



Como Ler Um Estudo Científico

A TRISTE HISTORIA DE COVID-19 FEITA PIOR COM CIÊNCIA MALFEITA

James R. Hunter, PhD, Professor Afiliado
Infectologia, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP

1



Porque Lermos Estudos Científicos

- Novo conhecimento preparado por especialistas
- Carregam autoridade
- Mais que intuição sobre uma questão medica
- Recomendações sobre protocolos, tratamento

2

Princípios Básicos dos Bons Artigos



- Apresentam dados numa forma clara e transparente
- Não tira conclusões que vai além dos dados
- Experimentos e resultados podem ser replicados
- Nós lemos os artigos com **ceticismo**
 - Nada é sagrado
 - Tudo é errado até que você me convence

3

Sir Karl Popper sobre Ciência



We do not take even our own observations quite seriously,
or accept them as scientific observations, until we have
repeated and tested them.

Logic of Scientific Discovery

Ritchie, Stuart. **Science Fictions** (p. 23). Henry Holt and Co.. Edição do Kindle.

4



Revistas – Revisão por Pares

- Importância de revisão por pares
 - Confiança em pre-prints?
 - Confiança igual em todas as revistas?
 - *Science, Nature, JAMA, Lancet* – bem vistas
 - Quais outras?
 - Impact Factors?
 - "Open Access"
 - Quais são legítimas (e.g., PLOS)
 - Quais são fraudes
 - Viés de publicação
 - Revistas querem resultados positivos, significativos

5



Metodologia nos Artigos Publicados

- Entendemos os métodos científicos usados nas pesquisas que lemos?
 - Ensaios biológicos
 - PCR
 - Expressão celular
 - Citometria de fluxo
 - Tipos de Estudo
 - Experimental
 - Observação
 - Case-Control
 - Casuística
 - Qual é a população que quer medir

6



Estatística nos Artigos

- O que causou o resultado do estudo?
 - Acaso
 - Tratamento estudado
- Valor p – testes de significância
- Características dos dados
 - Distribuições
 - Normal/não-Normal
 - Medidas de Tendência Central e Variância
 - Outliers/Missing Data/Outros Problemas nos dados
 - Paper identifica eles
- Associação x Causação
 - Diferença entre R e R²
 - Correlação e Coeficiente de Determinação

7



Amostragem nos Estudos

- Como foram os participantes escolhidos?
- Randomização
 - O que quer dizer um estudo randomizado?
- Critérios de participação
 - Claros?
 - Foram seguidos?
- "Selection bias" (Viés de seleção)

8



O Estudo

9



Hydroxycloroquina e Azithromycina

À LA FRANCÊS

10

Artigo de Interesse



Contents lists available at ScienceDirect

Travel Medicine and Infectious Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tmaid

Original article

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

Philippe Gautret^{a,b}, Jean-Christophe Lagier^{a,c,1}, Philippe Parola^{a,b}, Van Thuan Hoang^{a,b,d}, Line Meddeb^e, Jacques Sevestre^a, Morgane Mailhe^a, Barbara Doudier^a, Camille Aubry^a, Sophie Amrane^a, Piseth Seng^a, Marie Hocquart^a, Carole Eldin^{a,b}, Julie Finance^a, Vera Esteves Vieira^a, Hervé Tissot Tisot-Dupont^{a,c}, Stéphane Honoré^{e,g}, Andreas Stein^{a,c}, Matthieu Million^{a,c}, Philippe Colson^{a,c}, Bernard La Scola^{a,c}, Véronique Veit^a, Alexis Jacquier^j, Jean-Claude Deharo^j, Michel Drancourt^{a,c}, Pierre Edouard Fournier^{a,b}, Jean-Marc Rolain^{a,c}, Philippe Brouqui^{a,c}, Didier Raoult^{a,c,k}

11

Objetivo do Artigo



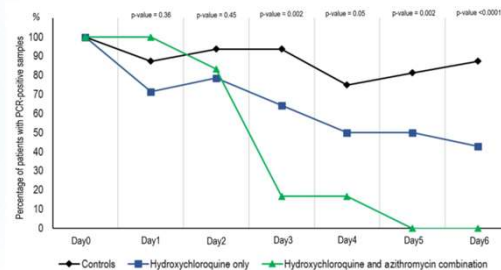
- Descobrir um tratamento efetivo para curar pacientes com COVID-19
- Alguns estudos indicam que hidroxicloroquina e azithromycina podem curar dentro de 6 dias

12



Artigo Aproveita de um Estudo Preliminar – Mesma Equipe

- Gautret (1º autor) e Raoult (último autor)
- *Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial*
- 36 pacientes



Gautret, Lagier, *International Journal of Antimicrobial Agents* 56 (2020)

13



Sondagem

“According to an online survey conducted at the end of March, 33% of an international panel of physicians reported personally prescribing (or seeing colleagues prescribe) hydroxychloroquine (or chloroquine)”

- Sondagem usada como motivação para mostrar demanda para usar hidroxiclороquina mundialmente

