysse C, Morse R, Muzikansky A, Fitzgerald L, Whitaker S, Lagakos A, Brower R, Reineck L, Aggarwal N, Bienstock K, Freemer M, Maclawiw M, Weinmann G, Morrison L, Gillespie M, Kryscio R, Brodie D, Zareba W, Rompalo A, Boeckh M, Parsons P, Christie J, Hall J, Horton N, Zoloth L, Dickert N, Diercks D. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Dec 1;324(21):2165-2176. doi: 10.1001/jama.2020.22240. PMID: 33165621; PMCID: PMC7653542.

46 Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, Mourão MPG, Brito-Sousa JD, Baía-da-Silva D, Guerra MVF, Hajjar LA, Pinto RC, Balieiro AAS, Pacheco AGF, Santos JDO Jr, Naveca FG, Xavier MS, Siqueira AM, Schwarzbald A, Croda J, Nogueira ML, Romero GAS, Bassat Q, Fontes CJ, Albuquerque BC, Daniel-Ribeiro CT, Monteiro WM, Lacerda MVG; CloroCovid-19 Team. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial.

JAMA Netw Open. 2020 Apr 24;3(4):e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857. PMID: 32330277.

47 Catteau L, Dauby N, Montourcy M, Bottieau E, Hautekiet J, Goetghebeur E, van Ierssel S, Duysburgh E, Van Oyen H, Wyndham-Thomas C, Van Beckhoven D; Belgian Collaborative Group on COVID-19 Hospital Surveillance. Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalised patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Oct;56(4):106144. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106144. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32853673; PMCID: PMC7444610.

48 COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study. *Eur J Intern Med*. 2020 Dec;82:38-47. doi: 10.1016/j.ejim.2020.08.019. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32859477; PMCID: PMC7446618.

49 Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, Brar I, Alangaden GJ, Ramesh MS, McKinnon JE, O'Neill W, Zervos M; Henry Ford COVID-19 Task Force. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Aug;97:396-403. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.099. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32623082; PMCID: PMC7330574.

- 50 Mikami T, Miyashita H, Yamada T, Harrington M, Steinberg D, Dunn A, Siau E. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med.* 2020 Jun 30:1–10. doi: 10.1007/s11606-02005983-z. Epub ahead of print. PMID: 32607928; PMCID: PMC7325642.
- 51 Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet.* 2020 Jun 13;395(10240):1820. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31324-6. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32511943; PMCID: PMC7274621.
- 52 Gasperetti A, Biffi M, Duru F, Schiavone M, Ziacchi M, Mitacchione G, Lavallo C, Saguner A, Lanfranchi A, Casalini G, Tocci M, Fabbricatore D, Salghetti F, Mariani MV, Busana M, Bellia A, Cogliati CB, Viale P, Antinori S, Galli M, Galiè N, Tondo C, Forleo GB. Arrhythmic safety of hydroxychloroquine in COVID-19 patients from different clinical settings. *Europace.* 2020 Dec 23;22(12):1855-1863. doi: 10.1093/europace/euaa216. PMID: 32971536; PMCID: PMC7543547.
- 53 Prodromos CC, Rumschlag T, Perchik T. Hydroxychloroquine is protective to the heart, not harmful: a systematic review. *New Microbes and New Infections, Volume 37, September 2020, 100747.* DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100747.

54 Teixeira RA, Borba EF, Pedrosa A, Nishioka S, Viana VS, Ramires JA, Kalil-Filho R, Bonfá E, Martinelli Filho M. Evidence for cardiac safety and antiarrhythmic potential of chloroquine in systemic lupus erythematosus. *Europace*. 2014 Jun;16(6):887-92. doi: 10.1093/europace/eut290. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24050965.

55 Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, Travacio M, Valentini R, AlonsoDF, Solari R, Tinelli MA, Cimino RO, Álvarez L, Fleitas PE, Ceballos L, Golemba MD, Fernández F, Fernández de Oliveira D, Astudillo G, Baeck I, Farina J, Guthmann MD, Cardama GA, Mangano A, Spitzer E, Gold S, Lanusse C, Antiviral Effect of High-Dose Ivermectin in Adults with COVID-19: A Pilot Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre Trial. Preprint | SSRN | 2020 | ID:3714649 DOI: 10.2139/ssrn.3714649.

56 Chowdhury ATMM, Shabaz M, Karim MdR, Islam J, Guo D, He S. A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and HydroxychloroquineAzithromycin therapy on COVID19 patients. Preprint | Research Square| 2020 | DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-38896/v1>.

57 Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A, Karampour A, Varnseri M, Bizhani B, Cheraghi F, Nadery Y, Amini F,

Karamyan M, Yadyad MJ, Jamshidian R. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multicenter clinical trial. Preprint | Research Square| 2020 | DOI: 10.21203/rs.3.rs-109670/v1.

58 Hashim HA, Maulood ME, Rasheed AM, Fatak DE, Kabah KK, Adulamir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. Preprint | medRxiv | 2020 | DOI: 10.1101/2020.10.26.20219345.

59 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 Jun;178:104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251768; PMCID: PMC7129059.

60 de Castro CG Jr, Gregianin LJ, Burger JA. Continuous high-dose ivermectin appears to be safe in patients with acute myelogenous leukemia and could inform clinical repurposing for COVID-19 infection. *Leuk Lymphoma.* 2020 Oct;61(10):2536-2537. doi: 10.1080/10428194.2020.1786559. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32611256.

- 61 Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM, Sciberras DG, Hsieh JY, Lasseter KC. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol*. 2002 Oct;42(10):1122-33. doi: 10.1177/009127002401382731. PMID: 12362927.
- 62 Mezzatesta C, Abduli L, Guinot A, Eckert C, Schewe D, Zaliova M, Vinti L, Marovca B, Tsai YC, Jenni S, Aguade-Gorgorio J, von Stackelberg A, Schrappe M, Locatelli F, Stanulla M, Cario G, Bourquin JP, Bornhauser BC. Repurposing anthelmintic agents to eradicate resistant leukemia. *Blood Cancer J*. 2020 Jun 26;10(6):72. doi: 10.1038/s41408-020-0339-9. PMID: 32591499; PMCID: PMC7320149.
- 63 Cadegiani FA, McCoy J, Wambier CG, Goren A. Dutasteride Reduces Viral Shedding, Inflammatory Responses and Time-to-Remission in COVID-19: Biochemical Findings of a Randomized Double-Blind Placebo Controlled Interventional Trial (DUTA AndroCoV-Trial - Biochemical). Preprint | Research Square| 2020 | DOI: 10.21203/rs.3.rs-135815/v1.
- 64 Depfenhart M, de Villiers D, Lemperle G, Meyer M, Di Somma S. Potential new treatment strategies for COVID-19: is there a role for bromhexine as add-on therapy? *Intern Emerg Med*. 2020 Aug;15(5):801812. doi: 10.1007/s11739-020-02383-3. Epub 2020 May 26. PMID: 32458206; PMCID: PMC7249615.

65 Ansarin K, Tolouian R, Ardalan M, Taghizadieh A, Varshochi M, Teimouri S, Vaezi T, Valizadeh H, Saleh P, Safiri S, Chapman KR. Effect of bromhexine on clinical outcomes and mortality in COVID-19 patients: A randomized clinical trial. *Bioimpacts*. 2020;10(4):209-215. doi: 10.34172/bi.2020.27. Epub 2020 Jul 19. PMID: 32983936; PMCID: PMC7502909.

66 Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, Ng YY, Lo J, Chan J, Tam AR, Shum HP, Chan V, Wu AK, Sin KM, Leung WS, Law WL, Lung DC, Sin S, Yeung P, Yip CC, Zhang RR, Fung AY, Yan EY, Leung KH, Ip JD, Chu AW, Chan WM, Ng AC, Lee R, Fung K, Yeung A, Wu TC, Chan JW, Yan WW, Chan WM, Chan JF, Lie AK, Tsang OT, Cheng VC, Que TL, Lau CS, Chan KH, To KK, Yuen KY. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1695-1704. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4. Epub 2020 May 10. PMID: 32401715; PMCID: PMC7211500.

67 Rocco PRM, Silva PL, Cruz FF, Junior MACM, Tierno PFGMM, Moura MA, De Oliveira LFG, Lima CC, Dos Santos EA, Junior WF, Fernandes APSM, Franchini KG, Magri E, de Moraes NF, Gonçalves JMJ, Carbonieri MN, Dos Santos IS, Paes NF, Maciel PVM, Rocha RP, de

Carvalho AF, Alves PA, Modena JLP, Cordeiro AT, Trivella DBB, Marques RE, Luiz RR, Pelosi P, Lapa E Silva JR; SARITA-2 investigators. Early use of nitazoxanide in mild Covid-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2021 Jan 14;2003725. doi: 10.1183/13993003.03725-2020. Epub ahead of print. PMID: 33361100; PMCID: PMC7758778.

68 Shady A, Singh A P, Gbaje E, Oliva M, Golden-Espinal S, Macciola D, Soto D, Eddy WE, Adkoli A, Bergasa NV. Characterization of Patients with COVID-19 Admitted to a Community Hospital of East Harlem in New York City. *Cureus*, (August 18, 2020) 12(8): e9836. doi:10.7759/cureus.983.

69 Alam MM, Mahmud S, Rahman MM, Simpson J, Aggarwal S, Ahmed Z. Clinical Outcomes of Early Treatment With Doxycycline for 89 High-Risk COVID-19 Patients in Long-Term Care Facilities in New York. *Cureus*. 2020 Aug 11;12(8):e9658. doi: 10.7759/cureus.9658. PMID: 32802622; PMCID: PMC7419149.

70 Salleras M, Alegre M, Alonso-Usero V, Boixeda P, Domínguez-Silva J, Fernández-Herrera J, García-Navarro X, Jiménez N, Llamas M, Nadal C, Del Pozo-Losada J, Querol I, Salgüero I, Schaller M, Soto de Delás J. Spanish Consensus Document on the Treatment Algorithm for Rosacea. *Actas Dermosifiliogr*. 2019 Sep;110(7):533-545. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2019.01.001. Epub 2019 Mar 2. PMID: 30837074.

- 71 Powell JP, Wenzel RP. Antibiotic options for treating communityacquired MRSA. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008 Jun;6(3):299-307. doi: 10.1586/14787210.6.3.299. PMID: 18588495.
- 72 Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog.* 2020 Sep 18;16(9):e1008874. doi: 10.1371/journal.ppat.1008874. PMID: 32946517; PMCID: PMC7500624.
- 73 Kumar R, Rathi H, Haq A, Wimalawansa SJ, Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Res.* 2021 Jan 15;292:198235. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198235. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33232783; PMCID: PMC7680047.
- 74 Entrenas Castillo, M., Entrenas Costa, L. M., Vaquero Barrios, J. M., Alcalá Díaz, J. F., López Miranda, J., Bouillon, R., & Quesada Gomez, J. M. (2020). "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 203, 105751.

75 Hassan AB, Hozayen RF, Alotaibi RA, Tayem YI. Therapeutic and maintenance regimens of vitamin D3 supplementation in healthy adults: A systematic review. *Cellular and Molecular Biology* (Noisy-le-Grand, France). 2018 Nov;64(14):8-14.

76 Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.03.22.20040758.

77 McCullough PA, Kelly RJ, Ruocco G, Lerma E, Tumlin J, Wheelan KR, Katz N, Lepor NE, Vijay K, Carter H, Singh B, McCullough SP, Bhambi BK, Palazzuoli A, De Ferrari GM, Milligan GP, Safder T, Tecson KM, Wang DD, McKinnon JE, O'Neill WW, Zervos M, Risch HA. Pathophysiological Basis and Rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. *Am J Med.* 2021 Jan;134(1):1622. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.07.003. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32771461; PMCID: PMC7410805.

78 Cadegiani FA, Zimerman RA, Campello de Souza B, McCoy J, Pereira E Costa RA, Gustavo Wambier C, Goren A. The AndroCoV Clinical Scoring for COVID-19 Diagnosis: A Prompt, Feasible, Costless, and Highly Sensitive Diagnostic Tool for COVID-19 Based on a 1757-Patient Cohort. *Cureus.* 2021 Jan 7;13(1):e12565. doi: 10.7759/cureus.12565. PMID: 33437562; PMCID: PMC7793341.

79 Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, Jiang X, Li X. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):856-862. doi: 10.1002/jmv.25871. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32281668; PMCID: PMC7262341.

80 Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, Miller J, Kenney RM, Alangaden G, Ramesh MS; Henry Ford COVID-19 Management Task Force. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 19;71(16):2114-2120. doi: 10.1093/cid/ciaa601. PMID: 32427279; PMCID: PMC7314133.

81 Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1292-1295. doi: 10.1001/jama.2020.16747. PMID: 32876693.

82 Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, Avezum A, Lopes RD, Bueno FR, Silva MVAO, Baldassare FP, Costa ELV, Moura RAB, Honorato MO, Costa AN, Damiani LP, Lisboa T, Kawano-Dourado L, Zampieri FG, Olivato GB, Righy C, Amendola CP, Roepke RML, Freitas DHM, Forte DN, Freitas FGR, Fernandes CCF, Melro LMG, Junior GFS, Moraes DC, Zung S, Machado FR, Azevedo LCP; COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With

Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1307-1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021. PMID: 32876695; PMCID: PMC7489411.

83 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009). Centre for Evidence-Based Medicine - University of Oxford. Na Internet em: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-ofevidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-ofevidence-march-2009>. Acessado em 22 de dezembro de 2020.

84 Skittrall JP, Wilson M, Smielewska AA, Parmar S, Fortune MD, Sparkes D, Curran MD, Zhang H, Jalal H. Specificity and positive predictive value of SARS-CoV-2 nucleic acid amplification testing in a low-prevalence setting. Clin Microbiol Infect. 2020 Oct 14:S1198-743X(20)30614-5. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.003. Epub ahead of print. PMID: 33068757; PMCID: PMC7554481.

85 Di Paolo M, Iacovelli A, Olmati F, Menichini I, Oliva A, Carnevalini M, Graziani E, Mastroianni CM, Palange P. False-negative RT-PCR in SARS-CoV-2 disease: experience from an Italian COVID-19 unit. ERJ Open Res. 2020 Jul 13;6(2):00324-2020. doi: 10.1183/23120541.00324-2020. PMID: 32685435; PMCID: PMC7357270.

