

F.S. NEVES

Cloroquina: Medicina, Ciência e Política

Como a subjugação da ciência à dialética
prejudicou a pesquisa sobre a cloroquina
durante a pandemia da COVID-19



**Esta é uma cópia pdf distribuída gratuitamente pelo
autor. O livro físico pode ser adquirido em
[https://clubedeautores.com.br/livro/cloroquina-medicina-
ciencia-e-politica](https://clubedeautores.com.br/livro/cloroquina-medicina-ciencia-e-politica)**

**Santa Catarina
2025**

ISBN: 978-65-266-3569-8

N518c Neves, F. S., 1976 –

Cloroquina: Medicina, Ciência e Política. Como a subjugação da ciência à dialética prejudicou a pesquisa sobre a cloroquina durante a pandemia da COVID-19 / F. S. Neves. – Florianópolis: Edição do autor, 2025.

180p. ; 21 cm.

ISBN 978-65-266-3569-8

1. COVID-19. 2. Ciência política. 3. Materialismo dialético.

CDD B616.241
CDU 616.9

**Dedicado a todos que arriscam suas reputações,
carreiras e vidas em busca da verdade.**

Meu dever é informar, não convencer.
Bernadette Soubirous

Capítulo 1

Cloroquina, um tradicional e barato medicamento antimalárico, antirreumático e anti-inflamatório, em investigação como antiviral, seria útil contra a COVID-19?

No dia 28 de fevereiro de 2020, recebi em mensagem pelo whatsapp um artigo publicado em 19 de fevereiro por farmacêuticos chineses, intitulado [1]:

“Avanço: Fosfato de cloroquina demonstrou aparente eficácia no tratamento de pneumonia associada à COVID-19 em estudos clínicos”

Quem me enviou o artigo foi meu primeiro professor de Reumatologia, do tempo do curso de graduação em Medicina. Ele foi um dos inspiradores na minha escolha de especialidade médica - também sou médico reumatologista e professor universitário.

O artigo chamou minha atenção por dois motivos principais:

Em primeiro lugar, qualquer possível terapia (tratamento) ou profilaxia (prevenção) contra a COVID-19 eram de grande interesse naquele momento.

COVID-19 (*Coronavirus Disease 19*, ou “Doença pelo Coronavírus 19”) é a doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, ou “Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave”). O primeiro caso foi constatado na cidade de Wuhan, na China, em

dezembro de 2019 [2], e rapidamente se espalhou pelo mundo. O primeiro caso havia sido registrado no Brasil em 25 de fevereiro de 2020 [3], apenas três dias antes do professor me enviar o artigo que relatava o uso terapêutico da cloroquina contra a COVID-19. Estávamos todos nos preparando para o que poderia estar por vir, já cientes da gravidade da doença e de sua rápida disseminação. A Organização Mundial de Saúde (OMS) ainda não havia oficialmente declarado a COVID-19 como uma pandemia, o que veio a ocorrer em 11 de março de 2020.

Em segundo lugar, a notícia fazia algum sentido. A cloroquina é um antigo medicamento antimalárico, conhecido há séculos, livre de patente, facilmente fabricado e disponível em todo o mundo. Além de tratar a malária, é parte importante no tratamento de doenças reumáticas, por seus efeitos reguladores do sistema imunológico, e por isso os reumatologistas (como eu) a conhecem bem e estão habituados com seu uso. Seus efeitos antivirais, ainda considerados apenas "possíveis", já haviam sido investigados em algumas doenças - mas nenhuma com a mesma dimensão que a COVID-19

Capítulo 2

A cloroquina é uma medicação muito conhecida pelos reumatologistas. O que já se sabia sobre ela?

A cloroquina é originária da América do Sul Pré-Colombiana. Os Incas utilizavam a casca da árvore “Quina” para o tratamento de febres em geral. O composto extraído da casca da árvore, denominado “quinino”, de fato se mostrou eficaz em curar a malária, uma causa muito comum de febre na América da Sul. Padres jesuítas missionários conheceram o uso do quinino pelos Incas, no século XVII, e difundiram esse conhecimento pelo mundo. No século XX, fármacos foram sintetizados a partir do quinino, sendo primeiro a cloroquina, em 1934, e seu derivado menos tóxico, a hidroxicloroquina, em 1946 [4]. Neste livro, usaremos a palavra “cloroquina” na maioria das vezes de forma genérica, referindo-se tanto à cloroquina em diferentes moléculas (fosfato de cloroquina, sulfato de cloroquina) quanto à hidroxicloroquina.

O tratamento da malária não é sua única utilidade, nem é a principal aplicação da cloroquina hoje em dia. No século XIX, há quase 200 anos, outra eficácia do quinino já havia sido descrita: no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico [4]. O lúpus eritematoso sistêmico é uma das doenças autoimunes sistêmicas mais comuns (capaz de afetar diversos sistemas orgânicos do corpo humano). Em 1956, o FDA (*Food and Drug Administration*, a agência reguladora do uso

de medicamentos nos Estados Unidos) aprovou o uso da hidroxicloroquina para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico, e este medicamento ainda é a base do tratamento desta doença até hoje em dia. A cloroquina é indicada, em princípio, para todos os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, por toda sua vida [5]. Por essa razão, e pelo seu uso em diversas outras doenças crônicas inflamatórias e autoimunes, os reumatologistas são experientes com o uso deste medicamento por tempo prolongado, e geralmente conhecem bem suas propriedades.

O que os reumatologistas conhecem da cloroquina é que ela funciona como uma “medicação anti-reumática de ação lenta”. Por “anti-reumática”, entende-se que seus efeitos são genericamente chamados de “imunomoduladores”, reduzindo a intensidade da resposta imune humana frente a estímulos que desencadeiam efeitos inflamatórios nocivos à saúde. Pode-se dizer que tem ação anti-inflamatória, portanto, mas com um espectro de efeitos diferente e mais amplo do que os medicamentos da classe dos anti-inflamatórios. Por “ação lenta”, entende-se que seus efeitos não são imediatos. Diferente do efeito potente e rápido dos corticoides (como a prednisona, a hidrocortisona e a dexametasona, entre outros) cuja ação imunossupressora e anti-inflamatória pode ser percebida em poucas horas ou dias, a cloroquina só começa a reduzir a intensidade das respostas imunológica e inflamatória humanas após semanas ou meses de uso diário. Ela discretamente vai modificando a maneira de reagir do sistema

imunológico, deixando-o menos agressivo muito gradualmente.

A melhor explicação para estas características (efeitos anti-inflamatórios com ação lenta) é deduzida pelas propriedades farmacológicas do medicamento. A cloroquina e seus derivados são bases fracas (levemente alcalinas) altamente lipossolúveis (dissolvem-se em gordura e por isso atravessam facilmente as membranas das células humanas). Quando se ingere um comprimido de cloroquina, a substância é rapidamente absorvida pelo sistema digestivo e logo passa ao sangue, e dele distribui-se por todos os tecidos do organismo, sem respeitar limites entre os “compartimentos” do corpo. Em vez de se limitar a certos compartimentos, a cloroquina se espalha amplamente por praticamente todo o corpo humano. Por esse motivo, demora muitos dias de uso diário de cloroquina (semanas a meses, na verdade) para se alcançar concentrações do medicamento capazes de causar seus plenos efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores [4].

Quando a cloroquina “impregna” o corpo humano, ela se concentra mais no interior das células, nas organelas celulares mais ácidas. O exemplo mais bem conhecido são os lisossomos, organelas dentro das células que contém ácidos responsáveis pela “digestão” do material “deglutido” pelas células. Ao se acumular dentro dos lisossomos, a cloroquina, por ser alcalina, reduz a acidez destas organelas e torna mais lentos os processos de digestão celular.

No sistema imunológico esse processo de digestão celular faz a “quebra” de microrganismos (como vírus) que foram ingeridos pelas células de defesa (macrófagos) do organismo, e os fragmentos dos microrganismos assim destruídos são analisados por outras células do sistema imunológico (linfócitos), que então produzem anticorpos e direcionam outras células para atacarem os microrganismos invasores. Sob os efeitos da cloroquina, esses processos de digestão dos microrganismos e montagem de uma resposta de ataque são reduzidos em intensidade e velocidade (mas não completamente abolidos). Vem daí os efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores do medicamento: as respostas agressivas do nosso sistema imunológico são reduzidas pela ação do medicamento.

Também vêm daí seus possíveis efeitos antivirais, porque os vírus precisam entrar nas células humanas para se multiplicarem no organismo que invadem. Existem várias maneiras pelas quais os vírus conseguem penetrar nas células humanas, e uma dessas vias de entrada é se deixar ser “deglutido” pela célula e entrar em seus lisossomos, onde iniciam o processo de multiplicação viral. Por isso, sob efeito da cloroquina, a evolução de uma infecção viral também pode ser reduzida em intensidade e em velocidade, se o vírus em questão depender da via dos lisossomos para penetrar nas células humanas [6].

Os efeitos antivirais da cloroquina contra o SARS-CoV-2 já haviam sido demonstrados com uma intensidade similar aos efeitos antivirais do fármaco

remdesivir, in vitro (isto é, em testes com células humanas em laboratório), também em fevereiro de 2020, na concentração de 10 micromolar (10^{-6} M) [7]. Essa concentração se alcança no plasma sanguíneo após um mês de uso diário de cloroquina 250mg (a mesma dose habitualmente usada no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico) [4].

O conjunto de conhecimentos já existentes à época sobre as propriedades farmacológicas da cloroquina e os recentes testes com seu uso contra o SARS-CoV-2, portanto, eram concordantes. Foi possível para mim concluir, ainda no início de março de 2020, que era provável que a cloroquina fosse capaz de ter ação antiviral contra a COVID-19, além de seus efeitos imunomoduladores serem potencialmente úteis na redução da resposta inflamatória exacerbada frente a um agente infeccioso. Reumatologistas estão acostumados a entender que a resposta inflamatória exagerada do organismo muitas vezes causa mais dano ao paciente do que o próprio microorganismo infeccioso, e os primeiros casos da COVID-19 que evoluíam com gravidade pareciam ser desse tipo - uma reação exagerada do sistema imunológico do paciente, que algum tempo depois se popularizou com o nome de “tempestade de citocinas” (citocinas são moléculas secretadas por células do sistema imunológico, geralmente com efeitos de amplificação da resposta inflamatória, quando confrontadas com um microorganismo invasor).

A cloroquina teria, sobre novos medicamentos antivirais, uma vantagem, de natureza logística e

econômica: ela é uma medicação já conhecida há muito tempo, muito usada, disponível no mundo inteiro sem estar protegida por patente podendo, portanto, ser adquirida em qualquer país a um custo muito baixo.

Mas do ponto de vista farmacológico teria uma grande desvantagem: se o seu uso fosse iniciado apenas após se perceber os sintomas da COVID-19, o tratamento só permitiria alcançar concentrações do medicamento muito baixas nas células do paciente durante o tempo da doença. Os efeitos da medicação seriam mínimos, provavelmente inúteis na prática. Apenas mediante o uso prolongado da cloroquina haveria chance de se ter efeitos apreciáveis, pois apenas após um mês de uso diário é que se alcançariam as concentrações necessárias do medicamento nas células do usuário para haver ação antiviral e anti-inflamatória eficaz.

Neste momento, uma pergunta poderia ser feita: mas para o tratamento da malária, o esquema terapêutico é de apenas três dias. Como a cloroquina consegue funcionar tão rapidamente para combater a malária então? Trata-se de uma situação de exceção à regra geral.

Na malária, o microorganismo causador da doença é o plasmódio (*Plasmodium spp.*). O mecanismo da infecção na malária, em parte, até lembra o de uma infecção por vírus: o plasmódio é um parasita que entra no organismo humano (por uma picada de mosquito, no caso) e penetra as células humanas, vivendo e se multiplicando dentro das células (como os vírus fazem). Mas, ao contrário dos vírus, que

invadem as células humanas para coordenar a própria maquinaria celular para produzir cópias de si mesmos (os vírus não se reproduzem, são as células infectadas que produzem cópias dos vírus), os plasmódios vivem e efetivamente se reproduzem no interior das células que invadem (os glóbulos vermelhos do sangue humano), se alimentando da molécula hemoglobina (o elemento, rico em ferro, que dá a cor vermelha do sangue).