14



Métodos do Estudo – 1

- Participantes: pessoas admitidas à enfermaria de DI no hospital
 - Total: 80 (incluindo os 6 do outro estudo que tomou os 2 remédios)
 - Critérios para seleção e rejeição?
 - Quais dos pacientes se apresentando no hospital
 - Publicidade que hospital tratará qualquer pessoa com COVID-19 por Cloroquina ou análogo
- Tratamento
 - Pacientes "oferecidos"
 - 200mg Hydroxycloquina 3 x por dia por 10 dias
 - Azrithomycina: 500 mg no Dia 1 e mais 4 dias de 250 mg
 - Controle no caso paciente tem QTc > 500 ms no ECG

15



Métodos de Estudo – 2

- Exames
 - ECG antes de tratamento e 2 dias depois do início do tratamento
 - PCR diariamente até alta do hospital
 - CT do tórax
- Alta
 - Pacientes com CT > 35 no PCR receberam alta
 - Antes de 18/3, precisou conseguir isso 2 testes em seguido
 - Depois, não
- Desfecho do Estudo
 - Necessidade de terapia de O₂ ou mudança ao UTI
 - Valor CT <= 34 no PCR
 - Número de dias no enfermaria

16

Resultados



Table 3
Treatment and outcome.

	n	%
Oxygen therapy	12	15.0
Transfer to intensive care unit	3	3.8
Death	1	1.2
Discharged	65	81.2
Currently hospitalised		
ICU	1	1.2
Infectious disease ward	13	16.2
Other antibiotic intake	18	22.5
Possible adverse events		
Nausea or vomiting	2	2.5
Diarrhoea	4	5.0
Blurred vision ^a	1	1.2
Time from treatment initiation to discharge (n = 65)		
Mean \pm SD	4.1 \pm 2.2	
Min - Max	1 - 10	
Length of stay in infectious diseases ward (n = 65)		
Mean \pm SD	4.6 \pm 2.1	
Min - Max	1 - 11	
NEWS score in discharged patients (N = 65)		
0-4 (low)	61	93.8
5-6 (medium)	4	6.2
≥ 7 (high)	0	-

^a After five days of treatment.

17

Resultados

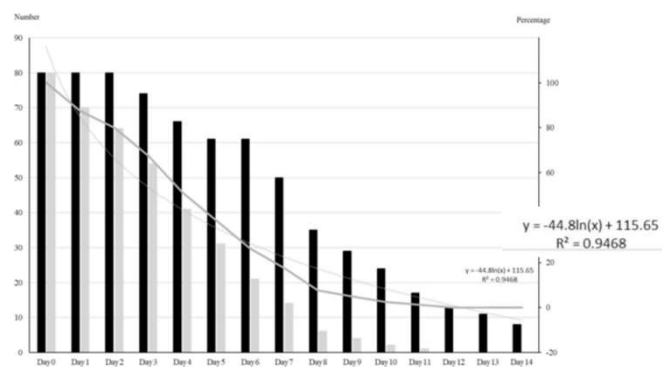


Fig. 1. SARS-CoV-2 PCR from nasopharyngeal samples overtime. Black bars: number of patients with available results, grey bars: number of patients with PCR Ct value < 34, solid line: percentage of patients with PCR Ct value < 34, dashed line: logarithmic regression curve.

18

Conclusão



In conclusion, we have provided evidence of a beneficial effect of co-administration of hydroxychloroquine with azithromycin in the treatment of COVID-19 and its potential effectiveness in the early reduction of contagiousness. Given the urgent therapeutic need to manage this disease with effective and safe drugs, and the negligible cost of both hydroxychloroquine and azithromycin, we believe that there is an urgent need to evaluate this strategy further, both to treat and cure patients at an early stage before irreversible severe respiratory complications take hold, and to decrease duration of carriage and avoid the spread of the disease.

19



Esse É O Que Artigo Disse

MAS ...

20



Problemas com a Ciência do Artigo

21



Necessidade de Usar HCG e AZ

- Sondagem
 - 33% usaram ou viu outros usaram
 - Qual? Diferentes?
 - Eles todos viram os mesmos médicos usaram?
 - Ex: IHU-Marseille que promove HCG para muitas infecções

22

Metodologia - Geral



- Abstract: "We conducted an **uncontrolled, non-comparative**, observational study in a cohort of 80 relatively mildly infected inpatients"

23

Metodologia – Casuística



- Como foram selecionados os pacientes?
- Relatórios na imprensa francesa sobre filas em volta do IHU procurando tratamento
 - Quem foi excluído e quantos?
- Existiram critérios para seleção?
 - Limites de idade
 - Equilíbrio entre os gêneros
 - Comorbidades – aqui em BR, importante
 - Nada relacionado no paper
- Um caso de "selection bias"?

24

Metodologia – Tratamento



- Pacientes “oferecidos” hidroxicloroquina
 - Aderência a regime por 10 dias – monitorado como?
- Lista dos remédios suplementares incompleta e não especifica sobre qual paciente com qual desfecho tomou qual outro remédio
- Quantos pacientes pararam hidroxicloroquina por causa de problemas quando ECG mostrou um QTc > 500 ms?