- 86 Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, Shaman J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 2020 May 1;368(6490):489-493. doi: 10.1126/science.abb3221. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32179701; PMCID: PMC7164387.
- 87 Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, Labella A, Manson DK, Kubin C, Barr RG, Sobieszczyk ME, Schluger NW. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2411-2418. doi: 10.1056/NEJMoa2012410. Epub 2020 May 7. PMID: 32379955; PMCID: PMC7224609.
- 88 Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, Weinberg P, Kirkwood J, Muse A, DeHovitz J, Blog DS, Hutton B, Holtgrave DR, Zucker HA. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020 Jun 23;323(24):2493-2502. doi: 10.1001/jama.2020.8630. PMID: 32392282; PMCID: PMC7215635.
- 89 Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, Fois E, Lepeule R, Szwebel TA, Lescure FX, Schlemmer F, Matignon M, Khellaf M, Crickx E, Terrier B, Morbieu C, Legendre P, Dang J, Schoindre Y, Pawlotsky JM, Michel M, Perrodeau E, Carlier N, Roche

N, de Lastours V, Ourghanlian C, Kerneis S, Ménager P, Mouthon L, Audureau E, Ravaud P, Godeau B, Gallien S, Costedoat-Chalumeau N. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020 May 14;369:m1844. doi: 10.1136/bmj.m1844. Erratum in: *BMJ*. 2020 Jun 18;369:m2328. PMID: 32409486; PMCID: PMC7221472.

90 Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, Wu Y, Xiao W, Liu S, Chen E, Chen W, Wang X, Yang J, Lin J, Zhao Q, Yan Y, Xie Z, Li D, Yang Y, Liu L, Qu J, Ning G, Shi G, Xie Q. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020 May 14;369:m1849. doi: 10.1136/bmj.m1849. PMID: 32409561; PMCID: PMC7221473.

91 Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, Skipper CP, Nascene AA, Nicol MR, Abassi M, Engen NW, Cheng MP, LaBar D, Lothar SA, MacKenzie LJ, Drobot G, Marten N, Zarychanski R, Kelly LE, Schwartz IS, McDonald EG, Rajasingham R, Lee TC, Hullsiek KH. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):517-525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32492293; PMCID: PMC7289276.

- 92 Watanabe, M. Efficacy of Hydroxychloroquine as Prophylaxis for Covid-19. Preprint | arXiv | 2020 | ID: arXiv:2007.09477v2.
- 93 Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, Ikemura K, Stahl LR, Lo Y, Rahman S, Gonzalez-Lugo JD, Kushnir M, Barouqa M, Golestaneh L, Bellin E. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost.* 2020 Dec;120(12):1691-1699. doi: 10.1055/s-0040-1720978. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33186991
- 94 Abella et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARSCoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers. *JAMA Internal Medicine*, doi:10.1001/jamainternmed.2020.6319
- 95 Radha Rajasingham, Ananta S Bangdiwala, Melanie R Nicol, Caleb P Skipper, Katelyn A Pastick, Margaret L Axelrod, Matthew F Pullen, Alanna A Nascene, Darlisha A Williams, Nicole W Engen, Elizabeth C Okafor, Brian I Rini, Ingrid A Mayer, Emily G McDonald, Todd C Lee, Peter Li, Lauren J MacKenzie, Justin M Balko, Stephen J Dunlop, Katherine H Hullsiek, David R Boulware, Sarah M Lofgren, COVID PREP team, Hydroxychloroquine as Pre-exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Workers: A Randomized Trial, *Clinical Infectious Diseases*, 2020;, ciaa1571, doi.org/10.1093/cid/ciaa1571
- 96 Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, Ballana E, Alemany A, Riera-Martí N, Pérez CA, Suñer C, Laporte P, Admella

P, Mitjà J, Clua M, Bertran L, Sarquella M, Gavilán S, Ara J, Argimon JM, Casabona J, Cuatrecasas G, Cañadas P, Elizalde-Torrent A, Fabregat R, Farré M, Forcada A, Flores-Mateo G, Muntada E, Nadal N, Narejos S, Gil-Ortega AN, Prat N, Puig J, Quiñones C, Reyes-Ureña J, Ramírez-Viaplana F, Ruiz L, Riveira-Muñoz E, Sierra A, Velasco C, Vivanco-Hidalgo RM, Sentís A, G-Beiras C, Clotet B, Vall-Mayans M; BCN PEP-CoV-2 RESEARCH GROUP. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 16:ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009. Epub ahead of print. PMID: 32674126; PMCID: PMC7454406.

97 Xabier García-Albéniz, Julia del Amo, Rosa Polo, José Miguel Morales-Asencio, Miguel A Hernán. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of hydroxychloroquine for the prevention of COVID-19.

medRxiv 2020.09.29.20203869; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.29.20203869>

98 Hu, B., Guo, H., Zhou, P. *et al*. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* **19**, 141–154 (2021).

<https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>

99 David C. Fajgenbaum, M.D., and Carl H. June, M.D. Cytokine Storm. *N Engl J Med* 2020;383:2255-73. DOI: 10.1056/NEJMra2026131

100 Otavio T Ranzani, Leonardo S L Bastos, João Gabriel M Gelli, Janaina F Marchesi, Fernanda Baião, Silvio Hamacher, Fernando A Bozza. Characterisation of the first 250000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil:

a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med* 2021 Published Online January 15, 2021 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9).

101 Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2019722.

102 Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19
Jean-Claude Tardif, Nadia Bouabdallaoui, Philippe L. L'Allier, Daniel Gaudet, Binita Shah, Michael H. Pillinger, Jose Lopez-Sendon, Protasio da Luz, Lucie Verret, Sylvia Audet, Jocelyn Dupuis, André Denault, Martin Pelletier, Philippe A. Tessier, Sarah Samson, Denis Fortin, Jean-Daniel Tardif, David Busseuil, Elisabeth Goulet, Chantal Lacoste, Anick Dubois, Avni Y. Joshi, David D. Waters, Priscilla Hsue, Norman E. Lepor, Frédéric Lesage, Nicolas Sainturet, Eve Roy-Clavel, Zohar Bassevitch, Andreas Orfanos, Jean C. Grégoire, Lambert Busque, Christian Lavallée, Pierre-Olivier Héту, Jean-Sébastien Paquette, Sylvie Levesque, Mariève Cossette, Anna Nozza, Malorie Chabot-Blanchet, Marie-Pierre Dubé, Marie-Claude Guertin, Guy Boivin, for the COLCORONA Investigators. medRxiv 2021.01.26.21250494;

103 The ECLA PHRI COLCOVID Trial.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328480>.

104 Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2013136.

105 Maria IF Lopes, Letícia P Bonjorno, Marcela C Giannini, Natália B Amaral, Maíra N Benatti, Uebe C Rezek, Laerte L Emrich Filho, Betânia AA

Sousa, Sérgio CL Almeida, Rodrigo Luppino-Assad, Flávio P Veras, Ayda Schneider, Tamara S Rodrigues, Luiz OS Leiria, Larissa D Cunha, José C Alves-Filho, Thiago M Cunha, Eurico Arruda, Carlos H Miranda, Antonio Pazin-Filho, Maria A Martins, Marcos C Borges, Benedito AL Fonseca, Valdes R Bollela, Cristina M Del-Ben, Fernando Q Cunha, Dario S Zamboni, Rodrigo C Santana, Fernando C Vilar, Paulo Louzada-Junior, Renê DR Oliveira. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. medRxiv 2020.08.06.20169573; doi.org/10.1101/2020.08.06.20169573.

106 Farhad Salehzadeh, Farhad Pourfarzi, Sobhan Ataei et al. The Impact of Colchicine on The COVID-19 Patients; A Clinical Trial Study, 21 September 2020, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-69374/v1>].

107 Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, Airó P, Richini D, Miclini M, Bertasi V, Bianchi M, Bottone D, Civelli P, Cotelli MS, Damiolini E, Galbassini G, Gatta D, Ghirardelli ML, Magri R, Malamani P, Mendeni M, Molinari S, Morotti A, Salada L, Turla M, Vender A, Tincani A, Brucato A, Franceschini F, Furloni R, Andreoli L. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2020 Oct;79(10):1286-1289. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217712. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32732245; PMCID: PMC7509521.

108 Brunetti L, Diawara O, Tsai A, Firestein BL, Nahass RG, Poiani G, Schlesinger N. Colchicine to Weather the Cytokine Storm in Hospitalized

Patients with COVID-19. *J Clin Med.* 2020 Sep 14;9(9):2961. doi: 10.3390/jcm9092961. PMID: 32937800; PMCID: PMC7565543.

109 Ou T, Mou H, Zhang L, Ojha A, Choe H, Farzan M (2021) Hydroxychloroquine-mediated inhibition of SARS-CoV-2 entry is attenuated by TMPRSS2. *PLoS Pathog* 17(1): e1009212. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009212>.

110 Wilfredo F. Garcia-Beltran et al. COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival. *Cell.* Vol.184, Issue 2, P476-488.E11. December 15, 2020.

111 EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP, 1992. Evidence-based medicine: A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*, 268: 2420-2425.

112 Sackett David L, Rosenberg William M C, Gray J A Muir, Haynes R Brian, Richardson W Scott. Evidence based medicine: what it is and what it isn't *BMJ* 1996; 312 :71

113 Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, et al. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open* 2017;7:e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593.

114 Abdur Rahman Khan, Sobia Khan, Valerie Zimmerman, Larry M. Baddour, Imad M. Tleyjeh, Quality and Strength of Evidence of the Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 51, Issue 10, 15 November 2010, Pages 1147–1156,

115 Adam S. Barnett, MD; William R. Lewis, MD; Michael E. Field, MD; Gregg C. Fonarow, MD; Bernard J. Gersh, MB, ChB, DPhil; Richard L. Page, MD; Hugh Calkins, MD; Benjamin A. Steinberg, MD; Eric D. Peterson, MD;

Jonathan P. Piccini, MD, MHS. Quality of Evidence Underlying the American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm. Society Guidelines on the Management of Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2017;2(3):319-323

116 Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA.* 2009;301(8):831-841.

117 Meyer C, Bowers A, Wayant C, et al. Scientific evidence underlying the American College of Gastroenterology's clinical practice guidelines. *PLoS One.* 2018;13(10):e0204720.

118 Duarte-García A, Zamore R, Wong JB. The evidence basis for the American College of Rheumatology practice guidelines. *JAMA Intern Med.* 2018;178(1):146-148

119 Lee DH, Vielemeyer O. Analysis of overall level of evidence behind Infectious Diseases Society of America practice guidelines. *Arch Intern Med.* 2011;171(1):18-22.

120 Poonacha TK, Go RS. Level of scientific evidence underlying recommendations arising from the National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):186-191.

121 Wright JD, Pawar N, Gonzalez JS, et al. Scientific evidence underlying the American College of Obstetricians and Gynecologists' practice bulletins. *Obstet Gynecol.* 2011;118(3):505-512.

122 Koh C, Zhao X, Samala N, Sakiani S, Liang TJ, Talwalkar JA. AASLD clinical practice guidelines: a critical review of scientific

evidence and evolving recommendations. *Hepatology*. 2013;58(6):2142-2152.

123 Feuerstein JD, Akbari M, Gifford AE, et al. Systematic review: the quality of the scientific evidence and conflicts of interest in international inflammatory bowel disease practice guidelines. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(10):937-946

124 Feuerstein JD, Akbari M, Gifford AE, et al. Systematic analysis underlying the quality of the scientific evidence and conflicts of interest in interventional medicine subspecialty guidelines. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(1):16-24

6. ANEXOS

I - Avaliação ponderada dos estudos negativos ou neutros sobre cloroquina/hidroxicloroquina

Uma importante questão na tomada da decisão terapêutica é evitar a leitura seletiva de algumas evidências, ao invés de revisá-las como um todo. Isto pode ser devido à uma tendência natural ao chamado “viés de confirmação”, ou cherry picking, ou simplesmente pela publicação seletiva apenas de estudos que apontem para uma direção (ver viés de publicação, na seção sobre a inclusão de estudos pre print). Para evitar tal questão, foram incluídos alguns estudos pivotais negativos sobre tratamento inicial, apontando quais falhas em sua metodologia impedem a confirmação da hipótese de nulidade (quando o tratamento inicial teria sua eficácia comprovadamente excluída). Cabe ressaltar que os estudos ditos “negativos”, são, em realidade, “neutros” em sua maioria, já que não encontraram “malefício” com a estratégia. Dessa forma, mesmo a inclusão dos mesmos, não violaria o princípio fundamental da “não maleficência”.

- 1) *Mitjà O et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2020 Jul 16:ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009. Epub ahead of print. PMID: 32674126; PMCID: PMC7454406.*

Potenciais problemas- estudo com falta de mascaramento por placebo que abrangeu pacientes de menor risco e doença leve, onde nenhum dos dois

grupos (experimental e controle) provavelmente evoluísse para doença grave ou para complicações crônicas com um seguimento curto. Grupos de intervenção e controle não apresentaram igualdade de composição, diferindo de formas que tendem a ofuscar eventuais efeitos positivos do tratamento (pacientes da intervenção eram mais frequentemente do sexo feminino e menos propensos a histórico de exposição doméstica ou a serem trabalhadores de saúde).

A carga viral foi aferida por meio de quantidades desiguais de tecidos e sem confirmação de viabilidade em cultivos celulares. Houve um erro de cálculo quanto às hospitalizações o qual, quando corrigido, aponta tendência de redução em função do tratamento. Houve diferença favorável ao tratamento em termos da redução de sintomas, mas isso não foi publicado.

- 2) *Cavalcanti AB et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. New England Journal of Medicine, 2020, 383(21), 2041-2052. DOI: 10.1056/NEJMoa2019014.*

Apesar da menção a casos "leves a moderados", trata-se de estudo com pacientes em estágio avançado e até hospitalizados, com tempo desde o início dos sintomas variando de 02 a 14 dias, havendo ainda inclusão de pacientes com hipóxia em VNI e em vias de intubação. Uso de doses acima do recomendado, produzindo, por tautologia experimental, uma elevação artificial da incidência de efeitos adversos. Trata-se de um dos estudos mais problemáticos publicados até hoje, que, apesar de já ter se retratado com 17 correções, continua com uma série de graves erros além dos já apontados:

a) Os pacientes do grupo controle tomaram medicamentos de teste antes (9,3% de hidroxiclороquina; 36,1% de azitromicina) e após (7,2% de hidroxiclороquina; 12% de azitromicina, pelo menos uma dose em 7 dias) da randomização, e como não sabemos quantos deles tomaram hidroxiclороquina e / ou azitromicina antes e depois da randomização, os pacientes de controle que tomaram medicamentos de teste durante o curso da doença podem variar de 36,1% (controles que tomaram azitromicina antes da randomização) a $9,3 + 36,1 + 7,2 + 12 = 64,6\%$ (considerando que diferentes pacientes tomaram hidroxiclороquina ou azitromicina antes ou após a randomização).