A cloroquina é tóxica para o plasmódio porque penetra no próprio plasmódio e alcaliniza suas organelas digestivas, impedindo que ele faça a digestão da hemoglobina. O plasmódio morre intoxicado com os produtos dessa digestão interrompida. Portanto, basta impregnar o plasmódio (um microrganismo formado por uma única célula) para que a cloroquina tenha efeitos antimaláricos. Impregnar um organismo unicelular é possível para a cloroquina em poucos dias. Mas para ter efeito anti-inflamatório ou antiviral, a cloroquina precisa impregnar as células do paciente humano, pois é a digestão celular humana reduzida que causa a diminuição da velocidade de multiplicação dos vírus invasores e a redução da resposta inflamatória humana. Para impregnar as células de um corpo humano inteiro em uma proporção significativa, a cloroquina demora várias semanas.

Contra a COVID-19, a cloroquina pode ser eficaz por causa de seus efeitos antivirais ou anti-inflamatórios. Suas características de lenta impregnação dos tecidos humanos para se alcançar esses efeitos fazem dela uma medicação muito mais apropriada para prevenção da COVID-19, iniciando seu

uso antes de se infectar, do que para o tratamento da doença, quando de inicia seu uso apenas após o aparecimento de sintomas da doença. Somente na modalidade de prevenção (chamada de “profilaxia” na medicina) a cloroquina tem tempo para se distribuir pelo corpo humano antes do contato da pessoa com o vírus.

Portanto, para alguém que estivesse em risco de contrair a doença, fazia muito mais sentido usar o medicamento antes do contágio, de forma profilática (preventiva), do que esperar se infectar e começar a ter sintomas para iniciar um tratamento com cloroquina. Menos sentido ainda seria iniciar um tratamento com cloroquina em pacientes com COVID-19 já em estágio grave. Nestes casos, em geral a maior parte da multiplicação dos vírus já ocorreu, e o corpo humano está reagindo a essa multiplicação com uma intensa resposta inflamatória que pretende destruir as células humanas onde os vírus estão se proliferando. Nesta etapa da doença a maior esperança de um tratamento reside em medicamentos que tenham efeitos anti-inflamatórios muito potentes e de ação muito rápida, pois há pouco tempo para se agir. Essas são características dos corticosteroides, que também discutiremos, de passagem, ao longo deste texto.

Capítulo 3

*Já se estava usando a cloroquina contra a COVID-19?
Poderíamos usar também?*

Na China, o uso da cloroquina no tratamento da COVID-19 já estava previsto, em março de 2020, nos “Protocolos para diagnóstico e tratamento para a COVID-19”, do “Conselho Nacional de Saúde” do governo chinês [8]. Pequenos ensaios clínicos chineses indicavam eficácia do medicamento.

No estudo de Chen e colaboradores, 62 pacientes internados em hospitais com COVID-19 foram acompanhados, dos quais 31 receberam tratamento com hidroxicloroquina 400mg ao dia, por 5 dias, e 31 outros pacientes não receberam essa medicação. Os autores descrevem que o tempo de duração dos sintomas foi menor (em cerca de dois dias) e que a proporção de pacientes com redução da área de pneumonia foi maior (em cerca de 30 pontos percentuais) no grupo tratado com hidroxicloroquina [9].

Deve-se observar que são observações apenas de sintomas e sinais da doença, não de resultados sobre desfechos realmente significativos para a vida do paciente. Se eram apenas casos leves da doença, todos se curariam ao final, tratados ou não. A evidência deste estudo apenas indica uma ação biológica da cloroquina sobre o processo de infecção, acelerando o processo de cura - o que é uma informação muito relevante, mas não nos mostra uma redução da

mortalidade entre os infectados, ou uma redução na necessidade de hospitalização, que seriam desfechos mais importantes e que realmente justificariam o uso generalizado da medicação, na prática.

Na Índia, logo a seguir, os protocolos oficiais do Governo recomendaram o mais racional: o uso profilático da cloroquina para profissionais de saúde e para pessoas, ainda assintomáticas, que tivessem tido contato com um caso confirmado de COVID-19. A dose recomendada para prevenção da COVID-19 era de 800 mg de hidroxicloroquina no primeiro dia, seguida de uma dose semanal de 400 mg [10]. Um pequeno estudo do tipo caso-controle foi publicado, em maio de 2020, observando benefício entre os profissionais de saúde que usavam o esquema de prevenção com cloroquina. Neste estudo a chance da associação entre uso da cloroquina profilaticamente e infecção com a COVID-19 era apenas 44% (menos da metade) da chance de infecção associada à falta de uso do medicamento [11]. De forma interessante, esse efeito protetor aparecia apenas após quatro semanas de uso da cloroquina, o que é compatível com a farmacologia de “ação lenta” conhecida do medicamento, dando plausibilidade aos resultados observados.

Entretanto, mesmo com essas informações, não era possível, à época, ter realmente certeza sobre o resultado do uso do medicamento contra a COVID-19. Os estudos chineses e indianos, embora favoráveis ao medicamento, eram pequenos em número de pacientes e suscetíveis a “vieses” ou efeitos “por acaso” (desvios, não intencionais, do resultado verdadeiro). Não havia

ainda testes publicados do tipo “ensaio clínico”, controlados com placebo, com grande número de pessoas (em ensaios clínicos, a medicação é testada em comparação com um produto sem substância ativa, conhecido como placebo, e pacientes e pesquisadores geralmente não sabem quem usou qual produto, até que todos os resultados sejam registrados - isso reduz os desvios dos resultados causados pela expectativa de efeito do produto).

Mesmo que houvesse certeza sobre a potencial eficácia do medicamento, também não seria possível que toda a população o utilizasse de forma preventiva, porque ao se usar por todas as pessoas, talvez ocorresse um maior número de casos de efeitos adversos pelo medicamento do que de danos pelo número de casos da doença que se pretende prevenir. Isso porque nem toda a população, mesmo se fosse exposta, iria desenvolver a COVID-19, e dos que viessem a ter sintomas, somente uma parte dos pacientes, cerca de 10%, teria a doença na forma grave. Naquele momento, não era uma conta possível de se fazer: calcular o tamanho do risco e do benefício do uso preventivo do medicamento para a população em geral.

Portanto, uma conclusão razoável naquele momento era de que o conhecimento sobre os potenciais benefícios da cloroquina na prevenção ou tratamento da COVID-19 poderia ser usado, com sabedoria, em nível individual ou em pequenos subconjuntos da população, como parte complementar e potencialmente útil, acessória em um conjunto de

medidas preventivas de caráter populacional, certamente mais importantes que o uso do medicamento. Seriam três essas medidas iniciais mais importantes:

Primeiro: A escolha certa para se reduzir efetivamente o número de internações e mortes pela chegada da COVID-19 a um certo local seria reduzir o número de pessoas que se infectam por dia, de modo que o número de doentes não chegasse a sobrecarregar a capacidade dos hospitais em receber os doentes graves. Sabendo que a COVID-19 era transmitida pelo contato entre as pessoas, medidas de isolamento social deveriam ser tomadas. Com menor interação social, menor seria a velocidade de disseminação da doença na população. Controlando essa velocidade seria possível controlar o número de casos ativos a cada momento, e por consequência o número de internações. A ideia seria manter esse número dentro de limites aceitáveis para a estrutura hospitalar da região. Em Santa Catarina, o estado brasileiro em que resido, o *lockdown* (a determinação da interrupção de todas as atividades presenciais consideradas não-essenciais) ocorreu em 18 de março de 2020.

Foi uma medida acertada, mas merece ser lembrado que, à época, também não existiam estudos que demonstrassem a eficácia da medida - a decisão de implantá-la se basearia mais no conhecimento prévio com epidemias de outros vírus, na lógica e no bom senso.

E também deveria ser evidente que o isolamento social não poderia ser a única medida preventiva a ser adotada. Afinal, nenhum isolamento seria perfeito, e mesmo em número reduzido, haveria pessoas que se exporiam ao risco de contágio.

Para as pessoas que não poderiam se isolar do contato interpessoal, por força de suas ocupações (quaisquer que fossem, de profissionais de saúde a comerciantes de alimentos), seria racional que a população fosse informada de todas as medidas que pudessem acrescentar algum grau de proteção contra o contágio ou de redução do risco de complicações da doença, sendo também informadas do grau de dúvida sobre a eficácia dessas medidas.

Segundo: O uso de máscaras e a constante higiene das mãos deveria ser obviamente indicado a todos que precisassem ter contato social ou íntimo com pessoas naquele período. Novamente, ainda não havia estudos para indicar com certeza o grau de proteção que o uso de máscaras de determinados tipos poderia fornecer especificamente contra o vírus SARS-CoV-2. Mas deveria ser óbvio, pela experiência prévia com doenças de transmissão respiratória, que as máscaras conferem alguma proteção, tanto maior quanto maior for sua capacidade de filtração. Da mesma forma, a higiene frequente das mãos.

Terceiro: Apenas em terceiro lugar, chegamos ao uso de medicamentos com potencial benefício preventivo ou terapêutico. As pessoas deveriam ser informadas sobre as possibilidades do uso de um medicamento que fosse capaz de reduzir a chance de

contrair a doença, ou de reduzir as complicações da COVID-19, caso se contraísse a doença - e, naquele momento, a cloroquina era o agente amplamente disponível, de baixo custo, com potencial benefício. Ainda que houvesse dúvidas sobre o real tamanho do efeito do benefício com o uso da cloroquina, assim como havia dúvidas sobre o tamanho do benefício do isolamento social e das máscaras, a lógica colocaria ela como um elemento adicional às duas primeiras medidas, com foco nas pessoas que precisavam se expor ao risco de contágio.

Essas três medidas, juntas, poderiam ter o melhor efeito possível para a contenção da disseminação da pandemia durante seus primeiros meses. É fácil de se entender que o maior tamanho de efeito, provavelmente, vem da primeira medida (isolamento e distanciamento das pessoas), mas que ela deveria ser complementada pelas duas medidas acessórias: máscaras/higiene e medicação adequada, indicada caso a caso, por orientação médica.

Capítulo 4

O caso das máscaras: indicadas ou contraindicadas para a população, conforme a disponibilidade, e não conforme a eficácia

No mundo ocidental nunca houve uma conciliação entre as três medidas de combate à pandemia. Nas primeiras semanas da pandemia, o teor predominante da comunicação nos veículos de mídia de massa foi o da defesa do isolamento social e do ataque ao uso de máscaras pela população. O fato é que o uso de máscaras foi inicialmente desaconselhado para a população. A Organização Mundial de Saúde, à época, indicava o uso de máscaras apenas para profissionais de saúde ou outra pessoa que estivesse cuidando de paciente com COVID-19 [12]. Havia a preocupação com a escassez de máscaras para profissionais de saúde. O verdadeiro motivo de se desaconselhar inicialmente o uso generalizado de máscaras, portanto, foi logístico e econômico, mas se criou confusão de informação pública quanto ao fato da máscara reduzir ou não o risco de contágio na população. Nos primeiros meses da pandemia, quem defendia o uso de máscaras pela população foi criticado nas redes sociais, como se fosse alguém automaticamente contrário ao isolamento social, que estivesse se valendo do uso das máscaras para eliminar a necessidade do isolamento.

Na medida em que a cadeia de produção e distribuição de máscaras se adaptou ao aumento da demanda, a indicação do uso de máscaras foi

progressivamente aumentando, e em 3 de julho de 2020 uma lei federal obrigando o uso de máscaras nos espaços públicos em todo o Brasil foi aprovada [13]. Nesta data, apenas quatro meses após o início da pandemia, a controvérsia científica sobre o tamanho do efeito da proteção proporcionada pelas máscaras contra a disseminação da COVID-19 ainda não havia sido resolvida a contento. O conhecimento sobre o assunto, essencialmente, ainda era o mesmo que havia em março de 2020. Mas a questão industrial e comercial já estava praticamente sanada, de modo que o uso de máscaras passou a ser amplamente defendido e determinado por lei.

De forma interessante, inverteram-se os papéis nos meios de comunicação. A partir daí o uso de máscaras passou a ser atacado e criticado por aqueles que eram contrários ao isolamento social, e defendido pelos entusiastas do *lockdown*. Ou seja: embora o método fosse o mesmo (uso de máscaras), ele passou para o outro lado do embate na controvérsia pública.