25

Resultados



- Dos 65 pacientes (81.2%) considerados curados
 - Quantos por causa do tratamento?
 - Quantos por causa de acaso?
- Volta para indicação do estudo “uncontrolled, non-comparative”
- Eles comparam no texto curados contra não curados
 - Comparação errada
- Não pode testar curado por acaso porque **não tem controles**
- Taxa de curados em Brasil em 14/09 por todas as causas - 83.15%
 - Acaso, tratamento com HCQ, REM, etc.
- Resultados “anedóticos” - Anthony Fauci

26

Problema de Ética



This is a retrospective study on a cohort of patients receiving standard treatment following a **research protocol previously registered** (ANSM: 2020-000890-25, CPP Ile de France: 10 20.02.28.99113, EU Clinical Trials Register: 2020 207 -000890-25; This study is referenced as reference 16 of this paper).

- Aprovação do estudo baseada no estudo preliminar
- Criticado pelo governo
 - Sujeito a uma reclamação formal e investigação no Conselho Nacional de Medicina em França¹
 - Aprovação anterior não foi dado para uma combinação dos remédios (HCQ + AZ)

¹Le Monde, 3/9/20: Covid-19 : Didier Raoult visé par une plainte devant l'ordre des médecins

27

Contexto do Artigo



28



Hydroxyclorequina e o Laboratório de Didier Raoult

IHU- l'Institut hospitalo-universitaire-
Méditerranée Infection, Marseille, France



29



Comentários de Raoult sobre Pesquisa

- Na entrevista com o New York Times:
 - "Nunca fiz um estudo duplo-cega, nunca. NUNCA! Tampouco qualquer coisa randomizada."

«Ce n'est pas un crime de donner de l'espoir» : la leçon de Didier Raoult au gouvernement

Lors d'une conférence de presse organisée au même moment que celle de Jean Castex, le professeur a souligné une mortalité «deux fois moindre» à Marseille qu'à Paris.

Publié le 27/08/2020 à 20:23



- No Figaro (Paris): "Não é crime de dar esperança"

30

Maquina de Publicações



- **54** Artigos em 2020 do Cloroquina, Hydroxicloroquina e Azithromycina
- Muitos artigos usam os mesmos dados

31

Revista - *Travel Medicine and Infectious Disease*



Travel Medicine and Infectious Disease - Editorial Board

Editor-in-Chief

Professor Patricia Schlagenhauf-Lawlor
University of Zurich, Hirschengraben 84, 8001 Zürich, Switzerland

Founding Editor-in-Chief

Dr J.R. Zuckerman
University College London Medical School, London, United Kingdom

Associate Editors

Dr. P. Gautret
Mediterranean University Hospital Institute for Infectious Diseases,
Marseille, France

32

Nota na 1ª Página



Eu gostaria de ter meus artigos aceitos em 1 dia

Esse quer dizer o que?
Porque não publicado nos outras revistas?

The paper was accepted based on six peer reviews previously conducted for another journal.

* Corresponding author: IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France.

E-mail address: didier.raoult@gmail.com (D. Raoult).

[†] Equal work.

<https://doi.org/10.1016/j.jumid.2020.101664>

Received 3 April 2020; Accepted 4 April 2020

Available online 11 April 2020

1477-8939/ © 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

33

Sequencia das Publicações – 1



- 2 estudos de Gautret como 1º autor
- Mais 1 com uma amostra de 1.061 pacientes¹
 - Mas com muitas das mesmas críticas
- Protestos e controvérsias na imprensa e no público

¹ Million, Lagier, Gautret, et al. "Early Treatment of COVID-19", *Travel Medicine and Infectious Disease* (June 2020).

34

Sequencia de Publicações – 2



- Ataques contra Gilead Sciences e remdesivir
 - “Quisemos observar possível correlação entre um medico acadêmico ... tinha beneficiado de funding de Gilead ... e as posições deste medico sobre hidroxicloroquina .”
 - “Nossos resultados mostram uma correlação (coeficiente de correlação = 1) entre o valor recebido e oposição pública ao uso de hidroxicloroquina em França.”



35

Minha Conclusão



- Meu ceticismo não permite ter confiança no resultado
- Questões sobre a atitude de Raoult e os colegas sobre pesquisa
- Criar fãs entre os políticos com Trump e Bolsonaro
- Quanto dinheiro governos através do mundo gastaram de tentar estabelecer se HCQ é um tratamento seguro e efetivo para COVID-19?
 - Que podia ter usado para tratar pacientes ou testar vacinas

36



Dois Livros Altamente Recomendados

- **Calling Bullshit: The Art of Skepticism in a Data-Driven World**, Carl T. Bergstrom e Jevin D. West (Random House)
- **Science Fictions: How Fraud, Bias, Negligence, and Hype Undermine the Search for Truth**, Stuart Ritchie (Metropolitan Books)