Uma proporção tão alta quanto esta de pacientes no grupo de controle tomando medicamentos de teste é inaceitável em um ensaio clínico. Além disso, o fato de pacientes hospitalizados randomizados para o grupo controle terem feito uso de medicamentos de teste durante o ensaio levanta dúvidas sobre a capacidade dos pesquisadores de realizar o referido ensaio clínico: o medicamento foi prescrito por médicos que desconheciam o ensaio clínico ou foi contrabandeado no quarto do paciente e confessado pelos pacientes aos pesquisadores ao serem questionados?

b) A randomização foi realizada em blocos de 6 entre 55 instituições [entender melhor como é essa randomização em bloco de 6: <https://www.youtube.com/watch?v=2QPILo4zVQY>]. Essas instituições diferem muito no padrão de atendimento, desde hospitais públicos com recursos limitados (CEPON, Hospital Florianópolis) e instituições filantrópicas (Casa de Caridade de Carangola) até hospitais caros classificados em 1º e 2º na América Latina, como o Hospital Albert Einstein e Hospital Sírio Libanês. A discrepância

no padrão de atendimento apresenta um alto nível de ruído nas comparações. Ainda assim, 9 instituições contribuíram com apenas 1 paciente, levantando dúvidas sobre os critérios utilizados para o recrutamento de pacientes e instituições conveniadas.

c) O ensaio foi aberto e, como consequência, os médicos administraram significativamente mais outros tratamentos ao grupo de controle, como pode ser visto na tabela S6 ("nenhum outro antiviral, antibiótico ou corticosteróide", hidroxiclороquina + azitromicina, 19,2%; controle, 10,4%, bicaudal $p = 0,02$). Essa assimetria equivale à perda dos benefícios da randomização, uma vez que os grupos foram tratados de forma diferente pelos médicos.

d) Os critérios de inclusão / exclusão não selecionaram adequadamente a doença leve / moderada: apesar da mediana de 7 dias após o início dos sintomas, todos os pacientes foram hospitalizados (em um momento durante as pandemias em que os critérios de hospitalização eram mais graves devido a um número esmagador de casos); 13,8% foram recrutados na UTI (tabela 1); 41,8% estavam recebendo oxigênio suplementar (tabela 1); 54,96% PCR + estavam recebendo Ceftriaxona (tabela S3, um medicamento que não é administrado em casos leves; 53,98% se considerarmos tanto PCR + quanto PCR-, tabela S4).

e) O número de perda de pacientes no seguimento (follow up) foi de zero, o que soa inverossímil mesmo ao melhor dos estudos, colocando sob suspeição que, em um ensaio aberto, possa ter havido seleção de pacientes.

- 3) **Geleris J et al. *Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19.* N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2411-2418. doi: 10.1056/NEJMoa2012410. Epub 2020 May 7. PMID: 32379955; PMCID: PMC7224609.**

Estudo observacional com pacientes já hospitalizados e apresentando ainda viés de seleção desfavorável ao braço da intervenção, particularmente pacientes mais graves e hipoxêmicos. Ainda assim, houve redução dos desfechos de intubação ou morte de 32.3% para 14.9%, com significado estatístico, mas isso foi eliminado por múltiplas ponderações e ajustes posteriores envolvendo uma dúzia de variáveis adicionais.

- 4) **Borba MGS et al. *Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial.* JAMA Netw Open. 2020 Apr 24;3(4):e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857. PMID: 32330277.**

Estudo com doses várias vezes acima do recomendado e impossíveis de se justificar, produzindo, por tautologia experimental, elevada quantidade de óbitos no braço de dose mais alta. Todos os cinco cardiopatas na investigação foram alocados para o braço de intervenção com dose alta, um evento cuja baixa probabilidade de ocorrer ao acaso (3.1%) sugere ter havido problema na randomização, elevando ainda mais a quantidade de mortes.

- 5) **Rosenberg ES et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA. 2020 Jun 23;323(24):2493-2502. doi: 10.1001/jama.2020.8630. PMID: 32392282; PMCID: PMC7215635.**

Estudo retrospectivo comparando grupos desiguais em relação a sociodemografia e estado de saúde, com viés de seleção em desfavor dos braços de intervenção com HCQ em termos de sexo, idade, obesidade, doença pulmonar crônica, diabetes, doença cardiovascular, saturação de oxigênio, febre, creatinina, AST e achados torácicos anormais.

- 6) **Mahévas et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. BMJ. 2020 May 14;369:m1844. doi: 10.1136/bmj.m1844. Erratum in: BMJ. 2020 Jun 18;369:m2328. PMID: 32409486; PMCID: PMC7221472.**

Estudo retrospectivo pequeno somente com pacientes graves necessitando oxigênio (mas não terapia intensiva), com viés de seleção em desfavor do braço de intervenção em relação a doença respiratória crônica, insuficiência renal crônica e, marginalmente, insuficiência cardíaca crônica.

- 7) Tang W et al. **Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial.** *BMJ.* 2020 May 14;369:m1849. doi: 10.1136/bmj.m1849. PMID: 32409561; PMCID: PMC7221473.

Estudo clínico prospectivo controlado pequeno que, apesar da menção a casos "leves a moderados", envolveu principalmente pacientes com doença adiantada, tendo a randomização ocorrido, em média, apenas no 16º dias após os sintomas. Além disso, foram usadas doses bastante acima do recomendado.

- 8) Mehra MR et al. **Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis.** *Lancet.* 2020 Jun 13;395(10240):1820. doi: 10.1016/S01406736(20)31324-6. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32511943; PMCID: PMC7274621.

Estudo observacional de casos graves com viés de seleção no braço experimental, sendo retirado de publicação após 12 dias devido a inconsistências, vagezas e falta de transparência nos dados.

- 9) Boulware DR et al. **A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):517-525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32492293; PMCID: PMC7289276.

Estudo prospectivo de profilaxia pós exposição com diversos problemas metodológicos, incluindo apenas 10% de pacientes com diagnóstico via RTPCR, placebo não cego com um agente de conhecida ação antiviral e apenas

44% dos participantes com efetivo contato com pessoas positivas no RT-PCR. No subgrupo dos que efetivamente tiveram contato com pessoas RT-PCR +, houve efeito protetor (mas esse achado não foi revelado pelo autor na publicação original). Além disso, quando a análise é feita com base no momento da instituição da profilaxia após a exposição, principal variável determinante de sucesso em profilaxias com antivirais, encontrou-se benefício ainda maior, fortalecendo a plausibilidade de ação protetora⁹².

10) Skipper CP et al. **Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial**. Ann Intern Med. 2020 Oct 20;173(8):623-631. doi: 10.7326/M20-4207. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32673060; PMCID: PMC7384270.

Estudo prospectivo, duplo cego, randomizado onde 42% dos participantes não foram sujeitos a RT-PCR, houve uma quantidade insuficiente de casos de internação a serem avaliados (n=14), cerca de 23% dos pacientes não aderiram ao tratamento, o placebo foi um agente com propriedades antivirais conhecidas e não houve relatos de eventos adversos. Na análise dos pacientes que verdadeiramente tomaram ao menos 75% da dose do estudo, houve

benefício no desfecho clínico. Este dado foi apresentado apenas como tabela em anexo.

11) Furtado, R. et al. **Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial.** Lancet. Vol. 396, ISSUE 10256, P959-967, OCTOBER 03, 2020

Pequeno ECR comparando a adição de Azitromicina para pacientes em estágio muito avançado de doença, em ventilação ou oxigênio. Nenhuma diferença significativa foi encontrada, com OR 1,36 e $p = 0,11$. Um resultado notável é que, mesmo dentro dessa população em estágio extremamente avançado de doença, os dados sugerem maior eficácia com a adição de Azitromicina para pacientes com uso prévio de Azitromicina e HCQ, com OR 0,71, $p = 0,28$. Os pacientes receberam um total de 8g de HCQ em 10 dias, muito acima do recomendável, aproximando-se dos altos níveis usados no estudo RECOVERY (9,2g em 10 dias), mostrando significativamente mais eventos adversos do que estudos típicos. 40% de mortalidade no braço de estudo. Como todos os pacientes estavam em HCQ, este estudo não fornece informações sobre a eficácia do HCQ.

II - Avaliação ponderada de estudos envolvendo outras drogas propostas para o tratamento da COVID-19:

a) Tocilizumabe:

Trata-se de um fármaco bloqueador do receptor da interleucina 6, cuja proposta seria impedir a cascata inflamatória e a tempestade de citocinas que resulta na Síndrome Respiratória Aguda Grave. Medicamento usado em doenças reumatológicas com efeito anti-inflamatório, porém tem apresentado resultado ineficiente para o tratamento de casos hospitalizados e/ou graves de COVID-19, com pelo menos três grandes ECT demonstrando ausência de benefício com essa intervenção, mas um ECT, o REMAP-CAP, em resultados preliminares mostrou algum benefício no grupo de pacientes graves (que necessitam de ventilação mecânica ou suporte cardiovascular) que iniciam tratamento com menos de 24h de internação em UTI (redução de risco de mortalidade de 36% para 28%). A própria fabricante, em seu ECT (COVACTA) retirou a recomendação de seu uso para a COVID-19 (<https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>, acessado em 18 de fevereiro de 2021). Não recomendamos a adoção desse tratamento como rotina, exceto em casos clínicos selecionados, de acordo com a autonomia médica, até novos estudos elucidarem mais o papel dessa droga.

Referências:

- 1** Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2333-2344..
- 2** Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):32-40.

- 3 Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):41-51.
- 4 Veiga, V. et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ* 2021; 372 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n84> (Published 20 January 2021).
- 5 Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *medRxiv.* 2020.
- 6 Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2020.
- 7 The REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19—preliminary report. *medRxiv.* 2021.
- 8 Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):24-31.

b) Remdesivir:

Trata-se de fármaco antiviral que tem o objetivo teórico de inibir a polimerase viral e, com isso, impedir a replicação do vírus SARSCov-2. Foi uma das primeiras drogas a serem testadas e estudadas no combate ao COVID-19, porém todos os ECTs e estudos observacionais importantes não mostraram benefício significativo com o uso dessa droga, sendo que a própria OMS, após o resultado do seu ECT Solidarity, recomendou a descontinuidade do uso dessa medicação para COVID-19 (<https://www.paho.org/pt/noticias/19-11-2020-grupo-desenvolvimento->

diretrizes-da-oms-desaconselha-uso-remdesivir-para-covid, acessado pela última vez em 15 de fevereiro de 2021). O ACTT-2 estudou Remdesivir com Baricitinibe, um inibidor de JAK - Janus Kinase - 1 e 2 versus Remdesivir monoterapia, e achou discretíssima melhora da combinação de drogas (01 dia a menos de internação no geral, 08 dias no subgrupo que ficou sob alta pressão de oxigênio, com IC limítrofe), mas como interpretar um ensaio de um medicamento mais Remdesivir versus Remdesivir sozinho quando você não sabe se Remdesivir funciona? Portanto a nossa recomendação é a de não usar essa droga no tratamento da COVID-19, respeitada a autonomia médica em casos justificados.

Referências:

- 1 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19—final report. *N Engl J Med.* 2020.
- 2 Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-1578.
- 3 WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med.* 2020.
- 4 Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(11):1048-1057.
- 5 Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020.

- 6 Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-271.
- 7 Najeeb Ullah, Khurshid A Khan, Javeid Iqbal , Bilal Bin Younis , Muhammad Asim Rana , Mohsin Asif , Aijaz Zeeshan Khan Chachar , Falak Shan. Efficacy of Remdesivir in Covid-19 Patients; Multicenter Study in Lahore. *International Journal of Sciences.* Nov 2020. DOI: 10.18483/ijSci.2417; Online ISSN: 2305-3925; Print ISSN: 2410-4477.
- 8 Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature.* 2020.
- 9 Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, et al. Compassionate use of remdesivir in pregnant women with severe COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020.
- 10 Andre C. Kalil, M.D., M.P.H., Thomas F. Patterson, M.D., Aneesh K. Mehta, M.D., Kay M. Tomashek, M.D., M.P.H., Cameron R. Wolfe, M.B., B.S., M.P.H., Varduhi Ghazaryan, M.D., Vincent C. Marconi, M.D., Guillermo M. Ruiz-Palacios, M.D., Lanny Hsieh, M.D., Susan Kline, M.D., Victor Tapson, M.D., Nicole M. Iovine, M.D., Ph.D., for the ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *NEJM* December 11, 2020, and updated on January 5, 2021, at [NEJM.org](https://www.nejm.org). DOI: 10.1056/NEJMoa2031994.

c) Plasma Convalescente:

O plasma de doadores que se recuperaram de COVID-19 poderia conter anticorpos contra a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) que poderiam ajudar a suprimir o vírus e modificar a resposta inflamatória. Essa

é a base do uso dessa terapia. Porém, apesar de alguns estudos menores promissores, vários ECTs derrubaram a tese, demonstrando a total ineficácia dessa terapêutica. Além disso, existe o risco desse tratamento causar imunossupressão de longo prazo e até mesmo induzir mutações no SARS-CoV-2. Em virtude disso, recomendamos fortemente o não-uso de plasma convalescente no tratamento do COVID-19 de forma clínica e a suspensão da prática de coleta de plasma convalescente por hemocentros, exceto no campo da pesquisa experimental, nos termos da Resolução CFM 1982/2012, em locais com estrutura para contenção biológica microbiana com isolamento N95.

Referências:

- 1 Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, et al. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in India: an open-label parallel-arm phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020;371:m3939 doi: 10.1136/bmj.m3939
- 2 Wang X, Guo X, Xin Q, et al. Neutralizing antibodies responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 inpatients and convalescent patients. *Clin Infect Dis*. 2020.
- 3 Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020;Preprint.
- 4 Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020.
- 5 Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience. *medRxiv*. 2020.