Analisar os motivos pelos quais fatos científicos (a eficácia ou não do uso das máscaras contra a transmissão da COVID-19, no exemplo acima) podem ser defendidos ou atacados como bandeiras por grupos distintos, conforme variam as circunstâncias políticas ou econômicas mais do que pelo conhecimento dos fatos científicos em si, é o principal objetivo deste livro.

A história da cloroquina durante a pandemia serve como exemplo, ou modelo, de um recorrente desvio de nossa maneira de pensar e trabalhar na coletividade humana ocidental. Um exemplo de como,

tantas vezes, a união harmônica entre diferentes modalidades de ciência e técnica e seus grupos de especialistas, cujo trabalho sinérgico seria lógico, é rapidamente substituída por climas mentais, políticos e jurídicos de disputa sobre quem deve preponderar e de perseguição e ataque a supostos adversários.

Lembro-me que nessa época (março a junho de 2020) eu ficava irritado ao ver muitos colegas médicos e enfermeiros transitando pelo hospital e atendendo pacientes sem máscaras (apenas os profissionais que trabalhavam nos setores de pacientes com sintomas respiratórios usavam as máscaras). Ao perguntar a eles por que não estavam usando, a resposta eram sempre a mesma: “as instruções da comissão de controle de infecção são de que não é necessário que todos usemos máscaras... o hospital não nos forneceu máscaras... o hospital só fornece para quem trabalha nos setores de doentes respiratórios...”. Ao que eu sempre respondia: “Claro! O hospital tem poucas máscaras e só pode entregar para quem está em maior risco. Mas você sabe que podemos ter contato com pessoas com COVID-19 em qualquer lugar, não sabe? E sabe que a doença começa a ser transmissível alguns dias antes da pessoa começar a ter sintomas, não sabe? E sabe que usar máscara reduz a chance de você contrair doenças respiratórias em geral, certo? Por que seria diferente com a COVID? Por que não pensa e age por si mesmo? Se o hospital não te dá máscaras, porque você não vai na farmácia da esquina e compra uma?”

Um pouco mais difícil era explicar porque eu achava que seria bom para meus colegas profissionais de saúde usar a hidroxicloroquina 400 mg, uma vez por semana, como medida preventiva, como os indianos vinham fazendo. Essa dose é tão baixa, que o risco de efeito adverso é praticamente inexistente, e os resultados indianos indicavam que o medicamento seria capaz de reduzir a chance de ter a COVID-19 a menos da metade. Procurei divulgar o trabalho indiano aos colegas que lidavam com os pacientes respiratórios, para que cada um pudesse tomar a decisão de usar ou não o medicamento com a melhor informação disponível. E insisti um pouquinho com aqueles a quem eu amava (se você recebeu uma mensagem minha sugerindo usar o remédio, saiba que está na minha lista).

Capítulo 5

O tamanho de efeito do isolamento social no início da pandemia

No mês de março de 2020 se tornou evidente o sucesso do isolamento social em reduzir a transmissibilidade do vírus SARS-CoV-2.

A transmissibilidade da infecção pode ser medida pelo valor do “Número efetivo de reprodução” (R) ao longo do tempo (R_t), que indica o número de novas infecções originadas a partir de um indivíduo infectado em uma população, variando de acordo com as medidas de controle empregadas. Um valor de R_t menor que 1 (um) indica que (em média) cada indivíduo infectado transmite sua doença para menos de uma pessoa, o que no caso da pandemia (em que a doença tem uma duração limitada em cada pessoa) significa que se está diminuindo o número de pessoas infectadas ao longo do tempo (uma situação controlada, portanto). Já o valor de R_t maior que 1 (um) indica que cada pessoa infectada transmite a doença para mais de uma pessoa. Um valor R_t de 2 (dois) indica que pessoa infectada transmite a doença para duas pessoas, e cada uma dessas duas para mais duas pessoas (quatro pessoas a mais, portanto) e cada uma dessas quatro pessoas para mais duas pessoas (mais oito pessoas infectadas agora), e assim sucessivamente. O R_t maior que um indicaria, portanto, a situação de expansão da COVID-19 na população.

O gráfico abaixo (Figura 1), extraído de um de meus artigos sobre a pandemia, mostra o efeito do isolamento social sobre a transmissibilidade da COVID-19 em Santa Catarina. Na metade inferior do gráfico estão os “preditores”, isto é, os fatores que acreditamos que sejam capazes de influenciar a transmissibilidade da doença. Um deles é o isolamento social, na linha cinza contínua, medido pelo “índice de isolamento social” (o percentual de pessoas que ficaram em casa, sem sair de seu domicílio - no gráfico, este valor está multiplicado por 10 para melhor visualização, portanto os valores no eixo vertical representam o número de pessoas que ficaram em casa, em cada mil pessoas na população). Na metade superior do gráfico está o valor de R_t , na linha contínua preta, e a incidência da COVID-19 na linha cinza (o número de casos novos de COVID-19 por cada milhão de habitantes por dia - também para melhor visualização, neste gráfico o valor da incidência da COVID-19 foi dividido por dez, de modo que o eixo vertical mostra o número de casos novos de COVID-19 para cada cem mil habitantes).

Observar que o mês de março começa com valores de R_t maiores que 2 (dois) e a incidência da COVID-19 aumentando. Então o índice de isolamento social começa a aumentar, a partir do dia 18 de março, e isso está associado à redução importante do R_t . Ao fim de março, quando o isolamento social alcança o valor de 60%, o R_t se torna menor que um, e a incidência da COVID-19 começa a baixar. Um caso de sucesso no controle da pandemia [14].

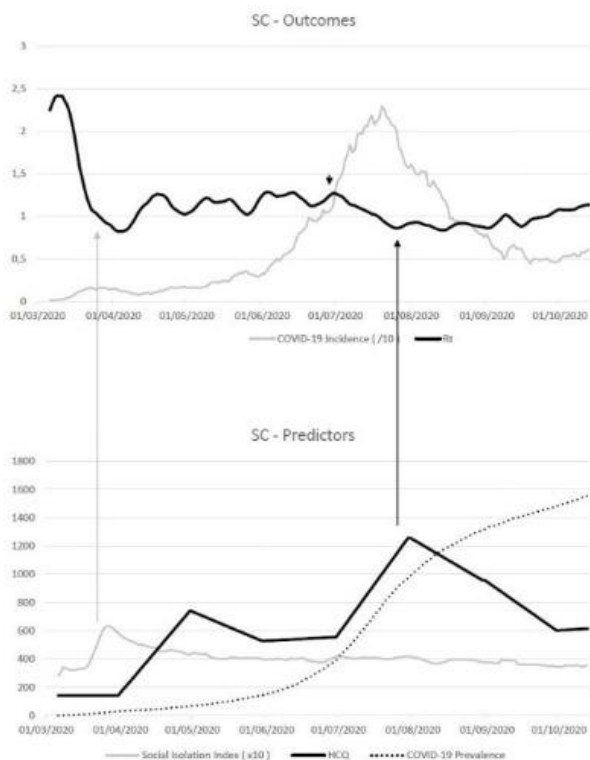


Figura 1. Comportamento da pandemia COVID-19 em Santa Catarina (SC), um dos estados brasileiros, em 2020. Na metade superior da figura estão os desfechos (outcomes), o valor do R_t (número efetivo de reprodução), na linha contínua preta e a incidência da COVID-19 (o número de novos casos por dia, por milhão de habitantes) na linha contínua cinza. Na metade inferior da figura estão os preditores (predictors), ou seja, os fatores que entendemos serem capazes de influenciar o comportamento da pandemia. A linha contínua cinza na metade inferior da figura é o valor do índice de isolamento social (o percentual de pessoas que ficou em casa, a cada dia) [14].

Depois desse sucesso inicial, um embate de interesses políticos e econômicos influenciou o debate público sobre o tema “combate à pandemia”, muitas vezes sobrepondo-se ao conhecimento técnico (epidemiológico e clínico) de forma evidente ou dissimulada.

Se a disputa entre indivíduos e pequenos grupos ocorre naturalmente, como tendência biológica de nossa espécie, ou se é fomentada por interesses ocultos de terceiros, que se beneficiam política e financeiramente com a criação de conflitos, seria um tema muito interessante para investigação, para o qual este livro pode dar alguns vislumbres.

A pandemia foi o cenário e contexto para vários destes conflitos construídos artificialmente, e um deles envolveu a cloroquina, um medicamento sem consciência, sem partido e sem patente, como personagem. Um curioso momento da história da medicina e das ciências sociais.

Capítulo 6

As notícias sobre o uso da cloroquina são tratadas de forma diferente no Ocidente

Enquanto no Oriente não parece ter havido grande celeuma sobre a inclusão da recomendação de se usar cloroquina nos primeiros protocolos de prevenção e tratamento da COVID-19, no mundo ocidental o caso ocorreu de forma muito diferente.

Começou em Marselha. Didier Raoult era o diretor da Unidade de Pesquisa em Doenças Infecciosas e Tropicais do Instituto Hospitalar Universitário localizado naquela cidade do sul da França. Raoult é médico especialista em doenças infecciosas e cientista responsável por importantes descobertas no que era, até então, uma longa e exitosa carreira, na qual chegou a ser presidente da Universidade de Aix-Marseille por cinco anos [15]. Reumatologistas como eu, por exemplo, já haviam tido algum contato com uma de suas descobertas: ele publicou no ano 2000 a identificação do microrganismo causador da Doença de Whipple, uma doença reumática rara que é causada por uma infecção intestinal [16].

Em março de 2020, Raoult publicou um pequeno trabalho em que investigava a carga viral de pacientes com COVID-19 tratados com cloroquina, às vezes em associação com azitromicina (um antibiótico usado para tratamento de infecções respiratórias causadas por bactérias, mas que também possui algumas

propriedades antivirais verificadas em laboratório) [17]. Neste trabalho, Raoult e sua equipe reuniram dados de vinte pacientes com COVID-19 tratados com hidroxicloroquina, comparando-os com dezesseis pacientes que não receberam o medicamento. O foco deste pequeno estudo foi na pesquisa da presença do vírus SARS-CoV-2 com o exame de PCR (reação em cadeia da polimerase) de secreção da nasofaringe. A principal conclusão do estudo foi: *após seis dias de tratamento, “100% dos pacientes tratados com uma combinação de hidroxicloroquina e azitromicina foram curados virologicamente, em comparação com 57,1% dos pacientes tratados apenas com hidroxicloroquina e 12,5% no grupo de controle ($p < 0,001$)”* [18].

Com a pandemia, o exame de PCR da nasofaringe tornou-se conhecido do público. Uma haste com algodão estéril na extremidade é introduzida pela narina do paciente para coletar um pouco de secreção, que é analisada por técnicas moleculares. Em tubos de ensaio, o material coletado passa por vários ciclos de aquecimento, resfriamento e reação com moléculas capazes de se ligar a fragmentos de genes específicos (no caso, o RNA do vírus que se deseja identificar) e com a enzima chamada polimerase, que vai reproduzir esse fragmento de gene, amplificando sua quantidade. Após a repetição deste processo algumas vezes, se obtém uma quantidade identificável do fragmento de gene, caso o vírus esteja presente na amostra coletada do paciente.

Essa breve explicação deve ser suficiente para se entender a complexidade desta técnica de

laboratório. Neste exame (e em qualquer exame para fins diagnósticos) com alguma frequência ocorrem resultados falso-negativos (isto é, o vírus estava presente no paciente, mas em algum momento do processo laboratorial, a multiplicação do fragmento de gene pesquisado falhou). Por outro lado, também é possível que exames de pacientes já curados identifiquem a presença do vírus (exames falsos-positivos). Isso ocorre porque a técnica de PCR identifica fragmentos dos genes virais, e não os vírus por completo. Uma quantidade de vírus mortos e fragmentados na secreção nasal de um paciente já curado pode resultar num exame falsamente “positivo”. Por esse motivo, tanto na prática clínica quanto em pesquisa científica, os resultados desses exames devem ser interpretados com cautela, e repetidos sempre que houver margem à dúvida.

Em um número tão pequeno de casos como no estudo apresentado, basta que alguns exames tenham sido falsos positivos ou falsos negativos para gerar o resultado obtido de forma irreal.