- 6 Liu STH, Lin HM, Baine I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. Nat Med. 2020.
- 7 Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. Cell 2020; 183: 1901-1912.e9.
- 8 Bazykin GA, Stanevich O, Danilenko D, Fadeev A, Komissarova K, Ivanova A, Sergeeva M, Safina K, Nabieva E, Klink G, Garushyants S, Zabutova J, Kholodnaia A, Skorokhod I, Ryabchikova VV, Komissarov A, Lioznov D. Emergence of Y453F and Δ 69-70HV mutations in a lymphoma patient with long-term COVID-19. Virological.org in: <https://virological.org/t/emergence-of-y453f-and-69-70hv-mutations-in-a-lymphoma-patient-with-long-term-covid-19/580/1>

d) Anticorpo monoclonal:

São anticorpos produzidos artificialmente por bioengenharia para bloquear a ação do SARSCov2. O LY-CoV555 (Bamlanivimab) e o LY-CoV016 (Etesevimab) são dois anticorpos neutralizantes do SARS-CoV-2 que se ligam a regiões complementares da proteína spike do SARS-CoV-2. Os estudos estão investigando seu uso em monoterapia e em combinação. O REGN-COV2 é um "coquetel de anticorpos" artificial projetado para produzir resistência ao coronavírus SARS-CoV-2. Consiste em uma mistura de dois anticorpos monoclonais. A combinação de anticorpos tem como objetivo evitar o escape mutacional. Até agora, os ECTs dessas drogas fracassaram em mostrar resultados favoráveis em pacientes internados e/ou graves, porém quando administrados precocemente, parecem ter alguma eficácia. Um estudo

demonstrou significativa redução da carga viral quando o Bamlanivimab foi administrado conjuntamente com o Etesevimab inicialmente nos primeiros 10 dias de sintomas de doença, porém precisa de estudos mais robustos e complementares. Nossa recomendação é que essa droga não tem indicação para uso tardio, hospitalar, porém tem potencial para uso inicial, em pacientes de alto risco, com potencial de piora clínica, devendo ser prescrita de acordo com o caso clínico e respeitando a autonomia médica. Quando houver a indicação, deverá ser prescrita a combinação de Bamlanivimab 700 mg +Etesevimab 1.400 mg, de acordo com as recomendações do FDA americano, seguindo o ECT BLAZE-1 (Chen P et al, NEJM).

Referências:

- 1** ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, et al. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with COVID-19. *N Eng J Med*, December 22, 2020.
- 2** Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med*, December 18, 2020.
- 3** Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(7):632–644. doi:10.1001/jama.2021.0202
- 4** Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends Immunol*. 2020;41(5):355-359.
- 5** Wang Y, Zhang L, Sang L, et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5235-5244.

- 6 Ju B, Zhang Q, Ge J, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*. 2020;584(7819):115-119.
- 7 Wang C, Li W, Drabek D, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020;11(1):2251.
- 8 Cao Y, Su B, Guo X, et al. Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells. *Cell*. 2020;182(1):73-84 e16.
- 9 Zost SJ, Gilchuk P, Chen RE, et al. Rapid isolation and profiling of a diverse panel of human monoclonal antibodies targeting the SARS-CoV-2 spike protein. *Nat Med*. 2020;26(9):1422-1427.
- 10 Hansen J, Baum A, Pascal KE, et al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science*. 2020;369(6506):1010-1014.
- 11 Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020.

e) Lopinavir/Ritonavir:

Fármaco antiviral, inibidor de protease, usado no início da pandemia como tentativa de ataque à replicação viral, está proscrito para uso da COVID-19, todos os estudos grandes e representativos demonstraram a ineficácia dessa terapêutica. Recomendamos o não uso dessa terapêutica, respeitada a autonomia médica.

Referências:

- 1 Marzolini C, Stader F, Stoeckle M, et al. Effect of systemic inflammatory response to SARS-CoV-2 on lopinavir and hydroxychloroquine plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(9).
- 2 Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. Pharmacokinetics of lopinavir and ritonavir in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Intern Med.* 2020.
- 3 Group RC. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020.
- 4 WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med.* 2020.
- 5 Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-1799.
- 6 Chen J, Xia L, Liu L, et al. Antiviral activity and safety of darunavir/cobicistat for the treatment of COVID-19. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(7):ofaa241.
- 7 Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, Phase 2 trial. *Lancet.* 2020;395(10238):1695-1704.

III – Mensagem Final

É importante observar que os esforços de pesquisa continuam, tanto nacionalmente quanto internacionalmente, com novos resultados sendo publicados a cada semana. Tais achados adicionais devem ser periodicamente somados ao corpus do presente documento para se ter uma visão continuamente atualizada. Esses achados foram um conjunto de evidências científicas, que vão desde a mais pobre e fraca (opinião de experts e de sociedades médicas ou científicas) até a mais rica e forte (ECR duplo cego multicêntrico, Revisão Sistemática da Literatura com ECR). Essa miríade de forças de graus de recomendação e de níveis de evidências formam uma pirâmide, conhecida como pirâmide de evidências de Oxford, onde se estratificam cada uma delas. Todas são evidências científicas, não havendo o monopólio da ciência por apenas um tipo de evidência ou um tipo de estudo.

Vale ressaltar que, no atual estado da arte da abordagem inicial do doente com COVID-19, o arcabouço de evidências em prol da existência de substanciais benefícios de se iniciar o tratamento em até cinco dias após o início dos sintomas é muito mais abundante e de melhor qualidade do que essa ou aquela que indica efeitos nulos e/ou prejudiciais, não sendo possível anular todas as evidências favoráveis apenas com um ou outro estudo, devendo haver a análise ponderada de todas as evidências científicas levantadas desde o início da pandemia do novo coronavírus para ocorrer mudanças nas conclusões ora apresentadas.

IV - Participação e Declaração de Conflito de Interesses:

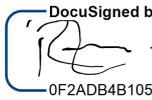
Ricardo Ariel Zimmerman, Bruno Campello de Souza, Rute Alves Pereira e Costa e Francisco Eduardo Cardoso Alves declaram não ter conflito de interesses sobre a

matéria desta nota técnica e não terem recebido, sob nenhum título, qualquer vantagem ou remuneração por parte do Ministério Público Federal, bem como de nenhum fabricante dos fármacos citados nesta Nota Técnica.

- Organização da Parte Clínica, Diagnóstica e Terapêutica e Análise Técnica de Estudos – Ricardo Ariel Zimmerman e Francisco Eduardo Cardoso Alves.
- Organização da Parte Bioestatística, Técnica Laboratorial, Análise Técnica de Desenhos de Estudos Científicos e Hierarquia de Evidências – Bruno Campello de Souza e Rute Alves Pereira e Costa.

São Paulo, Campinas, Recife e Porto Alegre – Fevereiro de 2021.

SUBSCREVEM ESTA NOTA TÉCNICA

DocuSigned by:

0F2ADB4B10544F0...

Ricardo Ariel Zimmerman

DocuSigned by:

8E479BEBE11246D...

Rute Alves Pereira e Costa

DocuSigned by:

0BD11EA217F7484...

Bruno Campello de Souza

DocuSigned by:

2A6E1FC3CEEB450...

Francisco Eduardo Cardoso Alves

- III -

Open letter to authors of COVID-19 trials, medical journals and scientific community, intitulada: Concerns regarding the misinterpretation of statistical hypothesis testing in clinical trials for COVID-19.

Open letter to authors of COVID-19 trials, medical journals and scientific community

Concerns regarding the misinterpretation of statistical hypothesis testing in clinical trials for COVID-19

This letter is an expression of concern that a significant part of the medical community, and specifically some articles in important medical journals, are misinterpreting the statistical results in randomized clinical trials conducted so far to answer the question regarding the effectiveness of hydroxychloroquine in the early treatment of COVID-19. Although there is evidence that hydroxychloroquine is not effective in severe hospitalized patients,¹ its use in the early stages of the disease is still under debate.

Recently, three important medical journals have published influential papers about the early use of hydroxychloroquine to COVID-19^{2,3,4}. Their design limitations aside, they are randomized clinical trials, which are the gold standard in medical research. These three papers have had a substantial impact in the media, on public policies and within the scientific community.

These three papers nevertheless share at least one common mistake: the conclusions they draw from their data are wrong. All three papers lead, explicitly^{2,4} or implicitly³, to the conclusion that early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine is not effective. In saying that the conclusions are wrong we are not affirming that hydroxychloroquine is effective. This is a subtle but important distinction.⁵

The null hypothesis in these articles is defined as H_0 : treatment effect = control effect. In any classical statistical test, the null hypothesis can never be accepted, it can only be not rejected. This is a well known issue.⁶

Randomized trials are widely used in medical science. All these three studies applied a statistical hypothesis test to analyze their results and draw their conclusions. They had similar results: all treatment effects measured in the studies showed positive results, with treatment groups displaying better outcomes than control groups in each variable measured but with non-statistically significant differences at 95%^{2,4} or 90%³ confidence levels.

The formal conclusion for these hypothesis tests should be that there is not enough evidence, for the sample and test adopted, to reject the null hypothesis that treatment effect size equals control effect size for the chosen confidence level. A more appropriate interpretation of the formal conclusion in these studies would be that there is evidence that treatment effect is positive but this evidence is statistically inconclusive in the sense that it is not possible to conclude, at 95%^{2,4} (90%)³ confidence level, that the effect could not be attributed to randomness.

In other words, their results bring evidence that early treatment is effective. The confusion happens because evidence is measured by statistical effects, not by p-values, which measure the uncertainty of this evidence.⁵ Large p-values are related to increased uncertainty in the evidence obtained. They can be large for two reasons: one, the treatment is not really effective and the evidence found were due to randomness; two, the sample size was not big enough to measure an actual treatment effect precisely.

Hence, initially at least, if the p-value is not small enough it is not possible to attribute this fact to the treatment effect, since the treatment can be effective and the large p-value could be attributed to a small sample size, a limitation of the study not of the treatment. Recently, Nature published an editorial to bring attention to the fact that COVID-19 trials sample sizes were too small.⁷

That all three hydroxychloroquine (HC) studies showed positive but inconclusive results suggests they might be underpowered. For example, the largest study aimed at a prior relative effect of 50% to define its sample size.² Although this may not be high when compared to treatments for some other diseases, this seems very ambitious in the COVID-19 context, as shown by the dexamethasone relative effect of 10.8% displayed in table 1 below. The primary intention of this letter, however, is to call attention to the misinterpretation of the hypothesis test

results, not to perform a full analysis of their statistical powers. Therefore, we choose to show in table 1 a plain comparison of a part of their results with those of the celebrated Recovery randomized trial on dexamethasone (DX) for COVID-19.⁸ Note that the p-values displayed below for hypothetically larger samples are not formal estimates. The intention of the following comparison is mostly to emphasize that p-values cannot be directly compared without taking into consideration the effect sizes they are measuring and the sample sizes used.⁹ We use the dexamethasone paper as a benchmark because the medical and scientific communities largely agree with its importance for COVID-19.

Table 1

Column 1	Column 2	Column 3	Column 4	Column 5	Column 6	Column 7
Article	Reduction in absolute effect	Reduction in relative effect	Sample size (N)	Original P-value (for Fisher exact test)	P-value for N=6425	P-value for N=821
Recovery ⁸ (DX)	2.8%	10.8%	6425	0.016	0.016	0.439
Boulware ² (HC)	2.4%	16.9%	821	0.351	0.004	0.351
Skipper ³ (HC)	6.0%	19.8%	395	0.214	< 0.0001	0.060
Mitja ⁴ (HC)	1.1%	16.0%	293	0.814	0.067	0.480

Columns 2 and 3 show the reduction in absolute and relative effect, respectively, for treatment groups in comparison to control groups. We display the effect for Recovery’s dexamethasone study on the percentage of deaths in hospitalized patients. For Boulware’s study the effect is shown in terms of the percentage of symptomatic outcomes in exposed participants. For Skipper’s study we show the effect on the percentage of exposed participants with ongoing symptoms after 14 days. For Mitja’s⁴ study the effect is in terms of the percentage of hospitalized outcomes during a period of 28 days in patients with initially mild symptoms.

All four papers show mean improvements in their respective outcomes, but these variables are distinct from each other and thus columns 2 and 3 are not directly comparable. On the other hand, columns 6 and 7 are comparable. Column 5 shows the original p-values of the studies for the respective sample sizes. Note that the only statistically significant result, at 95% level, is obtained for dexamethasone (line 1). However, note also that the sample size N=6425 in this study is considerably larger than sample sizes in all three hydroxychloroquine studies: 821, 423, 293.

To illustrate how much the sample sizes may influence the original p-values obtained, we calculate in columns 6 and 7 the hypothetical p-values we would have obtained for the same absolute and relative effects in each study, keeping the same proportions obtained in each study for both control and treatment groups, but equalizing the sample sizes to the same size of the two larger studies. If all studies had sample size N=6425, column 6 shows that in the Boulware² and Skipper³ papers the hydroxychloroquine treatment would possibly have a more significant p-value than the dexamethasone study, though we emphasize that these p-values are merely illustrative and cannot be considered as estimates.

Conversely, with sample sizes of 821, 395 and 293 patients the dexamethasone effect size would be non significant and have p-values equal to 0.439, 0.621 and 0.667 respectively. Its proportional p-value would be less than 0.05 only for a sample larger than 4228. In these cases, the p-values can be considered as formal estimates. Hence, if the Recovery trial had the same sample size of the largest early treatment hydroxychloroquine trial there would be a high probability that the null hypothesis would have not been rejected and that dexamethasone would thus not be recommended to COVID-19 patients. These last examples show how much the p-value can be affected by the sample size and that interpretations based only on p-values may lead to improper conclusions.

These comparisons bring some light to the discussion whether the lack of statistical significance in early treatment hydroxychloroquine trials were due to treatment effects or to small sample sizes. It becomes clear that it is not possible to affirm that early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine is not effective as the conclusions state. On the contrary, the evidence from all these three randomized trials points to treatment effectiveness. If on one hand uncertainty may create false positive effects, on the other hand it may also mask

positive effects even greater than the positive effects that have been measured so far. Hence, we emphasize that larger studies are still necessary to decrease uncertainty and confirm these positive evidences.

Due to the importance of clinical trials in COVID-19 public decision making, we believe it is fundamental that these three studies correct their conclusions and publicize these corrections. In a pandemic the urgency of publication is justified and more errors might appear. Nevertheless, best scientific practices, including proper data interpretation, must not be laid aside. As the American Statistical Association statement affirms “*reduce data analysis or scientific inference to mechanical “bright-line” rules (such as “ $p < 0.05$ ”) for justifying scientific claims or conclusions can lead to erroneous beliefs and poor decision making*”.⁹

This open letter is signed by statisticians, medical researchers, clinicians and other quantitative researchers. The full list of signatories and affiliations can be found below.

Articles’ conclusions

Here we copy the conclusions of the three hydroxychloroquine articles discussed in the text above.

Boulware et al.²

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638>

Main conclusion (in abstract): “hydroxychloroquine did not prevent illness compatible with Covid-19 or confirmed infection when used as postexposure prophylaxis within 4 days after exposure.”

Discussion: “In this trial, high doses of hydroxychloroquine did not prevent illness compatible with Covid-19 when initiated within 4 days after a high-risk or moderate-risk exposure”

Skipper et al.³

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

Main conclusion (in abstract): “Hydroxychloroquine did not substantially reduce symptom severity in outpatients with early, mild COVID-19.”

“This builds on other randomized trial data on hydroxychloroquine, which have not shown any benefit for postexposure prophylaxis.”

Mitjà et al.⁴

<https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa1009/5872589>

Main conclusion (in abstract): “In patients with mild Covid-19, no benefit was observed with HCQ beyond the usual care.”

Discussion: “The results of this randomized controlled trial convincingly rule out any meaningful virological or clinical benefit of HCQ in outpatients with mild Covid-19.”

References

1. Horby et al., Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852>
2. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med (2020). Doi: [10.1056/NEJMoa2016638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638)
3. Skipper, C. et al., Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. Annals of Internal Medicine. <https://doi.org/10.7326/M20-4207>
4. Mitjà, O. et al., Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. Clinical Infectious Diseases, ciaa1009, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1009>
5. Makin, T. and Orban de Xivry, J. Science Forum: Ten common statistical mistakes to watch out for when writing or reviewing a manuscript: Over-interpreting non-significant results. eLife 2019;8:e48175 DOI: [10.7554/eLife.48175](https://doi.org/10.7554/eLife.48175)
6. Amrhein, V., Greenland, S. and McShane, B. Scientists rise up against statistical significance. Nature 567, 305-307 (2019). DOI: [10.1038/d41586-019-00857-9](https://doi.org/10.1038/d41586-019-00857-9)
7. Editorial, Coronavirus drugs trials must get bigger and more collaborative. Nature 581, 120 (2020) Doi: [10.1038/d41586-020-01391-9](https://doi.org/10.1038/d41586-020-01391-9)
8. The RECOVERY Collaborative Group, Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – Preliminary Report. N Engl J Med (2020). DOI: [10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436)
9. Ronald L. Wasserstein & Nicole A. Lazar (2016) The ASA Statement on *p*-Values: Context, Process, and Purpose, The American Statistician, 70:2, 129-133, DOI: [10.1080/00031305.2016.1154108](https://doi.org/10.1080/00031305.2016.1154108)

To endorse the letter send an email with your name, degree and affiliation to

letter.rct.statistics@gmail.com

List of Signatories

1. Marcio Watanabe, PhD Statistics Universidade de São Paulo (Department of Statistics/Universidade Federal Fluminense; Brazil)
2. Amber D. Bethea, PA-C MBA Health Care University of Miami (Department of Cardiology, Baylor Scott & White Heart and Vascular Hospital; USA)
3. Bernardo Borba Andrade, PhD Statistics University of Minnesota (Department of Statistics/Universidade de Brasília; Brazil)
4. Cláudia N. Paiva, PhD Biophysics Universidade Federal do Rio de Janeiro (Department of Microbiology/Universidade Federal do Rio de Janeiro; Brazil)
5. Cristiana Altino de Almeida, MD Universidade Federal de Pernambuco (Former President of the Brazilian Society of Nuclear Medicine; Brazil)
6. Daniel Victor Tausk, PhD Mathematics Universidade de São Paulo (Department of Mathematics/Universidade de São Paulo; Brazil)
7. Dina Goldin, PhD Computer Science Brown University (School of Engineering/University of Connecticut; USA)
8. Edmund Fordham, PhD Physics Cambridge University (independent Consultant in Physics and Energy technologies, formerly Scientific Advisor to Schlumberger Ltd; United Kingdom)
9. Edson de Faria, PhD Mathematics CUNY (Full Professor of Mathematics, Universidade de São Paulo; Brazil)
10. Eliana Benedictis, MD Universidade de São Paulo (former Pharmaceutical Industry Clinical Research Director; Brazil)
11. Flavio Abdenur, PhD Mathematics IMPA (private sector; Brazil)
12. Francisco Cardoso, MD Universidade Federal do Rio de Janeiro (Infectologist at Hospital Emilio Ribas, São Paulo; Brazil)
13. George von Borries, PhD Statistics Kansas State University (Department of Statistics, Universidade de Brasília; Brazil)
14. Gustavo L Carvalho, MD MBA PhD Medicine Universidade Federal de Pernambuco (Associate Professor of Surgery, Universidade de Pernambuco; Brazil)
15. John E. McKinnon, MD MSc (Co-Director of the Translational & Clinical Research Center, Clinical Associate Professor, Division of Infectious Diseases, Wayne State University; USA)
16. José Guilherme de Lara Resende, PhD Economics University of Chicago (Department of Economics/Universidade de Brasília; Brazil)
17. José Tavares-Neto MD PhD Clinical Medicine Universidade de São Paulo (Full Professor of Infectious Diseases/Universidade Federal da Bahia; Brazil)
18. Juan M. Luco, PhD Biochemistry Universidad Nacional de San Luis (Department of Chemistry, Universidad Nacional de San Luis; Argentina)
19. Laécio Leitão Batista, MD PhD Medicine, Universidade Federal Pernambuco (Department of Radiology, UNINASSAU; Brazil)
20. Leila Schneps, Ph.D. Mathematics (Jussieu Mathematics Institute, Sorbonne University; France)
21. Leonardo Pezza, PhD Chemistry Unesp (Department of Biochemistry and Organic Chemistry/ Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; Brazil)
22. Lorenzo Ridolfi, PhD Computer Science PUC-Rio (partner Etho Solutions in Data Science; Brazil)
23. Luiz Ayrton Santos Junior, MD PhD Universidade Federal de Pernambuco (President of Brazilian Society of Bioethics - PI. Coordinator of Postgraduate Course of Women Health, Federal University of Piauí; Brazil)

24. Márcio Telles, PhD Mathematics PUC-Rio (Department of Mathematics, UERJ; Brazil)
25. Marcos N. Eberlin, PhD Chemistry Universidade Estadual de Campinas (Department of Chemistry, Mackenzie Presbyterian University; Brazil)
26. Marcus Sabry Azar Batista, MD PhD Internal Medicine Universidade Federal de São Paulo (Professor of Medicine/Universidade Federal do Piauí; Brazil)
27. Marcus Zervos, MD (Division Head, Infectious Diseases, Professor of Medicine, and Assistant Dean of Global Affairs, Wayne State University School of Medicine; USA)
28. Marina Bucar Barjud, MD PhD Internal Medicine University of Zaragoza (University of San Pablo CEU; Spain)
29. Mostapha Benhenda, PhD Mathematics Université Paris 13 (Data scientist/Melwy and COVIND Covid-19 clinical data consortium; Switzerland)
30. Nise H. Yamaguchi MD, Ph.D. Clinical Oncology and Tumor Immunology University of São Paulo (Hospital Israelita Albert Einstein/ Instituto Avanços em Medicina/ Instituto Nise Yamaguchi)
31. Norman E Lopor, MD FACC FAHA FSCAI Johns Hopkins University (Past President, California Chapter, American College of Cardiology; Professor of Medicine/University of California Los Angeles; USA)
32. Paolo Zanotto, PhD Virology Oxford University (Department of Microbiology/Universidade de São Paulo; Brazil)
33. Pedro L. O. Volpe, PhD Chemistry Unicamp (Department of Physical Chemistry/Universidade Estadual de Campinas; Brazil)
34. Peter A. McCullough, MD MPH University of Michigan, (Professor of Medicine/Texas A&M University and Vice Chief of Medicine/Baylor Heart and Vascular Institute; USA)
35. Rodrigo De Losso, PhD University of Chicago (Full Professor of Economics/Universidade de São Paulo; Brazil)
36. Rodrigo Pereira, PhD Electrical Engineering Universidade Federal do Rio de Janeiro (Data Analyst; Former CERN Researcher; Switzerland)
37. Rudnei Dias da Cunha, PhD Computer Science Kent University (Full Professor of the Institute of Mathematics and Statistics/Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Brazil)
38. Sabas Carlos Vieira, MD PhD Medicine Universidade Estadual de Campinas (Oncocenter; Brazil)
39. Sang C. Cha, MD PhD Medicine Universidade de São Paulo (former President of Brazilian Medical Ultrasound Society; Brazil)
40. Simone Gold, MD Chicago Medical School (FABEM Fellow American Board of Emergency Medicine; USA)
41. Steven Hatfill, MD MSc University of Capetown (Adjunct Assistant Professor of Clinical Research, George Washington University; USA)
42. Vijay Gupta, MA Economics, Econometrics & Machine Learning Consultant (former World Bank, USAID, Tech Mahindra, Blackstone Group Technologies, E&Y India, BearingPoint USA; India)

- IV-

Nota Técnica, intitulada: Sobre o uso da hidroxicloroquina para o tratamento de covid-19: o que dizem os estudos randomizados?

Sobre o uso da hidroxiclороquina para o tratamento de covid-19: o que dizem os estudos randomizados?

A eficácia da hidroxiclороquina para o tratamento de covid-19 é um tema extremamente polêmico, com seus opositores dizendo que não há qualquer evidência de sua eficácia ou até mesmo que sua ineficácia foi comprovada e que há evidências de malefício, enquanto que alguns de seus defensores sustentam que a droga é extremamente eficaz. Neste texto pretendo fazer uma apresentação resumida do que dizem as evidências advindas de estudos clínicos randomizados. O texto é escrito para pessoas que tem um domínio mínimo do linguajar normalmente utilizado em pesquisa clínica. Conceitos de estatística relevantes são explicados de forma breve e questões um pouco mais técnicas são deixadas para notas de rodapé.

1. É verdade que uma metanálise de estudos randomizados mostrou que a hidroxiclороquina aumenta a mortalidade de pacientes de covid?

Em abril de 2021 foi publicada uma metanálise [1] na revista Nature Communications que avalia através de resultados de estudos randomizados o efeito do tratamento com hidroxiclороquina sobre a mortalidade de pacientes de covid-19. Essa metanálise concluiu que a hidroxiclороquina está associada a um aumento de mortalidade de 11%, com significância estatística¹. Para quem não acompanha as discussões sobre o tema, um resultado desses vai soar como algo definitivo que encerra a discussão.

No entanto, a situação está longe de ser tão simples. Os proponentes do uso da hidroxiclороquina para o tratamento de covid-19 defendem que ela seja usada nos primeiros dias de sintomas com o objetivo de reduzir a probabilidade de que o paciente evolua para a fase inflamatória da doença e precise ser hospitalizado. Como o próprio abstract da metanálise [1] diz

¹ Mais precisamente, foi estimado um *odds-ratio* de 1.11, ou seja, um aumento de 11% nas *odds* de morte para quem usou hidroxiclороquina. O intervalo de confiança de 95% é [1.02,1.20] com p-valor=0.02. Recordamos que as *odds* de um evento não são a mesma coisa que a probabilidade desse evento ocorrer, mas sim o quociente da probabilidade desse evento ocorrer pela probabilidade de ele não ocorrer.

“Findings have unclear generalizability to outpatients, children, pregnant women, and people with comorbidities”. O assunto que está em debate, o tratamento de pacientes ambulatoriais (*outpatients*) não está, portanto, coberto pelas conclusões da metanálise [1].

Falar em “unclear generalizability” – possibilidade de generalização incerta – para o tratamento de pacientes ambulatoriais dos resultados de [1] é na verdade um grande eufemismo, já que o peso total dos estudos com pacientes ambulatoriais na metanálise é de apenas 0.2%. Observo que é inevitável que esse peso seja tão baixo numa metanálise de mortalidade em que se combinam estudos randomizados envolvendo pacientes hospitalizados e ambulatoriais, já que nos estudos randomizados com pacientes ambulatoriais o número total de mortes é muito pequeno.

Os dois estudos que entraram com maior peso na metanálise [1] são o RECOVERY Trial [2] e o Solidarity Trial [3], com pesos de 73.7% e 15.2%, respectivamente. Os pesos numa metanálise são calculados de modo que os estudos com estimativas mais precisas dos efeitos (tipicamente, estudos de amostra maior) contribuam mais para a estimativa final de efeito, levando a uma minimização da margem de erro para tal estimativa².

Os estudos RECOVERY e Solidarity, que recebem juntos um peso total de 88.9% na metanálise [1], recrutaram pacientes hospitalizados em fase adiantada da doença. De fato, a mortalidade foi de 25.7% no estudo RECOVERY e de 10.1% no estudo Solidarity. Além do mais, doses razoavelmente altas de hidroxicloroquina foram usadas nesses estudos (veja [4] para uma comparação de doses de vários estudos). Assim, embora a forma de calcular os pesos tenha sido perfeitamente padrão e correta, sua consequência prática é que essa metanálise nos informa principalmente sobre os efeitos sobre a mortalidade do uso de doses razoavelmente altas de hidroxicloroquina em pacientes em estágio adiantado de covid-19.

Observo que o mero fato de uma droga não trazer benefício quando usada em pacientes de covid-19 hospitalizados não exclui a sua utilidade no início dos sintomas. Por exemplo, a Merck Sharp & Dohme, que está estudando o uso do molnupiravir para o tratamento de covid-19, declara que não há sinais de benefício da droga em pacientes hospitalizados e passou a estudar

² Um método muito usado é a atribuição de pesos proporcionais ao inverso da variância. Tais pesos minimizam a variância de uma média ponderada de variáveis aleatórias independentes.

o seu uso na fase inicial da doença, dizendo que o benefício parece ser maior quando a droga é usada nos primeiros cinco dias de sintomas [5].

2. Tratamento na fase inicial e profilaxia: resumo das conclusões dos estudos randomizados

No restante do texto discutirei as consequências dos resultados dos estudos randomizados em que a hidroxicloroquina é usada para a profilaxia de covid-19 ou para o tratamento de covid-19 em pacientes ambulatoriais. Eu poderia ter escolhido um critério diferente para definir precisamente quais estudos deveriam ser incluídos para avaliar a eficácia do uso da hidroxicloroquina na fase inicial da doença, por exemplo, eu poderia ter escolhido um critério baseado no número de dias entre o início dos sintomas e o tratamento. No entanto, a data de início de sintomas é normalmente reportada pelo próprio paciente e é sujeita a grande imprecisão, dado que alguns sintomas iniciais leves às vezes não chamam a atenção. Além do mais, alguns pacientes podem ter uma tendência a progredir para a fase inflamatória mais depressa do que outros e estes estariam incluídos entre pacientes hospitalares com poucos dias de sintomas. Dessa forma, acredito que a identificação de “tratamento na fase inicial” com “tratamento ambulatorial” é a melhor escolha, embora também não seja ideal, já que critérios de hospitalização podem ser variáveis e alguns pacientes com muitos dias de sintomas e já parcialmente inflamados podem ainda não estar hospitalizados.