Além disso, a carga viral por PCR pode ser uma informação importante para alguns aspectos do estudo da doença, mas não é a informação mais importante para se avaliar o sucesso ou não de um tratamento, porque é muito variável entre os indivíduos. Há pessoas que ficam gravemente doentes mesmo com pouca carga viral; e há pessoas que não manifestam sintoma nenhum, mesmo tendo carga viral abundante.

O processo da doença infecciosa é uma combinação da entrada de microrganismos no paciente

e da reação que o organismo do paciente faz a esses microrganismos. Uma reação muito intensa, com grande intensidade de inflamação, é o que caracteriza os casos graves - algo mais dependente das características do paciente do que do microrganismo em si. Portanto, informações sobre a intensidade dos sintomas, tempo de duração dos sintomas, necessidade de hospitalização para ventilação mecânica ou ocorrência de morte são informações muito mais relevantes para se avaliar a eficácia de algum tratamento contra a COVID-19 do que a positividade ou negatividade do PCR nasal.

Mas mesmo estas informações (geralmente chamadas de “desfechos clínicos” pelos cientistas) são de difícil interpretação. Quando se diz, por exemplo, que em determinada pesquisa no grupo de pacientes tratados houve menor número de mortes, é preciso considerar vários aspectos, desde os mais simples aos mais complexos: seria um menor número absoluto de mortes, ou um menor número percentual? E quais foram as causas das mortes, eram mesmo relacionadas à doença que se tentou tratar? Ou será que os pacientes não tratados eram mais graves por algum outro motivo, e morreram mais por essas outras razões?

Voltaremos a discutir a dificuldade da “busca da verdade” na ciência médica e os desdobramentos da publicação de Raoult ao longo deste texto. Por enquanto, basta entender como este trabalho de 2020 é apenas uma peça pequena na pesquisa científica. Ele tenta investigar a carga viral em pacientes com COVID-

19 tratados com cloroquina, mas acrescenta pouca informação ao que já se sabia sobre o assunto. As críticas feitas acima ao trabalho não o invalidam - talvez seus resultados sejam mesmo corretos. Dentro do contexto de um conjunto maior de informações clínicas, o trabalho faz sentido, mas todo o conjunto de dados apontaria apenas para um pequeno tamanho de efeito da cloroquina, na melhor das hipóteses - nada para se produzir grande celeuma. Mas houve uma grande diferença, além da eloquência e do gosto pela controvérsia que são partes da personalidade de Raoult: ele estava nas redes sociais.

Em fevereiro de 2020 Didier Raoult postou em seu canal do YouTube um vídeo intitulado “*Coronavirus: Fin de Partie*” (Coronavirus: fim de jogo ou “*game over*”). Nele, o professor contava sobre resultados animadores dos pesquisadores chineses com o uso da cloroquina, e o vídeo foi amplamente visualizado na França [19]. Um pouco depois ele publicou os resultados de seu trabalho (em 20 de março de 2020) e logo a seguir, em 21 de março, o presidente norte-americano Donald Trump também foi às redes sociais (no então Twitter): “*Hidroxicloroquina e azitromicina, tomadas juntas, têm uma chance real de serem um dos maiores divisores de águas [“game-changers”] na história da medicina*” [20].

O presidente Trump não mentiu, mas exagerou. De fato, havia chance real para existir algum efeito benéfico da cloroquina no tratamento da COVID-19, mas não era grande a chance desse efeito ser tão poderoso para controle da pandemia sem estar

associado às demais medidas de isolamento e distanciamento social, uso de máscaras e higiene de mãos. Não há nesta declaração de Trump um antagonismo evidente entre as medidas de controle da pandemia, mas há em outras declarações um descrédito ao isolamento social. A disseminação da propaganda pró-cloroquina e anti-isolamento versus a propaganda pró-isolamento e anti-cloroquina ocorreu com grande intensidade e velocidade pelas redes sociais. Chegando ao Brasil, o presidente Jair Bolsonaro, notório simpatizante de Donald Trump, aderiu à iniciativa pró-cloroquina para o combate à pandemia e também demonstrou ser contrário ao isolamento social [21].

E a mensagem geral e equivocada na mídia parecia ser que a adoção de uma das medidas de combate à COVID-19 deveria levar ao menosprezo da outra, o que é ilógico do ponto de vista técnico. Higiene e medicamentos devem ser associados para controlar doenças, eles não são antagonistas – eles são até deusas irmãs na mitologia da medicina grega: Hygeia e Panacea. No entanto, do ponto de vista político, faz muito sentido que a cloroquina e o isolamento social devam lutar como antagonistas durante a pandemia.

Em 28 de março de 2020, o FDA publicou uma Autorização de Uso Emergencial da cloroquina para o tratamento da COVID-19 [22]. Infelizmente, a autorização só permitia o uso em pacientes hospitalizados [23], aqueles casos com a doença já estabelecida em fase inflamatória. Também no Brasil, o Ministério da Saúde anunciava que permitiria o uso da

cloroquina apenas para o tratamento de pacientes graves hospitalizados, não recomendando o uso fora do ambiente hospitalar [24]. Muito barulho por nada, pois tratando apenas pacientes graves, a cloroquina não tem tempo de exercer algum efeito benéfico; resta-lhe apenas a possibilidade de causar efeitos adversos – o que de fato ocorreria.

Capítulo 7

O uso da cloroquina no Brasil nos primeiros meses da pandemia: o conflito entre a “autonomia” do indivíduo e o “controle” estatal

Entre pressões contra e a favor do uso da cloroquina, inclusive com duas substituições do Ministro da Saúde do Brasil, foi publicado pelo Ministério da Saúde um protocolo que orientava o uso da cloroquina no tratamento da COVID-19, em 20 de maio de 2020, mesmo em casos ambulatoriais (isto é, não hospitalizados), mas mesmo assim apenas após o início de sintomas [25]. O protocolo afirmava que “apesar de serem medicações utilizadas em diversos protocolos e de possuírem atividade in vitro demonstrada contra o coronavírus, ainda não há meta-análises de ensaios clínicos multicêntricos, controlados, cegos e randomizados que comprovem o benefício inequívoco dessas medicações para o tratamento da COVID-19. Assim, fica a critério do médico a prescrição, sendo necessária também a vontade declarada do paciente” [26].

De fato, a prescrição de cloroquina para o tratamento da COVID-19 era, naquele momento, uma decisão com grande margem à dúvida. De forma simples, o dilema técnico em se prescrever ou não a cloroquina para o tratamento de um caso de COVID-19, naquela época, poderia ser descrito assim:

- a) Era possível que alguns pacientes se beneficiassem do uso, com redução da

gravidade e duração dos sintomas, por efeito antiviral (redução da viremia, a quantidade de vírus circulantes no organismo) e por efeito anti-inflamatório (redução da resposta de agressão do organismo aos vírus). Porém, como vimos, o tamanho desses efeitos com a cloroquina, uma medicação de início de ação muito lento, dificilmente seria significativo em um tempo tão curto de tratamento, e tendo já iniciado o processo de doença. Talvez os pacientes que fossem evoluir para doença mais prolongada tivessem algum benefício com o tratamento, mas para a grande maioria, aqueles que evoluem para a cura espontaneamente, o tratamento provavelmente não faria nenhuma diferença. A maior chance de algum benefício com a cloroquina seria com seu uso profilático (prevenção antes do contágio); a menor chance de se ter algum benefício com a cloroquina é dos pacientes com COVID-19 já grave, hospitalizados. Os pacientes nos primeiros dias de sintomas leves estão justamente na transição entre os dois grupos. Somente em uma análise individualizada, caso a caso, um bom médico poderia pensar e raciocinar se parece que algum paciente específico poderia se beneficiar da cloroquina.

- b) Também era possível que alguns pacientes tivessem problemas com o uso do medicamento. O principal receio era o risco de arritmia cardíaca, pois a cloroquina é um dos muitos

medicamentos capazes de prolongar o “intervalo QT”, um período de tempo do ciclo elétrico do coração em que ele é mais vulnerável a distúrbios do ritmo. O risco não é alto. Vários medicamentos comuns também fazem o prolongamento do QT, e a taxa de ocorrência de arritmia com a cloroquina é muito baixa (no uso geral deste medicamento, já se demonstrou que não há risco aumentado de morte súbita por causa cardíaca pelo uso de cloroquina [27]. Mesmo assim, diante de um possível uso em grande escala em uma nova doença, envolvendo pacientes que podem estar graves, a preocupação era razoável. Quanto mais grave é a situação clínica do paciente, maior o risco de se desencadear uma arritmia. Novamente, somente em uma análise individual de cada caso um bom médico poderia pensar sobre isso e definir se a cloroquina é muito arriscada para algum paciente específico

O bom senso indicaria que a melhor conduta seria que a(o) médica(o), individualmente, usasse do melhor do seu conhecimento sobre o medicamento e sobre as condições clínicas e preferências de cada paciente a fim de que chegassem (ambos) à melhor escolha possível para o caso em questão, naquele momento: usar ou não a medicação. E deveria imperar um tranquilo respeito à decisão tomada, todos cientes de que a escolha foi feita com o melhor conhecimento disponível e com a boa intenção de se buscar o melhor para o paciente.

As boas práticas na arte e no ofício da medicina sempre funcionaram dessa maneira, e as pessoas comuns geralmente entendem e respeitam isso.

Essa forma de trabalhar em medicina se chama “autonomia”, um conceito que se aplica tanto ao profissional quanto ao paciente. Embora existam regras gerais para decisões na medicina, comumente chamadas de “consensos” ou *guidelines*, que orientam a conduta diante de situações bem definidas (por exemplo, qual medicamento e que dose usar para tratar uma doença específica), existem tantas variações entre as pessoas e entre momentos de evolução de uma doença que é impossível estabelecer regras que abranjam todas as possibilidades que ocorrem em um mundo real. O conhecimento técnico geral do profissional aliado ao bom senso de se avaliar a situação específica leva a decisões que podem não estar previstas em roteiros prontos, mas que são as melhores para um determinado paciente, com uma certa doença, em um momento específico.

Aceitar que uma conduta assim seja realizada, por ser a melhor possível, apesar de não se seguir um roteiro pré-determinado de consenso geral, é o que caracteriza o respeito à autonomia profissional. Roteiros, guias e *guidelines* precisam ser escritos e conhecidos pelos profissionais, mas eles não contêm valores absolutos, sendo necessário haver margem de manobra aos profissionais para as inúmeras situações imprevistas de doenças ou variações individuais entre os pacientes.

Há diversos exemplos. Doenças raras, aquelas que acometem um pequeno número de pessoas, dificilmente passaram pelos experimentos chamados “ensaios clínicos”, em que um conjunto de pacientes recebe um medicamento para fins de testes, porque não há um número suficiente de pessoas com a doença para que isso seja possível. Então, muitas vezes não há “consensos” ou guias para o tratamento dessas doenças. É baseado no conhecimento de como a doença funciona (a fisiopatologia), de quais sinais ou sintomas o paciente está apresentando (a clínica), de como os medicamentos funcionam (a farmacologia), junto ao conhecimento de relatos de tratamentos já feitos por outros colegas (que podem ser encontrados na literatura médica) que o profissional pode planejar alguma proposta de tratamento para uma situação nova.

Não é pouco o conhecimento necessário para um trabalho assim. Pelo contrário, precisa-se de mais conhecimento do que seria necessário para apenas seguir um roteiro já escrito. Por isso, não são todos os médicos que se sentem aptos a lidar com doenças raras ou novas doenças. Isso gera ansiedade e insegurança ao profissional honesto, mas inexperiente. E é para essas situações que pacientes de bom senso sabem que devem buscar profissionais de grande conhecimento e experiência, também numa procura e escolha individuais, um exercício da autonomia do paciente (infelizmente, os sistemas de saúde pública geralmente não permitem que os pacientes escolham o

médico que os tratará, o que deveria ser considerado uma questão de preocupação para os direitos civis).

As autonomias profissional e do paciente são necessárias para se alcançar o melhor resultado possível da prática médica. Como tudo, porém, a autonomia não é um valor absoluto e pode ser usada para o mal, quando tratada de forma degenerada. Em sua origem, o conceito de autonomia serve para permitir que, diante de uma situação nova, imprevista, ou muito particular, o profissional e o paciente possam seguir um caminho também original, ligeiramente diferente do determinado nos roteiros, adaptando uma técnica de tratamento para o contexto presente, de forma a tentar o melhor resultado possível para o caso que traz uma dificuldade inesperada. Se o conceito de autonomia se afasta de seu propósito original (se “degenera”), ele pode ser maleficamente usado para justificar o charlatanismo.

Sempre existiram, na prática médica, os tratamentos supostamente eficazes que surgem de repente, como uma “novidade” aos consensos médicos reconhecidos, que ainda não foram testados com rigor científico pleno, mas que já são ofertados por alguns profissionais médicos baseados em seu “conhecimento” da doença e no “mecanismo de ação” do novo tratamento - mas o conhecimento aqui é apenas superficial, ou enganoso. O novo “tratamento” na verdade não tem efeito real. Pelo fato de que sempre existe um número de pacientes que melhora (por causa do alívio da dor que acontece pelo efeito placebo, baseado na crença e na expectativa da mente do

paciente no resultado do novo tratamento, ou mesmo pela melhora espontânea de certas doenças), terapias ineficazes às vezes prosperam por um certo tempo, geralmente desaparecendo gradualmente à medida que as pessoas percebem que o tamanho do seu efeito vai se reduzindo na mesma medida que diminui a impressão de “novidade” da terapia, uma característica típica do efeito placebo (é por isso que o charlatanismo sempre existiu, mas a forma com que ele aparece costuma variar em “modas” que duram alguns meses ou anos em um certo local).

A existência do charlatanismo é o preço que a sociedade paga para permitir que exista autonomia para a profissão médica, que é necessária para o tratamento das doenças raras e das situações imprevistas ou inusitadas em qualquer doença. Na maioria das vezes, é um preço aceitável para um bem maior.

O ponto ótimo para se situar, entre quanto se pode permitir de margem de liberdade para ação médica e quanto se deve permanecer rigidamente limitado a um roteiro, numa situação única de relação entre médico e paciente, é um dilema. Um dilema que, politicamente, antagoniza os defensores das liberdades individuais e os adeptos dos planejamentos sociais.

Em breve discutiremos mais profundamente as influências das preferências políticas e de visões de mundo das pessoas sobre suas escolhas e decisões enquanto profissionais, e a influência do embate político no caso específico da cloroquina na pandemia da COVID-19.

Capítulo 8

Inicia-se um grande estudo sobre a cloroquina como forma de prevenção à COVID-19

Voltemos aos aspectos farmacológicos da cloroquina. No início da pandemia já sabíamos que ela tem efeitos anti-inflamatórios e antivirais (chamamos os efeitos de uma medicação de sua “farmacodinâmica”, o estudo daquilo que o medicamento faz nos seres vivos), mas que a cloroquina circula pelo organismo humano de forma muito lenta, disseminando-se através das membranas celulares e lentamente “impregnando” os tecidos do corpo, acumulando-se progressivamente nas organelas intracelulares mais ácidas e demorando várias semanas para alcançar as concentrações necessárias para ter efeitos significativos (chamamos o estudo da circulação de uma medicação pelo organismo de “farmacocinética”).

Esses dois fatores reforçam a ideia de que, se um efeito positivo da cloroquina no combate à COVID-19 viesse a ser comprovado em estudos clínicos, seria em grandes estudos de profilaxia (prevenção). Isto é, a situação em que pessoas expostas ao risco de contrair a doença (geralmente profissionais de saúde) usam o medicamento preventivamente.

Curiosamente, o uso preventivo de um medicamento parece ser um bom exemplo da necessária colaboração íntima entre as deusas irmãs Higeia e Panaceia.

Por terem tempo de fazer o tratamento meses antes de contraírem a doença, já estariam com concentrações adequadas do medicamento em seu sangue e tecidos quando sofressem o contágio pelo vírus SARS-CoV-2. E assim estes vírus, se a cloroquina fosse eficaz, encontrariam mais dificuldade em se multiplicar nas células da pessoa tratada, porque esta teria o interior dos seus lisossomos celulares alcalinizado pela ação do medicamento. A resposta inflamatória frente à doença também seria menor pelo efeito anti-inflamatório do medicamento. Por serem em geral pessoas saudáveis, e o uso profilático da cloroquina se basear em doses baixas do medicamento, o risco de complicações por efeitos adversos seria praticamente inexistente.

Teoricamente, fazia sentido. Faltava ainda o grande ensaio clínico de prevenção que poderia demonstrar a redução da taxa de infecção ou a intensidade dos sintomas em pessoas previamente tratadas com cloroquina em comparação a pessoas tratadas com placebo. Teria de ser um estudo com um número muito grande de pessoas, pois não se sabe quais dos participantes do estudo vão se infectar nem quando a infecção ocorrerá ao longo do estudo.

A essa altura eu acompanhava com curiosidade o andamento de um grande estudo chamado COPCOV (Avaliação da hidroxicloroquina ou cloroquina para a prevenção da COVID-19). Iniciado em março de 2020, liderado pelo Prof. Nicolas White e pelo Dr. William Schilling, de Oxford, pretendia incluir 40.000 participantes em diferentes países da Europa, Ásia e

África para avaliar o tamanho do efeito de proteção da cloroquina usada profilaticamente. Este seria o estudo definitivo - aquele capaz de mostrar o real efeito do medicamento. Seus resultados poderiam reduzir a controvérsia e colocar o uso da cloroquina na pandemia em seu devido lugar (toda a história da pesquisa está disponível em <https://www.tropmedres.ac/covid-19/copcov/copcov-news>) [28].

Capítulo 9

Uma das maiores mentiras em pesquisa médica de todos os tempos passou na TV, divulgada com método.

Foi então que, na noite de 22 de maio de 2020, uma reportagem transmitida no principal telejornal brasileiro noticiou a publicação da *“pesquisa mais abrangente até hoje sobre o uso da cloroquina em pacientes com COVID-19”*. Não era do COPCOV que estavam falando. Disse assim o locutor do telejornal: *“O estudo, publicado na revista Lancet, incluiu 96 mil pacientes em 671 hospitais ao redor do mundo”*. *“O estudo mostrou que usar o medicamento aumenta o risco de arritmia cardíaca, e também de morte”*. *“A conclusão é de que não há qualquer benefício para o uso deste medicamento no tratamento da doença e que por isso não deve ser indicado para o uso fora de estudos clínicos”*.

Essa divulgação teve grande impacto, e praticamente decretou o fim das autorizações de uso da cloroquina contra a COVID-19, bem como do andamento das pesquisas com o uso do medicamento. Trataremos com mais profundidade deste estudo e suas consequências ao longo do livro. Logo será revelado que este estudo era uma mentira. E, mesmo que não fosse mentiroso, por sua metodologia pobre deveria ser tratado como um estudo de menor importância, não muito mais relevante que o estudo da carga viral do Prof. Raoult. Mas a divulgação desse estudo contrário à cloroquina foi feita com grande intensidade e método.

No telejornal daquela noite, a notícia foi dada imediatamente depois de uma outra reportagem, que apresentava um comentário do diretor do programa de emergências da Organização Mundial de Saúde, afirmando que a América do Sul era o “*novo epicentro da COVID-19*”, que o “*Brasil era o país mais afetado*” e que “*sabe que o governo brasileiro aprovou um novo protocolo para o uso de cloroquina, mas insistiu que as evidências disponíveis no momento não sustentam o uso amplo da substância para o tratamento*” [29].

O governo federal brasileiro de então, do presidente Jair Bolsonaro, alinhado a movimentos políticos de direita e ao presidente norte-americano da época, Donald Trump, não estava agindo errado ao permitir o uso da cloroquina como prerrogativa da autonomia médica e dos pacientes (estava errado quando menosprezava a importância do isolamento social naquele momento, em que o isolamento ainda era necessário). Seus antagonistas políticos estavam certos quando defendiam a importância do isolamento social naquele momento, mas estavam errados na crítica à autonomia médica no uso da cloroquina (também vão estar errados, um pouco mais tarde, ao insistir no isolamento social quando já não havia mais razões técnicas para mantê-lo).

Mas o fato a observar no telejornal é que, em vez de combinar as medidas que poderiam ser salutares no combate à pandemia, parecia haver um persistente esforço narrativo na imprensa em antagonizar as medidas propostas pelo governo e por sua oposição. Isso sugere fortemente que a imprensa

também foi um agente político na disputa porque não há antagonismo técnico entre o uso da cloroquina e o isolamento social.

O encadeamento destas duas notícias no telejornal (uma crítica ao governo por sua permissão ao uso da cloroquina por médicos logo seguida do anúncio do estudo publicado pelo Lancet com resultados negativos à cloroquina) é uma pequena evidência de um fato histórico desse período: o uso das notícias sobre o combate à pandemia para beneficiar ou prejudicar a imagem pública dos personagens e organizações do meio político de preferência dos órgãos de imprensa. Para acentuar os antagonismos entre os grupos políticos em disputa eleitoral, em vez de buscar os pontos de conciliação para a administração do país.

E tratava-se, provavelmente, de um esforço coordenado internacionalmente. O estudo no Lancet havia sido publicado poucas horas antes da divulgação no telejornal. Não é comum que a notícia de uma publicação científica aconteça tão rapidamente, a não ser que existam contatos entre as fontes do artigo e os meios de comunicação, e ambos tenham interesse na ampla divulgação dos resultados.

Esta conduta do telejornal é uma escolha de seus editores, uma escolha pelo conflito. E essa é uma maneira de pensar e agir politicamente. Não por acaso, a mesma maneira de pensar e agir politicamente de Trump e Bolsonaro. Os dois lados estavam lutando o mesmo combate, com as mesmas armas.

Agora, teremos de que fazer um intervalo no relato da história da cloroquina durante a pandemia. Teremos que tentar entender as origens dessa forma de entender o mundo, raciocinar e agir que leva ao antagonismo e conflito entre ideias e pessoas: a dialética.

Capítulo 10

Quantos devem participar de decisões sérias: um, dois ou todos?

As pessoas, em sociedade, naturalmente formam grupos, por afinidades e interesses comuns. Sempre há pontos de diferença e de semelhança entre eles. Pessoas ou entidades em posições de poder sobre esses grupos (como um telejornal de uma empresa de comunicação) podem agir de forma a destacar e estimular os pontos de diferença ou de semelhança entre os grupos.

A maneira de pensar e agir politicamente adotada pelos editores do telejornal brasileiro é a dialética. A técnica dialética funciona baseada em evidenciar e ampliar as diferenças entre grupos, em vez de somar as forças destes mesmos grupos. Uma palavra para “diferença de potencial”, na física, é “tensão”. “Tensionar” é uma expressão frequentemente usada pelos agentes políticos dialéticos, quando estão exacerbando potenciais conflitos entre grupos.

A dialética tem suas origens contemporâneas na filosofia de Georg Hegel, germânico que no início do século XIX dizia que “o que em geral move o mundo é a contradição”. Para ele, dois pensamentos diferentes sobre algo (que se costuma denominar, didaticamente, de “tese” e “antítese”) são agentes existentes em “contradição” em um momento, que vão levar a uma solução que “supera” a contradição, num momento

posterior. Essa solução é chamada, também didaticamente, de “síntese”. [30]

Não há grande inovação nessa ideia, que certamente é mais antiga que Hegel. Heráclito, pensador grego da antiguidade, no século V a.C, dizia que não haveria unidade na natureza, mas sim “dualidades em tensão” [31]. A ideia de dualidades em tensão está presente em diversas culturas ancestrais, por todo o planeta, mas não é a única maneira de entender e explicar o mundo.

“Monismo” é o nome que se pode dar à filosofia que considera haver uma “unidade” como um princípio gerador ou que contém outras coisas menores e, portanto, serve como guia para a solução de conflitos. Quando dois partidos políticos de correntes opostas numa disputa eleitoral concordam em uma conduta em nome de uma política de estado que é superior à disputa eleitoral e mais duradoura que um mandato de governo, temos um exemplo de uma referência monista a solucionar um conflito prático. Por outro lado, uma ditadura que não permite o surgimento e divulgação de ideias contrárias às suas é também uma organização de pensamento monista. As ideias são apenas ferramentas para a compreensão do mundo e podem ser boas ou más conforme as mais variadas circunstâncias.