Encontrei 15 estudos randomizados que usam hidroxicloroquina para a profilaxia (pré-exposição ou pós-exposição) ou para o tratamento ambulatorial de covid-19 e que possuem um grupo de controle que recebe apenas o tratamento padrão. A lista de estudos aparece na Tabela 1 abaixo.

Faço aqui um resumo das conclusões que serão apresentadas em mais detalhes nas seções a seguir: há considerável evidência de que a hidroxicloroquina traz algum benefício clínico quando usada como profilaxia ou para tratamento no início dos sintomas, mas os estudos randomizados não permitem uma estimativa precisa dos benefícios, que parecem ser modestos. A evidência mais forte é para a profilaxia (na prevenção de covid sintomática) e também há evidência considerável de que ela reduz um pouco a severidade dos sintomas, embora não o tempo até resolução completa dos sintomas. Não parece haver benefício para desfechos virais, mas essa conclusão é questionável pelas limitações dos

métodos utilizados. A adição de azitromicina não parece ajudar, nem para desfechos virais nem para desfechos clínicos. As evidências diretas de que a droga é capaz de prevenir hospitalização e morte são muito fracas devido ao fato que a proporção de pacientes que têm esse desfecho nos estudos de tratamento ambulatorial e profilaxia é muito pequena e a amostra de pacientes não é grande o suficiente para estimar bem a eficácia nem mesmo quando combinamos os dados de todos os estudos.

Dada a existência agora de alternativas melhores para o tratamento básico de covid-19 no início dos sintomas (como a ivermectina, para a qual há uma metanálise [21] de excelente qualidade técnica de estudos randomizados mostrando substancial redução de mortalidade), as aplicações da hidroxicloroquina nesse momento parecem bastante limitadas.

Estudo	tipo	cegamento
Abella et al. [6]	profilaxia pré-exposição	Duplo
Barnabas et al. [7]	profilaxia pós-exposição	Duplo
Boulware et al. [8]	profilaxia pós-exposição	Duplo
Mitjà et al. [9]	profilaxia pós-exposição	Nenhum
Rajasingham et al. [10]	profilaxia pré-exposição	Duplo
Rojas-Serrano et al. [11]	profilaxia pré-exposição	Duplo
Seet et al. [12]	profilaxia pré-exposição	Nenhum
Syed et al. [13]	profilaxia pré-exposição	Simples
Byakika-Kibwika et al. [14]	tratamento	Nenhum
Johnston et al. [15]	tratamento	Duplo
Mitjà et al. [16]	tratamento	Nenhum
Omrani et al. [17]	tratamento	Duplo
Reis et al. [18]	tratamento	Duplo
Schwartz et al. [19]	tratamento	Duplo
Skipper et al. [20]	tratamento	Duplo

Tabela 1 – Estudos randomizados em que a hidroxicloroquina é usada para a profilaxia ou para o tratamento ambulatorial de covid-19.

O estudo Seet et al. [12] que aparece na Tabela 1 acima foi excluído das minhas análises devido a um risco de viés muito grande causado pelo método de randomização. Trata-se de um estudo de profilaxia pré-exposição que encontrou um efeito bastante positivo com significância estatística³. O estudo foi realizado entre os moradores de um complexo de dormitórios (contendo cinco edifícios residenciais, cada um com nove andares) e todos os moradores de um mesmo andar eram colocados no

³ Uma redução de 29.8% de positividade de PCR na comparação com o grupo controle que recebia vitamina C, com p-valor = 0.011.

mesmo braço do estudo. Como os moradores de um mesmo andar podem ter uma propensão maior a interagir entre si, esse método de randomização faz com que um paciente de um braço tenha uma probabilidade maior de se expor ao vírus caso outro paciente do mesmo braço tenha se exposto.

3. Um curso relâmpago de estatística

Antes de iniciar uma apresentação mais detalhada dos resultados dos estudos propriamente ditos, farei uma apresentação breve de alguns conceitos básicos de estatística necessários para a compreensão da exposição.

Um estudo clínico visa estimar a magnitude do efeito de uma determinada intervenção (digamos, o uso de uma determinada dose de uma dada droga) para determinado desfecho (digamos, mortalidade) numa determinada população (digamos, pacientes num determinado estágio de uma dada doença). É importante ter em mente aqui a distinção entre o *efeito real* (desconhecido, que gostaríamos de estimar) e o *efeito observado ou estimado* a partir dos dados do estudo. A situação aqui é similar àquela que ocorre quando realizamos pesquisas eleitorais: há uma proporção real de eleitores na população que pretende votar num determinado candidato (desconhecida antes da eleição) e uma proporção observada ou estimada por uma pesquisa eleitoral. Nessa analogia a pesquisa eleitoral corresponde ao estudo clínico, a proporção real de eleitores na população que pretende votar no candidato corresponde ao efeito real da droga e a proporção estimada pela pesquisa eleitoral corresponde ao efeito estimado pelo estudo clínico.

O efeito estimado é tipicamente apresentado juntamente com uma margem de erro, expressa na imensa maioria das vezes através de um *intervalo de confiança* de 95%. Observo que não há nada de particularmente especial sobre esse valor 95%, trata-se de uma mera convenção: podemos calcular intervalos de confiança de, digamos, 99% ou de 87%. O significado preciso de um intervalo de confiança é um pouco técnico⁴ e não tão simples de compreender de imediato.

⁴ Muita gente pensa que um intervalo de confiança de 95% para o efeito é um intervalo que possui 95% de probabilidade de conter o efeito real, mas isso não é correto. O intervalo com essa propriedade é o chamado *intervalo de credibilidade* de 95% e é tema da *estatística bayesiana*, pouco usada em pesquisa clínica. Um intervalo de confiança de 95% é um intervalo que foi construído por um método que possui a seguinte propriedade: se realizarmos muitos estudos e em todos eles construirmos um intervalo por esse

A apresentação de uma estimativa de efeito é muitas vezes também acompanhada de um *p*-valor que é uma medida de compatibilidade entre os dados observados no estudo e a hipótese de nulidade do efeito. Mais explicitamente, um *p*-valor muito alto significa que aqueles dados são bastante compatíveis com a hipótese de nulidade do efeito, enquanto que um *p*-valor muito baixo significa que aqueles dados são muito pouco compatíveis com tal hipótese.

Uma possível definição precisa de *p*-valor é a probabilidade de que um resultado como aquele ou mais extremo⁵ do que aquele que foi observado no estudo ocorra sob a hipótese de nulidade do efeito. Uma outra forma de compreender o significado de um *p*-valor é pensar em termos da probabilidade de se cometer um certo tipo de erro (chamado *erro de tipo I*) quando se usa o *p*-valor como critério de decisão. Mais explicitamente, um *p*-valor tem a seguinte propriedade: se optamos por rejeitar a hipótese de nulidade do efeito sempre que for obtido um *p*-valor menor ou igual a um certo valor de corte (o *nível de significância*), então a probabilidade de rejeitarmos por engano essa hipótese de nulidade não ultrapassa o valor de corte escolhido. Um valor muito utilizado para corte é 0.05 (ou 5%) e quando o *p*-valor é menor do que 0.05 fala-se frequentemente que o resultado tem “significância estatística”. No entanto, deve-se ter em mente que esse valor de corte é apenas uma convenção arbitrária.

Há uma série de confusões que estão majoritariamente difundidas entre pesquisadores que são usuários da estatística no que concerne o conceito de *p*-valor. Esse é um problema conhecido e já foi assunto de nota da American Statistical Association [22], de um artigo na revista Nature [23] e de diversos outros artigos e livros [24, Capítulo 28], [25], [26]. É um tanto surpreendente que confusões tão elementares sejam tão difundidas e

método, então em 95% deles o intervalo construído conterá o valor real do efeito. O intervalo de credibilidade, embora tenha a vantagem de ser mais simples de compreender, tem a desvantagem de requerer a especificação de uma distribuição de probabilidade à priori (que reflete os nossos conhecimentos anteriores ao estudo) para o efeito real.

⁵ A classificação dos possíveis resultados em termos de mais ou menos extremos depende da escolha de uma *estatística* (ou seja, um número real calculado a partir dos dados do estudo) que deve funcionar como uma medida de compatibilidade entre os dados e a hipótese de nulidade do efeito. Essa estatística pode levar em conta apenas a magnitude (em valor absoluto) da diferença dos resultados dos grupos tratado e controle, ignorando a direção observada do efeito. Nesse caso, obtemos o que se chama de um *p*-valor *bicaudal*. Alternativamente, a estatística pode levar em conta a magnitude e também a direção do efeito, caso em que obtemos o que se chama de um *p*-valor *unicaudal*. Neste texto, seguindo a convenção padrão dos artigos médicos, os *p*-valores apresentados serão sempre bicaudais, a menos de menção explícita em contrário.

venham causando problemas há tanto tempo, mas é exatamente esse o caso. No contexto específico de estudos com hidroxicloroquina, uma carta pública [27] foi escrita (da qual eu sou um dos signatários) alertando sobre o problema.

A confusão mais comum e mais problemática é a seguinte: muitos pesquisadores pensam que quando um determinado efeito é observado num estudo e o p-valor é alto, então esse resultado é uma evidência de que o efeito real é nulo. É comum ver autores escrevendo nas conclusões de seus artigos frases como “não foi encontrada diferença entre os grupos” quando na verdade foi encontrada uma diferença grande entre os grupos, mas o p-valor foi maior do que algum valor de corte arbitrário como 0.05.

É importante esclarecer completamente essa questão: se num estudo observamos um efeito de, digamos, 30%, então a hipótese mais compatível com essa observação é a de um efeito real de 30%, independentemente de qual seja o p-valor. Um p-valor muito alto nos diz que a hipótese de nulidade do efeito *também* é muito compatível com os dados observados e por isso a evidência de não nulidade do efeito é muito fraca nesse caso. No entanto, de forma alguma um p-valor muito alto é evidência de ausência de efeito ou mesmo ausência de qualquer evidência da existência de algum efeito. Listamos aqui mais alguns fatos que visam esclarecer outras confusões sobre o tema:

- (1) um efeito observado de, digamos, 30% junto com um p-valor muito baixo *não é* evidência forte de que temos um efeito real de 30%, mas apenas evidência muito forte de que o efeito real é não nulo. Para se obter informação sobre as magnitudes mínimas ou máximas do efeito real que são razoavelmente compatíveis com os dados observados deve-se olhar para um intervalo de confiança para o efeito e não para o p-valor. O p-valor apenas nos dá informação sobre a força das evidências da não nulidade do efeito real.
- (2) Um p-valor muito baixo *não é* evidência forte de que temos um efeito real grande, mas apenas uma evidência forte de que temos um efeito real diferente de zero. O efeito real pode ser muito pequeno e clinicamente insignificante e ainda assim veremos provavelmente um p-valor bem baixo se a amostra do estudo for muito grande.

(3) O p-valor *não* é a probabilidade de que o efeito real seja nulo⁶. Um p-valor de 0.2 *não significa* que temos uma probabilidade de 80% de que o efeito real seja não nulo.

Para concluir esse curso relâmpago de estatística, vou apresentar alguns conceitos básicos sobre metanálises. Recomendo o livro-texto [24] para quem quiser se aprofundar mais nesse tema.

Numa metanálise combina-se o resultado de vários estudos de modo a se obter informações mais precisas sobre os efeitos de determinadas intervenções do que aquelas fornecidas por cada estudo individualmente. No caso mais simples, imaginamos que temos diversos estudos bastante similares (homogêneos), todos estimando um mesmo efeito real. Cada estudo fornecerá, no entanto, um valor diferente de efeito estimado (e mais um intervalo de confiança). Fazendo uma média ponderada desses efeitos estimados em que se dá mais peso aos estudos com estimativas mais precisas do efeito real (isto é, aqueles com intervalo de confiança mais estreito), obtemos uma estimativa combinada do efeito real que é mais precisa do que aquela obtida em cada um dos estudos (no sentido de que o intervalo de confiança associado será o mais estreito de todos).

O que descrevi no parágrafo acima é normalmente chamado *modelo de efeitos fixos*, mas é pouco usado na prática porque raramente temos muitos estudos bastante homogêneos, com todos estimando o mesmo efeito real subjacente. O que acontece usualmente é que temos diversos estudos que estimam efeitos reais distintos, porém relacionados. Essa variabilidade vem do fato que normalmente são usadas doses e protocolos um pouco diferentes e populações também diferentes. A forma com que se lida com isso é através do que se chama um *modelo de efeitos aleatórios*. Nesse modelo faz-se uma idealização em que se imagina que os efeitos reais estimados pelos vários estudos são sorteados de uma “urna” contendo vários possíveis efeitos associados a várias possíveis doses, protocolos e populações diferentes. Os efeitos que moram nessa “urna” possuem uma média e um desvio padrão⁷ que são os parâmetros que gostaríamos de estimar (e para os quais gostaríamos de obter intervalos de confiança). Essa

⁶ É muito natural perguntar “qual é a probabilidade de que o efeito real seja não nulo?”, mas infelizmente esse tipo de pergunta não é assunto da estatística clássica. Respostas para esse tipo de pergunta são tema da estatística bayesiana e requerem a especificação de uma distribuição de probabilidade à priori para o efeito real.

⁷ Tipicamente se assume que a distribuição dos efeitos nessa “urna” seja normal.

média é um efeito médio das várias variantes da intervenção que estamos considerando e esse desvio padrão é uma medida de heterogeneidade entre os estudos.

Finalmente, há uma técnica de metanálise que dispensa completamente qualquer hipótese de similaridade entre os efeitos estimados pelos vários estudos. Trata-se da *combinação de p-valores*. Essa técnica é pouco usada pois não produz uma estimativa de efeito, mas é útil, por exemplo, se queremos avaliar quais são as evidências de que uma determinada droga tenha *algum* benefício. Com essa técnica, no entanto, ficamos no escuro sobre qual seja exatamente o benefício ou a sua magnitude. A combinação de p-valores serve para testar conjuntamente várias hipóteses que não precisam sequer versar sobre o mesmo tema. Um valor baixo para o p-valor combinado nos diz que muito provavelmente *alguma* das hipóteses que foi testada é falsa. Existem várias técnicas de combinações de p-valores, com algumas sendo mais vantajosas do que outras dependendo do caso [28].

4. Discussão mais detalhada dos resultados dos estudos randomizados

Passamos agora a uma análise dos principais desfechos avaliados pelos estudos randomizados de hidroxicloroquina para a profilaxia ou tratamento ambulatorial de covid.

4.1. Hospitalização ou morte

Dado que o objetivo do uso da hidroxicloroquina no início dos sintomas seria impedir o agravamento da doença e a progressão para hospitalização ou morte, o desfecho mais importante a ser avaliado é justamente esse. Infelizmente, os dados dos estudos randomizados dão pouca informação sobre isso. Os dados apontam na direção de um efeito positivo modesto, mas há considerável incerteza de que ele realmente existe.

Na Tabela 2 abaixo exibo os 14 estudos randomizados que foram incluídos na minha análise, indicando o número de pacientes hospitalizados, o número de pacientes mortos, o número de pacientes que foram hospitalizados ou que morreram e o número total de pacientes em cada braço do estudo (entre parênteses estão as porcentagens em relação ao

tamanho do braço). Foram excluídas⁸ hospitalizações e mortes que são claramente não relacionadas a covid-19.

Estudo	grupo tratado				grupo controle			
	hospitalizados	mortos	hospitalizados ou mortos	pacientes	hospitalizados	mortos	hospitalizados ou mortos	pacientes
Abella et al.	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	64	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	61
Barnabas et al.	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	407	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	422
Boulware et al.	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	414	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	407
Mitjà et al. (profilaxia)	11 (0.9%)	5 (0.4%)	14 (1.2%)	1197	11 (0.8%)	8 (0.6%)	16 (1.2%)	1300
Rajasingham et al.	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	989	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	494
Rojas-Serrano et al.	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	62	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	65
Syed et al.	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	154	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	46
Byakika-Kibwika et al.	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	55	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	50
Johnston et al.	5 (3.6%)	0 (0.0%)	5 (3.6%)	139	4 (5.0%)	0 (0.0%)	4 (5.0%)	80
Mitjà et al. (tratamento)	8 (5.9%)	0 (0.0%)	8 (5.9%)	136	11 (7.0%)	0 (0.0%)	11 (7.0%)	157
Omrani et al.	7 (2.3%)	0 (0.0%)	7 (2.3%)	304	4 (2.6%)	0 (0.0%)	4 (2.6%)	152
Reis et al.	8 (3.7%)	0 (0.0%)	8 (3.7%)	214	11 (4.8%)	1 (0.4%)	11 (4.8%)	227
Schwartz et al.	4 (3.6%)	0 (0.0%)	4 (3.6%)	111	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	37
Skipper et al.	4 (1.7%)	1 (0.4%)	5 (2.2%)	231	8 (3.4%)	1 (0.4%)	8 (3.4%)	234
total	50 (1.1%)	6 (0.1%)	54 (1.2%)	4477	52 (1.4%)	10 (0.3%)	57 (1.5%)	3732

Tabela 2 – Quantidades e proporções de pacientes hospitalizados e/ou mortos nos estudos randomizados.

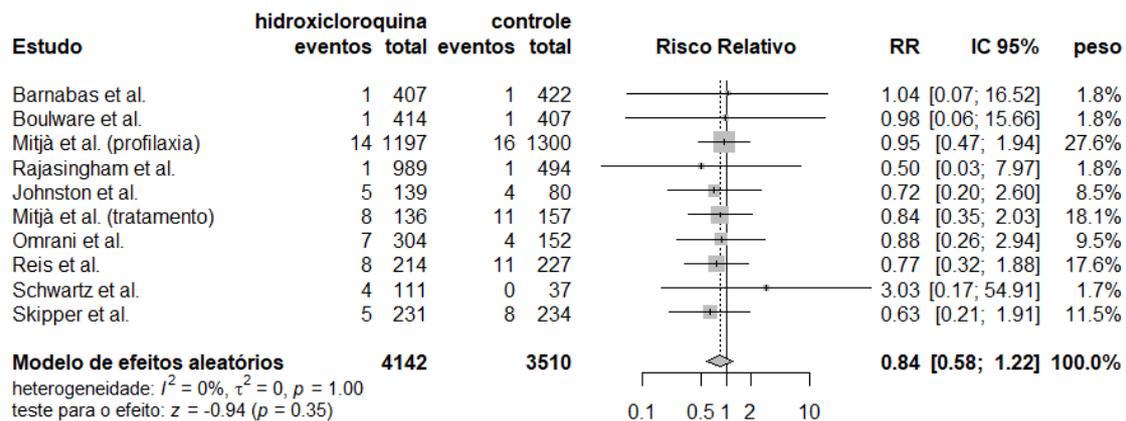
O total de eventos que são hospitalizações ou mortes são apresentados também no *forest plot* abaixo. Estudos com zero eventos em ambos os braços foram excluídos. Recordamos que o *risco relativo* estimado é o quociente⁹ entre a proporção de eventos no grupo tratado e a proporção de eventos no grupo controle e que 1 menos o risco relativo estimado é a eficácia estimada. Um risco relativo menor do que 1 favorece o tratamento e um risco relativo maior do que 1 favorece o controle.

No *forest plot* vemos o risco relativo em cada estudo juntamente com seu intervalo de confiança de 95%, o peso que o estudo recebeu na metanálise e na última linha o losango resumo com o risco relativo estimado (combinando todos os estudos) e respectivo intervalo de confiança. Usei um modelo de efeitos aleatórios¹⁰.

⁸ Uma hospitalização do grupo controle do estudo de profilaxia de Mitjà et al. (o estudo relata que foi um acidente de motocicleta) e duas hospitalizações do grupo controle de Skipper et al. (o estudo relata que não são relacionadas à covid).

⁹ Quando há zero eventos em um dos braços adicionamos 0.5 no total de eventos e no total de pacientes em ambos os braços (correção de continuidade de Haldane) para evitar a divisão por zero.

¹⁰ Estimador de DerSimonian e Laird para a variância inter estudos, ponderação dos estudos pelo inverso da variância. Alternativamente, usando o método de Mantel–Haenszel (como modelo de efeitos fixos, sem correção de continuidade) obtemos um risco relativo estimado de 0.85 (intervalo de confiança de 95% de 0.59 a 1.24) e p-valor igual a 0.41 para o teste de nulidade do efeito.



Como vemos acima, a heterogeneidade estimada é nula (com p-valor = 1 para o teste de nulidade da heterogeneidade), o risco relativo estimado foi 0.84 (com intervalo de confiança de 95% de 0.58 a 1.22) e o p-valor de 0.35 para o teste de nulidade do efeito. Temos então uma eficácia estimada de 16%, mas com grande incerteza e baixa evidência de que a eficácia real seja não nula.

Cabe aqui fazer uma ressalva sobre o estudo Schwartz et al. em que o grupo tratado se sai muito pior do que o controle (quatro hospitalizações entre 111 pacientes no grupo tratado versus zero hospitalizações entre 37 pacientes no grupo controle), destoando do resultado dos outros estudos. Segundo o artigo, dos quatro pacientes do grupo randomizado para hidroxicloroquina que foram hospitalizados, um nunca iniciou o tratamento¹¹ e dois descontinuaram o tratamento cedo. Vale também mencionar que o estudo incluiu pacientes com até 12 dias de sintomas.

Dado que a hospitalização ou morte é um evento de baixa frequência em estudos de tratamento ambulatorial, é difícil testar a eficácia de uma droga para prevenir a hospitalização ou morte, a não ser que a eficácia seja bastante alta (ou que os estudos incluam apenas pacientes de alto risco, de modo a aumentar a proporção de hospitalizados ou mortos). A título de ilustração, observo que se a taxa de hospitalização ou morte no grupo controle for de 5% e se estivermos testando uma droga cuja eficácia é de 30%, precisaríamos de um estudo com 2950 pacientes em cada braço para ter 80% de probabilidade de obter um p-valor¹² menor do que 0.05. Note

¹¹ Optamos aqui pela *intention to treat analysis* (mais conservadora) que inclui também pacientes que não concluíram o tratamento. O ideal seria excluir ao menos os pacientes que nunca iniciaram o tratamento, mas os dados disponíveis no artigo não permitem fazer essa análise. Na análise *per protocol* que só inclui pacientes que completaram o tratamento temos um hospitalizado entre 74 pacientes no grupo tratado e zero hospitalizados entre 31 pacientes no grupo controle (tabela no apêndice do artigo).

¹² Supondo que o teste exato de Fisher seja usado para comparar os grupos.

que a proporção de hospitalizados ou mortos no grupo controle nos estudos de pacientes ambulatoriais com hidroxiclороquina foi tipicamente inferior a 5%.

4.2. Combinação de hidroxiclороquina com azitromicina

A combinação da hidroxiclороquina com a azitromicina para o tratamento no início dos sintomas de covid é um protocolo proposto e utilizado por Didier Raoult e defendido por muitos médicos. Dois estudos randomizados incluídos na nossa lista, Omrani et al. e Johnston et al., possuem um braço tratado com hidroxiclороquina e azitromicina, além do braço tratado com hidroxiclороquina apenas e um braço de controle que não recebe nenhuma das duas drogas.

Em ambos os estudos o grupo tratado apenas com hidroxiclороquina se saiu melhor do que o grupo tratado com hidroxiclороquina e azitromicina no desfecho virológico primário (tempo até negativação do PCR). Em Johnston et al. o grupo tratado apenas com hidroxiclороquina se saiu melhor que o grupo tratado com hidroxiclороquina e azitromicina também nos desfechos clínicos (tempo até resolução de sintomas e progressão para hospitalização ou para infecção do trato respiratório inferior). Em Omrani et al. as diferenças nos resultados clínicos entre o grupo tratado com hidroxiclороquina e o grupo tratado com hidroxiclороquina e azitromicina são pequenas e não tem uma direção bem-definida.

Dessa forma, os dois estudos randomizados disponíveis não indicam que a adição da azitromicina ao tratamento com hidroxiclороquina traga qualquer benefício.

4.3. Desfechos virológicos

Os estudos Johnston et al., Omrani et al. e Byakika-Kibwika et al. avaliaram o tempo até a negativação do PCR. Em Johnston et al. os resultados favorecem o grupo tratado com hidroxiclороquina em relação ao controle com p -valor = 0.047 e favorecem também o grupo tratado com hidroxiclороquina e azitromicina em relação ao controle, mas com p -valor = 0.39. No entanto, em Omrani et al. os resultados favorecem o grupo controle (quando combinamos o grupo tratado com hidroxiclороquina com o grupo tratado com hidroxiclороquina e azitromicina) e também em Byakika-Kibwika et al. os resultados favorecem o grupo controle.

No estudo de tratamento de Mitjà et al., foi medida a carga viral em *swabs* nasais. A diferença entre os grupos é extremamente pequena, favorecendo ligeiramente o grupo controle no terceiro dia e ligeiramente o grupo tratado no sétimo dia.

Dois estudos de profilaxia, Abella et al. e Barnabas et al., avaliaram desfechos virais, já que usam como desfecho a positividade do PCR. O estudo Abella et al. é minúsculo e os resultados muito ligeiramente favorecem o grupo tratado. Já em Barnabas et al. os resultados favorecem o grupo controle.

Em vista das considerações acima, os estudos randomizados não sugerem que a hidroxiquina traga benefício para desfechos virais.

4.4. Severidade de sintomas

Apenas o estudo Skipper et al. avaliou a severidade dos sintomas. A avaliação foi feita pelos próprios pacientes usando uma escala de severidade de 0 a 10 para avaliar o seu quadro geral de sintomas (não sintomas individuais). Há uma confiabilidade razoável de ausência de viés, já que o estudo é duplo-cego.

O grupo tratado se saiu melhor do que o grupo controle em todos os dias em que os sintomas foram avaliados, embora as diferenças não sejam grandes. O artigo relata uma melhora relativa na severidade dos sintomas de 12% ao longo de 14 dias, com p -valor = 0.117. No entanto, os resultados são melhores e estatisticamente mais significativos quando olhamos para os pacientes que aderiram ao tratamento.

Nas Tabelas 2 e 3 do apêndice, vemos que dos 212 pacientes que contribuíram dados para o desfecho primário no grupo tratado, 203 responderam sobre aderência à medicação, 165 tomaram ao menos 75% dos comprimidos e 38 tomaram menos de 75% dos comprimidos; desses 38, temos que 22 pacientes nunca tomaram um único comprimido. Já dos 211 pacientes que contribuíram dados para o desfecho primário no grupo controle, 194 responderam sobre aderência à medicação, 169 tomaram ao menos 75% dos comprimidos e 25 tomaram menos de 75% dos comprimidos; desses 25, temos que 13 nunca tomaram um único comprimido.

O artigo não fornece dados para refazer as análises excluindo apenas os pacientes que nunca tomaram um único comprimido, mas uma boa aproximação pode ser obtida quando consideramos apenas pacientes que tomaram ao menos 75% dos comprimidos. Entre esses pacientes, o grupo tratado teve uma melhora relativa na severidade dos sintomas ao longo de 14 dias de 19.5% com p-valor = 0.022.

4.5. Tempo até resolução de sintomas

Os estudos Mitjà et al. (sobre tratamento), Omrani et al., Johnston et al., Reis et al., Byakika-Kibwika et al. e Schwartz et al. avaliaram o tempo até a resolução completa dos sintomas. As diferenças entre os grupos tratado e controle são sempre pequenas e não há uma direção bem-definida. Em Mitjà et al. os resultados favorecem o grupo tratado e em Johnston et al. os resultados favorecem o grupo tratado apenas com hidroxiclороquina, mas não o grupo tratado com hidroxiclороquina e azitromicina em relação ao controle. Em Schwartz et al. os resultados favorecem o controle e em Omrani et al., Reis et al. e Byakika-Kibwika et al. os resultados são ambíguos.

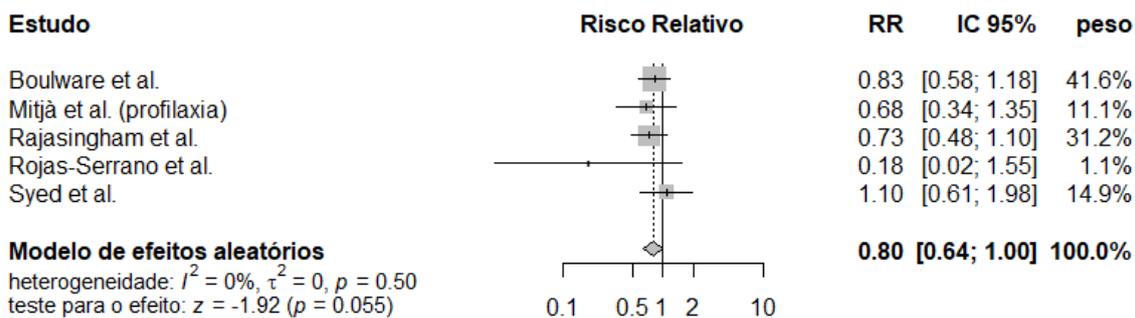
Dessa forma, os estudos randomizados não sugerem que a hidroxiclороquina reduza o tempo até a resolução completa dos sintomas.