“Dualismo” é a filosofia que trabalha considerando duas polaridades opostas com capacidades de poder semelhantes, em conflito. Quando dois partidos disputam o poder acreditando que o bem está a seu lado e o mal do outro, destruir o

adversário a qualquer custo e com qualquer método é uma conclusão lógica. A vitória em uma eleição, ou a tomada violenta do poder, dá ao grupo vitorioso o ímpeto de implantar sua ideologia e agenda política sobre a nação, mesmo sobre aqueles que não concordam. A lógica dualista facilmente degenera para uma ditadura de caráter “monista”. O raciocínio dialético se enquadra aqui. Entretanto, como discutiremos mais tarde, há situações em que o raciocínio dialético funciona muito bem.

“Pluralismo” é a forma de pensar que considera que as múltiplas variações existentes entre as coisas podem ser todas relevantes, atuantes e merecedoras de consideração. Quando múltiplos partidos participam de uma disputa eleitoral com relativa semelhança de chances de vitória, e são realmente portadores de ideologias diferentes (e não apenas ajuntamentos em grupos por conveniências de interesses), temos um exemplo de uma situação pluralista.

Na vida prática, nenhuma das três filosofias é absoluta. Todas as três são necessárias (o que, ironicamente, é uma conclusão pluralista).

É um fato evidente a pluralidade de pessoas, ideias e condutas por toda a parte. O respeito que desejamos ter por toda vida humana nos leva a pensar de forma pluralista em princípio. E os problemas práticos, frequentemente, têm muito mais do que apenas duas opções para solução. Por exemplo, se estou com fome e a despensa vazia, mas com algum dinheiro no bolso, posso escolher ir ao supermercado mais próximo a pé, de bicicleta, de carro, a cavalo, de

ônibus, de patinete, etc. Todas são soluções possíveis para o problema do transporte. Chegando ao supermercado para comprar pão, posso me deparar com dezenas ou centenas de opções, todas válidas para resolver o problema da minha fome.

Em princípio, a filosofia pluralista é a que me permite considerar todas as alternativas e mantê-las como possíveis opções para as situações mais apropriadas a cada uma delas. Posso escolher ir ao supermercado de bicicleta em um belo dia de sol, mas também posso escolher ir de carro numa noite de chuva, como também posso escolher ir a pé, mesmo com chuva, se o dinheiro que tenho é pouco e preciso economizar para a comida.

Podemos compreender facilmente que a base do raciocínio humano deve ser pluralista e tolerante com as múltiplas variações do mundo. Mas o raciocínio pluralista facilmente se degenera na falta de eficiência e de foco. Frequentemente, não conseguimos pensar em múltiplas opções de forma realmente simultânea. Com facilidade, podemos ficar indecisos na escolha do tipo de pão a comprar, diante de prateleiras com dezenas de opções no supermercado.

É muito mais simples e eficiente atuar em escolhas duais. Comparando as características de dois itens, rapidamente conseguimos escolher qual é o mais apropriado para a situação do momento.

A dualidade também facilita a identificação e reconhecimento de características pelo raciocínio humano. Há uma ampla gama de variações de sabores de pão, mas posso concentrar meu foco na dualidade

entre doce e salgado, por exemplo, e assim direcionar meu raciocínio e fazer uma escolha mais rápida e eficiente.

Principalmente por esse motivo, pela simplificação, a dualidade é tão presente em nossa forma de pensar. Não é exatamente uma representação precisa da realidade na maioria das vezes, mas uma forma didática de explicar, compreender e atuar sobre situações do mundo.

Por fim, é preciso destacar que sem um referencial único (um padrão), escolhas não são possíveis. O padrão ideal é teórico, mas é um. Trata-se de um sistema monista que possibilita definir, entre duas ou mais opções, a “melhor”. Mas não um referencial único e imutável para todas as coisas. Mesmo aqui, há pluralidade. O que é a melhor solução para um problema em uma certa época, pode não ser a melhor solução no futuro. As circunstâncias podem ter mudado.

Portanto, não é necessário escolher entre as três filosofias. Todas são necessárias, cada uma a seu momento e em seu lugar apropriados. Em resumo, como regra geral: a base deve ser pluralista, porque muitas são as variações e possibilidades; as análises podem ser dualistas, porque comparações feitas aos pares são mais eficientes; e o referencial deve ser monista, para haver uma direção e sentido para as escolhas. Tantas são as necessidades e escolhas no mundo e na vida humana, que haverá oportunidades para as três ideologias.

Capítulo 11

A dialética é válida, mas não é suficiente

Além de não ser a única filosofia, a dialética em si não traria, necessariamente, a necessidade de amplificação das diferenças. Como uma maneira de se pensar, entender e agir sobre o mundo, a dialética poderia ser conduzida de modo a se identificar duas maneiras diferentes de se entender sobre determinada coisa, materializadas na forma de dois grupos de seres humanos (um representando a “tese” e outro representando a “síntese”), mas buscando a síntese através da aproximação e combinação entre as semelhanças e aspectos complementares (não antagônicos) dos dois grupos e de suas ideias.

Há, porém, dois grandes problemas na filosofia de Hegel.

Primeiro problema: A crença de que sua filosofia, o “Idealismo Absoluto”, seria capaz de compreender (abarcando) discursivamente algo como o “Absoluto”, a explicação primária (monista, mas única e imutável) de todas as coisas.

O bom senso do ser humano comum consegue, humildemente, entender que é impossível que uma filosofia abarque o “Absoluto” pela mera observação da existência de tantas filosofias e crenças diferentes no mundo, ao longo da história. O ser humano comum, em geral, aceita que não consegue entender tudo sobre todas as coisas, e acredita que nenhum ser humano, assim como ele, seja plenamente capaz disso. O que

costuma levar à saudável postura de respeitar os sábios e as autoridades, mas ao mesmo tempo desconfiar de suas pretensas “verdades”.

Segundo problema: A extrapolação de que sua filosofia de “dualidades em tensão” se aplica como explicação geral da própria história da humanidade. Ao aplicar sua filosofia à ciência social, e colocando “tese” e “antítese” materializados como “opressores” e “oprimidos” em uma sociedade, Hegel acredita que conflitos são etapas necessárias. Supostamente, depois deles necessariamente surgiria uma “síntese” melhor que as duas entidades em conflito anteriores, e é dessa forma que a humanidade caminharia para estágios melhores. Novamente, o bom senso do ser humano comum entende que isso não pode ser verdadeiro, porque contraria os fatos. Em um conflito realmente sério, a mera observação da história mostra que muitas vezes um dos grupos decide exterminar o outro, o que por si só demonstra que não se obteve a melhor solução para o impasse.

Certamente há algumas verdades nas ideias de Hegel. Os problemas estão na crença de que seu conjunto de ideias abranja “toda a Verdade” e se aplique a todas as situações, principalmente para determinar a evolução da humanidade.

Felizmente, Hegel ainda não havia abandonado a noção de causalidade primária no mundo das ideias (o ideal monista). Sua dialética tem elementos de monismo. Para Hegel, assim como para Platão, as ideias é que moldam a sociedade. Ele acredita em um “Absoluto” no mundo das ideias que influencia a

construção do mundo real na história humana. Desse modo, ainda é possível se tratar das diferenças entre duas ideias, buscando a “síntese” em direção a um referencial externo, do qual ambos os grupos em disputa estão parcialmente apartados. Sem ser detentor da “verdade absoluta”, nenhum dos grupos pode ter o direito de exterminar o outro, ou de se valer de métodos imorais para vencer a disputa.

Porém, depois de Hegel, Karl Marx e Friedrich Engels, outros filósofos germânicos do século XIX, somaram à dialética hegeliana o conceito de “materialismo histórico”, que elimina o referencial monista externo. Para o marxismo são os elementos materiais que determinam o surgimento das ideias, e não o contrário. O acúmulo de riqueza (capital) surge do domínio de certos grupos (que se tornarão os “opressores”) sobre os meios de produção na sociedade e a partir daí tais grupos desenvolvem as ideias que estabelecerão as relações sociais, religiosas e políticas.

Ou seja, para Marx as ideias são consequências (e não causas) do mundo natural e social, e são forjadas pelas classes sociais que foram beneficiadas por circunstâncias que as levaram a situações de poder. Do alto da posição de poder, as classes opressoras estabelecem regramentos: cultura, religião, direito e moral (ideias materializadas em códigos de regras) são elaboradas de modo a manter o estado de coisas (status quo) e a manter algumas classes com poder sobre as outras. Para o marxismo, qualquer mudança social é possível, pois os regramentos morais, religiosos

e sociais são apenas circunstanciais. Não têm lastro em ideais morais externos à sociedade.

Esse conjunto de regramentos, explícitos ou tácitos, compõem o que Marx e Engels chamam de “superestrutura” da sociedade. Eles também defendem que os grupos envolvidos frequentemente não têm conhecimento ou consciência desta relação, e que na medida que tomarem consciência desses fatos, as classes sociais “oprimidas” poderão representar a “antítese” aos sistemas político, religioso, social e econômico vigentes. Marx defende que investigadores da sociedade devem expor as contradições sociais para que surjam as tensões dialéticas entre tese e antítese e, depois dos conflitos resultantes disso, se estabelecerá uma situação melhor que a anterior [32,33].

O bom senso do ser humano comum consegue entender que há algumas verdades nas ideias de Marx. Ele desconfia, inclusive baseado em exemplos históricos, que frequentemente ocorrem relações de poder ocultas na sociedade que envolvem ganhos financeiros ou vantagens sociais de um grupo se beneficiando de outros, sem que haja plena consciência por parte daqueles que são oprimidos e às vezes até mesmo sem a plena consciência por parte dos beneficiados. O ser humano comum deseja que nas relações sociais e políticas esses fatos ocultos sejam revelados e se estabeleça a melhor justiça possível.

Mas, por outro lado, o ser humano comum também consegue entender que esse conceito não se aplica a todas as situações nem a todas as relações humanas. Provavelmente, a maioria dos pais, patrões,

padres, professores não são opressores em tempo integral obtendo vantagens sobre oprimidos. Também do lado destes personagens há sacrifício, sofrimento e dor, além de inúmeras interações genuínas com pessoas de outras classes sociais sem o viés de superioridade.

Sobretudo, o bom senso da pessoa comum tem a sabedoria prática de entender que, se houver tensão e conflito para todas as situações em que haja ideias diferentes, em seu tempo de vida haverá continuamente tantos conflitos, violências e riscos à sua integridade, que ele e sua prole tem grande chance de perecer (o que anularia, para si, qualquer possível benefício futuro dessa ideologia), além de tornar a vida presente um constante sofrimento.

Um futuro melhor também é o desejo do proletário, mas, como elemento participante da história atual, o ser humano comum avalia cuidadosamente o risco e o benefício dos conflitos, pois é sua vida concreta que está envolvida na história real (coisa que os filósofos raramente viveram de fato: os riscos da aplicação prática de suas ideias). O ser humano comum deseja a justiça, mas também a harmonia – não num futuro improvável, mas agora.

A dialética marxista é correta, mas não é suficiente para ele. O ser humano comum precisa de outros instrumentos intelectuais. Precisa da tolerância e abertura a pessoas e ideias diferentes que só a pluralidade pode dar, e ao mesmo tempo precisa do referencial objetivo de justiça e bondade que só o ideal monista consegue fornecer.

Capítulo 12

Na ciência, a dialética geralmente não se aplica. Quando se está ao mesmo tempo “meio certo” e “meio errado”, qual partido tomar?

Vamos gradualmente voltar à pesquisa científica. A dialética não é suficiente para a pesquisa científica também, assim como para a vida humana em sociedade em geral.

Investigar o oculto e divulgar fatos descobertos é algo inerente à prática científica. A ciência é, por definição, um processo em construção, e é normal que ideias contraditórias possam existir em um determinado momento sobre algum assunto em investigação. A crítica técnica da “tese” contra a “antítese” (e vice-versa) é compreensível e desejável, e espera-se que a todo momento a melhor “síntese” possível defina as condutas técnicas para cada situação.

Entretanto, a tensão dialética entre tese e antítese, na ciência, não se faz sobre um “todo”, um grande conjunto de ideias. A dialética na ciência pode funcionar quando aplicada a pequenas questões, limitadas, específicas e verificáveis por experimentos, nas quais a dúvida científica tenha se reduzido a uma pergunta que de fato permita apenas duas respostas e estas sejam antagônicas.