4.6. Profilaxia (para prevenção de covid sintomática)

Um total de cinco estudos randomizados incluídos na minha análise avaliaram o efeito profilático da hidroxiclороquina para prevenir o desenvolvimento de covid sintomática: Boulware et al. e Mitjà et al. estudam a profilaxia pós-exposição (em que o paciente se expõe ao vírus e depois toma a medicação) e Rajasingham et al., Rojas-Serrano et al. e Syed et al. estudam a profilaxia pré-exposição (em que o paciente toma a medicação antes de se expor ao vírus). Observo que Abella et al. e Barnabas et al. também avaliam o uso de hidroxiclороquina para a profilaxia, mas o desfecho considerado é apenas virológico (positivação de PCR) e por isso não estão incluídos nesta análise.

Os principais resultados estão descritos no *forest plot* abaixo¹³.

¹³ Usamos as medidas de efeito escolhidas pelos autores (ou risco relativo ou *hazard ratio*, que é uma espécie de risco relativo que leva em conta os tempos em que os eventos ocorrem). O erro padrão para o log do risco relativo é calculado pela fórmula usual e o erro padrão para o log do *hazard ratio* é extraído dos intervalos de confiança fornecido pelos artigos. No caso de Mitjà et al. usamos o grupo que tinha PCR negativo no início do estudo e no caso de Syed et al. usamos apenas o braço que recebeu a dose mais alta



O valor estimado para a eficácia é de 20% (risco relativo de 0.80) e o p-valor para o teste de nulidade do efeito é de 0.055, ou seja, temos razoável evidência de que o efeito real não é nulo.

Devemos aqui fazer algumas observações importantes sobre os dois estudos de profilaxia pós-exposição (Boulware et al. e Mitjà et al.) já que ambos fizeram escolhas de desenho que reduzem muito o efeito observado da droga. Em primeiro lugar, ambos permitiram um número de dias muito grande entre a exposição ao vírus e o início do tratamento: em Boulware et al. o número de dias chega a quatro (ou na verdade até sete dias, segundo [29], levando em conta atrasos de entrega da droga) e em Mitjà et al. chega até sete dias.

Não é razoável esperar que uma droga funcione para prevenir o aparecimento de sintomas caso se espere tantos dias para tomar a droga após a exposição. Note que a droga poderia plausivelmente reduzir a severidade dos sintomas quando tomada nesse intervalo de tempo, mas não é esse desfecho que os estudos avaliam: o desfecho avaliado é o mero surgimento de sintomas. Em ambos os estudos, vemos nos dados que a eficácia da droga em prevenir o aparecimento de sintomas diminui à medida que o número de dias entre exposição e tratamento aumenta.

Note que o fato de que o efeito observado cai com o número de dias entre exposição e tratamento é em si uma evidência de que esse efeito observado é consequência de um efeito real, já que para uma droga equivalente ao placebo uma tal dependência em relação ao número de dias seria pura coincidência. No caso de Boulware et al., esse tema foi avaliado formalmente por Watanabe [30] e Wiseman et al. [29]. Watanabe usou um modelo simples de regressão linear para testar a compatibilidade entre os

de hidroxiquina (mais próxima dos outros estudos). Para o forest plot usamos o modelo de efeitos aleatórios com ponderação pelo inverso da variância e estimador de DerSimonian e Laird para a variância inter estudos.

dados e a hipótese de ausência de efeito, obtendo um p-valor¹⁴ de 0.0081. Wiseman et al. levou em conta os atrasos de entrega dos medicamentos (informações obtidas em correspondência com Boulware) e descobriu que olhando apenas para pacientes com até três dias entre exposição e tratamento a eficácia observada da hidroxicloroquina foi de 42% com um p-valor de 0.0441. Entre pacientes com mais de três dias entre exposição e tratamento a incidência de covid sintomática foi 22% maior no grupo tratado, de modo que novamente temos uma dependência entre tempo até o início do tratamento e eficácia (sugerindo que trata-se de um efeito real).

No estudo de Mitjà et al. há ainda um outro problema sério, além de um número de dias grande entre exposição ao vírus e início do tratamento. Para diagnosticar um participante do estudo como tendo covid sintomático, bastava que ele apresentasse *um único* sintoma de uma determinada lista e essa lista incluía diarreia. Ocorre que a diarreia é um efeito colateral razoavelmente comum da hidroxicloroquina. De fato, de acordo com uma tabela no apêndice do artigo, 32% dos indivíduos no grupo que recebeu hidroxicloroquina tiveram diarreia, contra apenas 1.7% de indivíduos com diarreia no grupo controle. Assim, muitos indivíduos que tiveram diarreia induzida pela droga foram falsamente contados como tendo sintomas de covid.

4.7. Metanálise de p-valores: há evidência de algum benefício clínico?

Como os vários estudos randomizados com hidroxicloroquina ambulatorial e profilática avaliaram muitos desfechos diferentes que não podem ser combinados através de uma metanálise de efeitos, uma opção que nos resta para avaliar se há evidência de que a hidroxicloroquina traz algum benefício clínico é utilizar uma combinação¹⁵ de p-valores. Nesse caso,

¹⁴ Esse é o p-valor unicaudal. O p-valor bicaudal seria 0.0162. O que Watanabe fez foi escrever a eficácia (isto é, 1 menos o risco relativo) como função linear do número de dias entre exposição e tratamento mais um erro normal (de variância fixa). Esse p-valor é obtido testando a nulidade do coeficiente angular (que corresponde à hipótese de ausência de efeito real). Alternativamente, poderíamos escrever o log do risco relativo como função linear do número de dias entre exposição e tratamento mais um erro normal de variância estimada pelos dados (usando a estimativa padrão de variância de um log de risco relativo). Testando a hipótese de nulidade do coeficiente angular obtemos nesse caso um p-valor unicaudal de 0.0041 (correspondendo a um p-valor bicaudal de 0.0083).

¹⁵ Há vários métodos para combinar p-valores. Utilizamos o método normal-inverso de Stouffer que é mais poderoso para p-valores de testes envolvendo médias de distribuições normais [31]. Utilizamos também pesos iguais às raízes quadradas dos tamanhos amostrais, seguindo [32]. Recordamos que para

podemos usar no máximo um p-valor de cada estudo porque é necessário que os p-valores combinados sejam independentes.

Para ter um critério simples e objetivo de escolha de p-valores, optamos por usar sempre o p-valor associado ao desfecho primário do estudo. Como queremos avaliar apenas a eficácia para desfechos clínicos (não virológicos), usamos apenas os estudos em que o desfecho primário é clínico. Os resultados aparecem na tabela abaixo¹⁶.

Estudo	p-valor (unicaudal)	tamanho amostral
Boulware et al.	0.178	821
Mitjà et al. (profilaxia)	0.135	2000
Rajasingham et al.	0.060	1483
Rojas-Serrano et al.	0.045	127
Syed et al.	0.699	94
Johnston et al.	0.545	217
Reis et al.	0.275	441
Schwartz et al.	0.844	148
Skipper et al.	0.059	423
Combinado	0.009	5754

Tabela 3 – Estudos com desfecho primário clínico e correspondentes p-valores unicaudais e tamanhos amostrais. O p-valor combinado aparece na última linha.

O p-valor combinado de 0.009 é bastante baixo e significa que os dados desses estudos randomizados são muito pouco compatíveis com a hipótese de que a droga não traz nenhum benefício clínico para qualquer desfecho. Notamos que essa análise é conservadora, já que como discutimos nas seções anteriores alguns desses estudos tem desenhos que subestimam o efeito da droga (especialmente os dois de profilaxia pós-exposição,

combinações os p-valores unicaudais devem ser utilizados [33], já que p-valores bicaudais são cegos para a direção do efeito. O p-valor unicaudal é igual à metade do p-valor bicaudal quando o resultado favorece o tratamento e é igual à 1 menos a metade do p-valor bicaudal quando o resultado favorece o controle (essas igualdades valem apenas aproximadamente, dependendo do teste usado). O nível de significância usual de 0.05 é normalmente utilizado para p-valores bicaudais, de modo que se alguém deseja utilizar essa convenção esse nível deve ser ajustado para $0.025=0.05/2$ no caso de p-valores unicaudais.

¹⁶ Aqui estão os detalhes de como os p-valores unicaudais foram calculados: para Boulware et al., Syed et al., Johnston et al. e Schwartz et al. os p-valores unicaudais foram obtidos diretamente usando o teste exato de Fisher; quando havia zero eventos no grupo controle (o que ocorreu apenas em Schwartz et al.) usamos o mid p-value para evitar um p-valor exatamente igual a 1 (caso em que o método de combinação de Stouffer degenera). No caso de Syed et al. usamos apenas o grupo tratado com dose mais alta e no caso de Johnston et al. combinamos os dois braços tratados e os dois desfechos primários clínicos num só (progressão para infecção do trato respiratório inferior e hospitalização). Para os outros estudos, p-valores unicaudais foram calculados a partir de p-valores bicaudais dados nos artigos quando disponíveis ou então estimados a partir de intervalos de confiança fornecidos. Em Rajasingham et al. os dois grupos tratados foram combinados e em Mitjà et al. foram considerados os pacientes com PCR negativo no início do estudo.

Boulware et al. e Mitjà et al.). Em Skipper et al. e Schwartz et al. nós utilizamos os p-valores correspondentes às análises conservadoras que incluem os pacientes que foram randomizados para o grupo tratado, mas sequer iniciaram o tratamento.

Referências

- [1] Axfors, C., Schmitt, A.M., Janiaud, P. et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun* 12, 2349 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22446-z>
- [2] RECOVERY Collaborative Group et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2030-2040. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926>
- [3] W. H. O. Solidarity Trial Consortium et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. *N Engl J Med* (2021); 384:497-511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
- [4] Watson, J. et al. Concentration-dependent mortality of chloroquine in overdose. *eLife* 2020;9:e58631. <https://elifesciences.org/articles/58631>
- [5] <https://www.statnews.com/2021/04/15/merck-to-continue-tests-of-covid-pill-but-stop-trial-in-hospitalized-patients/>
- [6] Abella et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(2):195–202. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6319>
- [7] Barnabas et al. Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis to Prevent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine.* <https://doi.org/10.7326/M20-6519>
- [8] Boulware et. al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:517-525 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>
- [9] Watanabe M. Efficacy of Hydroxychloroquine as Prophylaxis for Covid-19. <https://arxiv.org/abs/2007.09477>

[10] Rajasingham et al. Hydroxychloroquine as Pre-exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Workers: A Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 2020; <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1571>

[11] Rojas-Serrano et al. Hydroxychloroquine For Prophylaxis Of COVID-19 In Health Workers: A Randomized Clinical Trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.14.21257059v1>

[12] Seet et al. Positive impact of oral hydroxychloroquine and povidone-iodine throat spray for COVID-19 prophylaxis: An open-label randomized trial. *International Journal of Infectious Diseases* 106 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.04.035>

[13] Syed et al. Pre-Exposure Prophylaxis with Various Doses of Hydroxychloroquine among high-risk COVID 19 Healthcare Personnel: CHEER randomized controlled trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.17.21257012v1>

[14] Byakika-Kibwika et al. Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine for Treatment of Non-Severe COVID-19 in Adults in Uganda: A Randomized Open Label Phase II Clinical Trial. <https://www.researchsquare.com/article/rs-506195/v1>

[15] Johnston et al. Hydroxychloroquine with or Without Azithromycin for Treatment of Early SARS-CoV-2 Infection Among High-Risk Outpatient Adults: A Randomized Clinical Trial. *EClinicalMedicine* 33 (2021), 100773. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100773>

[16] Mitjà et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 2020; <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1009>

[17] Omrani et. al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. *EClinicalMedicine* 29–30 (2020), 100645. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100645>

[18] Reis et. al. Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e216468. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.6468>

[19] Schwartz et al. Assessing the efficacy and safety of hydroxychloroquine as outpatient treatment of COVID-19: a randomized controlled trial. *Cmaj open* 9 (2) (2021). <https://www.cmajopen.ca/content/9/2/E693.full>

[20] Skipper et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/M20-4207>

[21] Bryant & Lawrie et al. Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection. A Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis to Inform Clinical Guidelines. *American Journal of Therapeutics* (2021). https://journals.lww.com/americantherapeutics/Abstract/9000/Ivermectin_for_Prevention_and_Treatment_of.98040.aspx

[22] Ronald L. Wasserstein & Nicole A. Lazar (2016) The ASA Statement on *p*-Values: Context, Process, and Purpose, *The American Statistician*, 70:2, 129-133, <https://doi.org/10.1080/00031305.2016.1154108>

[23] Amrhein et al. Scientists rise up against statistical significance. *Nature* 567, 305-307 (2019). <https://doi.org/10.1038/d41586-019-00857-9>

[24] Borenstein et. al. *Introduction to Meta-Analysis*. Wiley, 2009.

[25] Freiman J. A., Chalmers T. C., Smith H. Jr., Kuebler R.R. The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. Survey of 71 "negative" trials. *N Engl J Med*. 1978 Sep 28;299(13):690-4.

<https://doi.org/10.1056/NEJM197809282991304>. PMID: 355881.

[26] Greenland et al. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol* (2016) 31:337–350. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10654-016-0149-3>

[27] Watanabe et al. Open letter: Concerns regarding the misinterpretation of statistical hypothesis testing in clinical trials for COVID-19. https://zenodo.org/record/3996186#.YJdCMKFv_IU

[28] Heard N. A. & Rubin-Delanchy P. Choosing between methods of combining *p*-values, *Biometrika* 105 (1) (2018). <https://doi.org/10.1093/biomet/asx076>

[29] Wiseman et. al. Effective post-exposure prophylaxis of Covid-19 is associated with use of hydroxychloroquine: Prospective re-analysis of a public dataset incorporating novel data.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.29.20235218v1>

[30] Watanabe M. Efficacy of Hydroxychloroquine as Prophylaxis for Covid-19. <https://arxiv.org/abs/2007.09477>

[31] Heard N. A. & Rubin-Delanchy P. Choosing between methods of combining p-values, *Biometrika* 105 (1) (2018).

<https://doi.org/10.1093/biomet/asx076>

[32] Zaykin D. V. Optimally weighted Z-test is a powerful method for combining probabilities in meta-analysis. *Journal of Evolutionary Biology* 24 (8) (2011). <https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2011.02297.x>

[33] Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2. Higgins et al. Section 12.2.1.2.

<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-12>