René Descartes previu isso em seu “Discurso do Método”, pequeno texto do século XVII que é um dos pilares do método científico [34]. Descrevendo seu método de investigar a verdade sobre os fatos naturais,

Descartes cita quatro princípios (todos são importantes, mas destacamos em negrito o princípio que estamos empregando agora):

O primeiro [princípio] era o de nunca aceitar coisa alguma como verdadeira sem que a conhecesse evidentemente como tal; ou seja, de evitar cuidadosamente a precipitação e a prevenção, e não incluir em meus juízos nada além daquilo que não se apresentasse tão clara e distintamente a meu espírito que eu não tivesse nenhuma ocasião de pô-lo em dúvida.

O segundo, dividir cada uma das dificuldades que examinasse em tantas parcelas quantas fosse possível e necessário para melhor resolvê-las.

O terceiro, conduzir por ordem meus pensamentos, começando pelos objetos mais simples e mais fáceis de conhecer, para subir pouco a pouco, como por degraus, até o conhecimento dos mais compostos, e supondo certa ordem mesmo entre aqueles não se precedem naturalmente uns aos outros.

E o último, fazer em tudo, enumerações tão completas, e revisões tão gerais, que eu tivesse a certeza de nada omitir.

O antagonismo dialético entre “Cloroquina funciona contra a COVID-19” e “Cloroquina não funciona contra a COVID-19” não deveria ser feito. É uma questão muito ampla e inespecífica. É necessário

dividir essa questão em pequenas partes. Pensemos, por exemplo, em questões como as seguintes:

“Cloroquina funciona para reduzir o risco de morte na COVID-19, se o tratamento com a dose habitual desse medicamento for iniciado após o início do sintoma de falta de ar, em uma pessoa adulta previamente saudável? “

Essa é uma pergunta mais limitada e melhor definida, uma pequena parte da dúvida maior, que talvez possa ser respondida por uma investigação científica apropriada de forma dialética. A resposta pode estar entre duas categorias antagônicas e excludentes: “sim” ou “não”.

“Cloroquina funciona para reduzir o risco de se infectar com o vírus SARS-CoV 2, se o uso dessa medicação nas doses habituais foi feito por uma pessoa adulta saudável, de forma preventiva, iniciando seis semanas antes da exposição ao vírus? ”

Essa é uma outra pergunta, bem diferente da primeira, que também pode ser investigada por experimentos científicos, e cuja resposta pode ser dialética: “sim” ou “não”.

“Cloroquina funciona para reduzir a gravidade da COVID-19 se for usada de forma preventiva, iniciando seis semanas antes da exposição ao contágio pelo vírus SARS-CoV 2, por pessoas adultas saudáveis, nas doses habituais? ”

É ainda outra pergunta, diferente da anterior. Antes, perguntamos se a cloroquina em uso preventivo diminuiria o risco de contrair o vírus. Agora,

perguntamos se ela reduz a intensidade dos sintomas e danos causados pela doença.

“Cloroquina funciona para reduzir a quantidade de vírus SARS-CoV-2 circulantes no organismo de uma pessoa adulta previamente saudável quando ela se infecta por este vírus, se o medicamento for usado de forma preventiva, nas doses habituais, iniciando seis semanas antes do contágio? ”

Essa é uma pergunta também diferente, que trata do efeito do remédio sobre a multiplicação dos vírus, e não necessariamente sobre os efeitos da infecção na forma de sintomas ou danos ao paciente. Sua resposta pode ser dialética, entre o “sim” e o “não”.

“Cloroquina funciona para reduzir a taxa de transmissão da COVID-19 de uma pessoa para outra na população, se for usada por pessoas saudáveis de forma preventiva, nas doses habituais, iniciando seis semanas antes da exposição ao contágio? ”

Trata-se de uma pergunta também diferente, que aborda os resultados populacionais do uso desta medicação, também podendo ser respondida de forma dialética, com “sim” ou “não”.

Apenas após responder a pelo menos a maior parte destas perguntas é que o cientista começaria a escrever uma revisão geral. Talvez se chegasse à conclusão que a cloroquina não funcionasse para nenhuma destas situações, ou de que funcionasse em todas. Nestes dois extremos, a pergunta geral “Cloroquina funciona contra a COVID-19? ” poderia ser mesmo respondida de forma dialética. Mas o mais provável (que é o que acontece na maioria dos

medicamentos testados contra alguma doença) é que se chegasse à conclusão de que ela seria útil em algumas das situações testadas, mas não em outras. E nesse caso, a pergunta geral “Cloroquina funciona contra a COVID-19?” não tem uma resposta dialética “sim” ou “não”.

Esse é o motivo de Descartes mencionar no seu primeiro princípio do método: “*não aceitar nada que não seja realmente evidente... evitar a precipitação e a prevenção*”. Por “*evitar a precipitação*” ele quer dizer que o cientista não deve ter pressa em aderir a uma causa; por “*evitar a prevenção*” ele quer dizer que o cientista não deve ter pressa em rejeitar uma causa. Apenas após dividir a causa em pequenas partes, investigar e testar as respostas possíveis, e juntar as respostas em uma ampla revisão, é que o investigador pode pensar se é correto tomar algum partido. Geralmente, não é.

Na maioria das vezes, a postura do cientista pode ser favorável à causa em uma certa situação (na qual o medicamento é útil) e contrário à causa em outra (na qual o medicamento não é útil). É uma postura diferente da vida política, da guerra, e talvez dos relacionamentos amorosos, caracterizadas pela fidelidade a um dos lados da disputa, acima do apreço à verdade dos fatos. Na política, na guerra e no amor a conduta científica seria inadequada, e interpretada como sendo infiel, inconstante ou tibia. Um cientista, se não souber deixar seu raciocínio científico em segundo plano, é um péssimo político, guerreiro ou amante. Por outro lado, um bom político, um grande guerreiro e um

amante apaixonado, se não abandonarem seu método de agir sempre fiel à sua causa, não pode ser um cientista. O uso do pensamento de Hegel, Marx e Engels na pesquisa científica é maléfico, por deixar o método cartesiano em segundo plano, e assim induzir a vieses e conclusões equivocadas, baseadas em extrapolações gerais inapropriadas. A identificação da “tese” e da “antítese” de uma questão científica com grupos antagônicos em disputa de poder é uma extrapolação do materialismo dialético marxista. Pode ser correta em algumas situações no âmbito das ciências sociais. Já no campo das ciências físicas e biológicas, a penetração destas ideias como hábito mental do pesquisador é quase sempre enganosa.

Quando pesquisa sobre algo ainda desconhecido, de alto grau de complexidade, o cientista entende que é muito mais provável que parte da verdade esteja com os defensores da “tese”, parte com os defensores da “antítese”, e uma parte ainda maior seja simplesmente oculta. Sobretudo, quanto mais nos aproximamos das ciências físicas, torna-se evidente que a influência das crenças, pensamentos e preferências humanos sobre os fatos torna-se progressivamente menor (embora exista, em certo grau). No caso em análise: a cloroquina funciona (ou não) como antiviral contra o coronavírus em cada situação, independentemente dos interesses políticos e econômicos sobre seu uso em grande escala.

Porém, quanto mais nos aproximamos das ciências sociais, torna-se cada vez maior a influência das crenças, pensamentos e preferências humanos

sobre os fatos observados (embora a influência de determinantes físicos e biológicos também sempre exista em certo grau). Por essa razão, se as lideranças sociais e políticas de uma sociedade creem que a luta por poder é o motor da existência humana, conflitos e lutas se tornarão cada vez mais frequentes.

Ainda pior, se houver traços de psicopatia em suas personalidades, o distanciamento emocional do sofrimento resultante destes conflitos na população torna-se natural para os líderes [35]. O discurso e a ação destas lideranças, motivados por suas crenças, contribuirão para o surgimento de situações sociais predisponentes a novas tensões e conflitos – dualidades em tensão, criadas artificialmente pelas lideranças até de forma involuntária, mas que parecerão surgidos naturalmente do meio da sociedade, pelo viés de observação da mente dialética. Adeptos da dialética marxista vão se sentir confirmados com os conflitos criados por ela mesma.

Capítulo 13

Como a dialética marxista influencia a investigação e divulgação científicas a partir das Universidades e da imprensa

Antonio Gramsci, pensador marxista italiano do século XX, combinou as duas causalidades (as ideias como causa, por Hegel; e a matéria como causa, por Marx) e considerava essas duas influências (as ideologias humanas e as condições materiais) como bases do seu conceito de “hegemonia”. Para ele, padrões culturais (normas, valores, crenças) ajudavam a criar as condições materiais que estabeleciam o domínio de um grupo sobre outro, e o processo de tomada do poder deveria envolver mudanças de padrões culturais e morais (ideias) como uma das medidas iniciais, e não se limitar a mudanças políticas e econômicas (materiais). [36].

Gramsci não nega Hegel e Marx, mas os concilia. E assim amplia o cenário e instrumental das lutas entre “tese” e “antítese”, dos palcos políticos e sindicais, das guerras e revoluções armadas, para abranger o mundo da educação (nas escolas) e o novo mundo da comunicação de massa que estava a surgir. Vem daí o poder das ideias de Gramsci. Ele não dividiu, nem antagonizou métodos diferentes. Ele os combinou de forma complementar.

Na segunda metade do século XX, consolidou-se a noção de que todos os setores da sociedade humana operam pelo intuito de alguma(s) pessoa(s)

obterem e manterem posição de poder sobre outra(s) pessoa(s), uma extrapolação dos conceitos marxistas para além de sua intenção original. Michel Foucault, filósofo francês, um dos mais representativos desse período, escreveu sobre sexualidade, medicina e ciência sob a lógica do materialismo dialético, e foi seguido por vários autores, de diversas áreas do conhecimento. Para Foucault, o papel dos intelectuais específicos em cada área do conhecimento seria obrigatoriamente político, sem prejuízo da importância técnica de seu trabalho em sua área específica. Em suas palavras: “quer queira quer não, ele é obrigado a assumir responsabilidades políticas enquanto físico atômico, geneticista, informático, farmacologista, etc” [37].

Novamente, há alguma verdade nesse conceito, mas ele não se aplica a todas as situações, a todo momento. A extrapolação da importância primordial das responsabilidades políticas a todas as áreas da vida humana (“tudo é política”) não deveria ser considerada verdadeira a priori, e os riscos dessa extrapolação a todos os setores intelectuais foram previstos pelo próprio Foucault: “Perigo de se limitar a lutas de conjuntura, a reivindicações setoriais. Risco de se deixar manipular por partidos políticos ou por aparelhos sindicais que dirigem estas lutas locais” [37].

E foi exatamente isso que aconteceu. A partir da segunda metade do século XX, as Universidades do mundo ocidental passam a se definir, cada vez mais frequentemente, como instrumentos de transformação social (de onde se infere a relevância primordial que

elas dão à política) em vez de se definirem primordialmente como descobridores e repositórios do conhecimento. Uma das consequências dessa inversão foi a influência cada vez maior dos partidos e sindicatos sobre os rumos da pesquisa, ensino e divulgação científica provenientes das Universidades.

A partir do final do século XX, a disseminação da comunicação de massa instantânea pela internet e a extrapolação do método dialético a todo assunto que possa afetar a vida social humana (sexualidade, família, religião, alimentação, esporte) faz com que as ideias sejam rapidamente adotadas por grupos com interesses políticos ou econômicos, que sabem que ao tomar posse de determinada “tese” ou “antítese” sobre um assunto estão adquirindo poder de influência sobre os simpatizantes daquela ideia. Ao aderir oportunista e temporariamente a uma “tese” ou “antítese”, partidos e empresas estão interessados em ganhar influência sobre eleitores e consumidores por meio de publicidade direta e divulgação de notícias na imprensa.

Foi dessa forma que o uso da cloroquina contra a COVID-19, uma questão científica, foi envolvida por grupos políticos antagonistas. Vamos chamar o método de pensamento que levou ao antagonismo entre simpatizantes e críticos do uso da cloroquina na COVID-19 de “dialética generalizante”, aquela que agrega em apenas dois polos opostos uma ampla gama de ideias e situações (Figura 2).

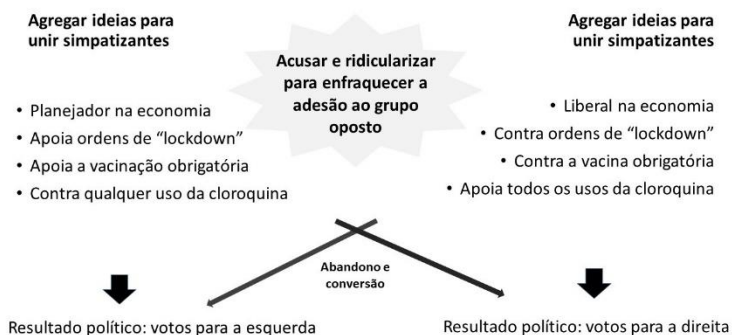


Figura 2. A dialética generalizante do uso da cloroquina contra a COVID-19, envolvida por grupos de interesses políticos e comerciais complexos.

As associações de ideias na dialética da Figura 2 são desprovidas de base racional. Apenas a adesão a um partidário dialético agrega ideias tão díspares. As ideias são generalizantes, abrangentes, em vez de se dedicarem a questões menores e bem definidas, como deveria raciocinar o cientista pelo método cartesiano.

Há também um detalhe importante que não pode passar despercebido: no esforço de ridicularizar, designações pejorativas são aplicadas por um grupo ao outro. Aplicar rótulos desmoralizantes a uma pessoa em um debate é uma tática política e de guerra, uma forma de despersonalização e menosprezo, uma maneira de identificá-la como parte de um grupo desprezível e não como um indivíduo com direitos fundamentais. É o primeiro passo para transformá-la em alvo de ataques

destrutivos, reduzindo ou abolindo o sentimento de culpa de quem a agride. É a mesma técnica empregada por líderes de alguns grupos de oposição ao então presidente Bolsonaro, que se recusavam a mencioná-lo pelo nome. Dessa forma, os seguidores desses grupos aceitam mais facilmente a eliminação do indivíduo, inclusive literalmente.

E na dialética generalizante não há lugar disponível no quadro que não seja participando de um dos polos. Se a pessoa não é claramente “anti-cloroquina”, concordando com o conjunto de ideias sequestradas por esse grupo, ela é identificada como simpatizante de direita. É a lógica da dialética generalizante que leva as pessoas a identificar aqueles que pensam diferente como inimigos em uma luta que não prevê conciliação.

Capítulo 14

As vacinas também entram na “dualidade em tensão”

Uma evidência da associação espúria de ideias em dialética generalizante apareceu na mesma noite de 22 de maio de 2020, no mesmo principal telejornal brasileiro, logo a seguir à reportagem que já mencionamos sobre a suposta ineficácia da cloroquina. Houve três reportagens em rápida sequência:

1) Comentário do diretor do programa de emergências da Organização Mundial de Saúde, afirmando que a América do Sul era o *“novo epicentro da COVID-19”*, que o *“Brasil era o país mais afetado”* e que *“sabe que o governo brasileiro aprovou um novo protocolo para o uso de cloroquina, mas que as evidências disponíveis no momento não sustentam o uso amplo da substância para o tratamento”*. Tom de preocupação ao fim da leitura.

2) Notícia da publicação da *“pesquisa mais abrangente até hoje sobre o uso da cloroquina em pacientes com COVID-19”*: *“O estudo, publicado na revista Lancet, incluiu 96 mil pacientes em 671 hospitais ao redor do mundo”*. *“O estudo mostrou que usar o medicamento aumenta o risco de arritmia cardíaca, e também de morte”*. *“A conclusão é de que não há qualquer benefício para o uso deste medicamento no tratamento da doença”*. Tom de desprezo crescente ao longo da leitura, terminando em consternação.

3) *“Duas vacinas com resultados promissores contra a COVID-19 entram em segunda fase de testes”*,

com uma breve explicação do mecanismo de funcionamento da vacina sendo desenvolvida, terminando em tom de esperança [29].

Há, na sequência das notícias e no tom emocional dado a elas, a elaboração da dialética generalizante em dois polos opostos: no combate à COVID, de um lado está a cloroquina, e do outro está a vacina. Do ponto de vista científico, não há nenhuma relação significativa entre cloroquina e vacina. Mas do ponto de vista político, comercial e industrial, há. E estes últimos interesses sobrepujaram a ciência, mesmo dentro das Universidades.

Capítulo 15

O raciocínio multivariado, cartesiano, porém plural, como superação da dialética

Para os envolvidos na dialética generalizante da figura 2, há pouco esforço intelectual. Trata-se de uma questão de simpatia, crença, preferência ou vantagens pessoais para a adesão a um lado ou ao outro. A disputa, ocorrendo no cenário cultural e de convencimento, pode se basear em “narrativas”, histórias inventadas, interpretações distorcidas de fatos, pois os envolvidos não realizam investigações nem analisam profundamente as informações. Rapidamente, com baixo custo e em pouco tempo, muitas informações são geradas e veiculadas. O compromisso com a busca pela verdade é mínimo. Também em analogia com a lógica da guerra, “a verdade é a primeira vítima” na dialética generalizante.

A investigação científica sobre o uso da cloroquina deveria ser conduzida de forma cartesiana, usando a dialética em questões menores e bem delimitadas, em uma rede cuja base é composta por uma pluralidade de questões, complexa, mas transparente e lógica. E o sentido do trabalho nesta rede de questões é procurar a verdade nas respostas, um ideal externo à própria questão em si. Podemos chamar essa situação de raciocínio multivariado, pois temos várias questões, que às vezes podem ser respondidas de forma dicotômica com “sim” ou “não”, ou às vezes com um gradiente de respostas entre estes

extremos, das quais muitas poderão influenciar a conclusão final da investigação.

As diversas questões são a divisão de um grande problema em partes menores, como foi proposto por Descartes. As respostas a uma questão não são obrigatoriamente transferidas como resposta para as demais questões. Às vezes, a experiência de resposta de uma questão ajuda a prever a resposta de outra questão, ou ajuda a elaborar uma próxima questão a ser investigada. Mas não há separação da rede de investigação em apenas dois polos.

Pensemos numa primeira questão: o uso da cloroquina como tratamento de pacientes graves, hospitalizados, com COVID-19: a cloroquina foi dada a pacientes com COVID grave, já em insuficiência respiratória, e ela não ajudou os pacientes. Na verdade, até aumentou a taxa de mortalidade, pelo risco de causar arritmias cardíacas. Então surgem novas dúvidas: Houve mais mortes por causa cardíaca, porque a cloroquina atrapalhou o funcionamento do coração - mas a doença viral em si foi reduzida pela cloroquina? Se a cloroquina for usada apenas em pacientes sem lesão cardíaca prévia, esse risco de problemas com arritmias ainda é um problema? Ou nesses pacientes valeria a pena usar o medicamento? Se a cloroquina for benéfica para alguns casos, mas não para outros, a resposta à pergunta inicial pode ser, na verdade, um gradiente entre os extremos de “sim” e “não”.

Se há interesse em descobrir a verdade sobre a eficácia ou não da cloroquina contra a COVID-19, o que

se justifica enquanto ainda há a necessidade de se descobrir um medicamento barato e acessível contra esta doença, múltiplas perguntas precisam ser feitas, e múltiplas investigações são necessárias. Para os envolvidos nas investigações múltiplas necessárias a esta descoberta, há muito esforço, grande gasto de tempo e energia, e altos custos envolvidos. Ter a formação intelectual necessária para a compreensão dos mecanismos físicos, biológicos e sociais envolvidos nos assuntos em estudo leva vários anos. Realizar investigações científicas, mesmo que de revisão da literatura publicada, custa tempo e dinheiro. Executar experimentos para testar as hipóteses custa ainda mais tempo e dinheiro. Geralmente, demora bastante e custa caro para se chegar a conclusões científicas com alguma segurança de se estar, pelo menos, na direção certa da verdade.

Mas para definir o resultado da próxima eleição dentro de alguns meses, ou da escolha do produto a ser o mais vendido durante algumas semanas, o método da dialética generalizante (Figura 2) pode ser bem-sucedido. Baseia-se em emoções simples, é mais rápido e mais barato. Ou seja: para os fins de busca do poder (e também para a guerra e para uma conquista amorosa), o método da dialética generalizante funciona de verdade. Mesmo que, para isso, quase sempre ele precise contar mentiras.

A dialética generalizante pode ser superada quando um dos interlocutores se percebe de que ela está sendo usada para esconder uma rede mais complexa de questões. Neste momento, o interlocutor

começa a pensar, de forma multivariada, nas múltiplas questões subjacentes ao conflito dialético simplista e deixa de atuar como militante de um dos lados.

Capítulo 16

*O primeiro grande trabalho sobre a cloroquina,
publicado na mais importante revista médica da Europa,
que era mentira*

Voltemos, finalmente, ao relato da história da cloroquina na pandemia, agora entendendo melhor os mecanismos e os interesses por trás da manipulação de informações a seu respeito.

O trabalho citado pelo telejornal brasileiro na noite de 22 de maio de 2020 era *“Hidroxicloroquina ou cloroquina com ou sem macrolídeo para tratamento de COVID-19: uma análise de registro multinacional”*, publicado pela revista *Lancet* naquele mesmo dia. Supostamente, analisava os registros médicos de 14.888 pacientes internados com COVID-19 por todo o mundo que receberam tratamento com cloroquina de alguma forma, com ou sem a associação com macrolídeo (a classe de medicamentos à qual pertence a azitromicina, como no trabalho de Didier Raoult) e comparava sua evolução com 81.144 pacientes que não receberam estes medicamentos. Os resultados mostraram que o risco de morte era cerca de 30% a 40% maior entre os pacientes que receberam o medicamento, provavelmente por causa de arritmia cardíaca, um evento que foi duas a quatro vezes mais comum no grupo de pessoas tratadas com cloroquina [38].

Este trabalho lidou com números tão grandes de pacientes porque, supostamente, teria usado dados já

catalogados de registros de 671 hospitais de todo o mundo, parceiros em um trabalho já existente voltado à análise de dados de pacientes internados denominado “*colaborativo em desfechos cirúrgicos*”, realizado por uma empresa chamada *Surgisphere Corporation*, de Chicago, EUA, que teria dessa forma o sistema mais abrangente de coleta e análise de dados hospitalares do mundo. O presidente da *Surgisphere Corporation* era um dos autores do trabalho, Sapan Desai, um cirurgião vascular norte-americano que fundou a empresa em 2008, inicialmente uma distribuidora de livros técnicos.

Pouco tempo após sua publicação, diversos cientistas observaram que os dados apresentados no trabalho não poderiam ser verdadeiros. Alguns indicavam números de casos em certos países muito maiores que as estatísticas oficiais daqueles locais, por exemplo. Diante dos questionamentos, uma primeira tentativa de correção do trabalho foi publicada pelos autores [39], enquanto a revista solicitou que os autores não ligados à empresa realizassem uma auditoria, comparando os resultados descritos no trabalho com os dados armazenados nos registros da empresa [40].

Em 28 de maio de 2020 uma carta aberta dirigida aos autores do trabalho e a Richard Horton, editor do *Lancet*, foi publicada, assinada por mais de cem cientistas, registrando dez pontos de alerta sobre a fidedignidade do trabalho e solicitando acesso aos dados originais, para conferência [41]. Os dados originais nunca foram divulgados por Sapan Desai, nem à auditoria solicitada pelo *Lancet* nem ao público de cientistas.

Por fim, o trabalho foi “retratado” pela revista em 5 de junho de 2020. Ser “retratado” significa que a revista declara que o trabalho, apesar de ter sido publicado, não deve ser considerado válido. É o máximo que se pode fazer, já que não é possível “despublicar” o trabalho. Na “nota de retratação”, os demais autores do trabalho pedem desculpas e alegam ter agido “de boa fé”. Abaixo, está a lista de seus “conflitos de interesse”, a relação (auto-declarada) de pagamentos financeiros que receberam por trabalhos ao longo da carreira e que podem ter influenciado suas atividades [42]:

MRM relata honorários pessoais da Abbott, Medtronic, Janssen, Roivant, Triple Gene, Mesoblast, Baim Institute for Clinical Research, Portola, Bayer, NupulseCV, FineHeart e Leviticus. FR foi pago pelo tempo gasto como membro do comitê para ensaios clínicos, conselhos consultivos, outras formas de consultoria e palestras ou apresentações; esses pagamentos foram feitos diretamente à Universidade de Zurique e nenhum pagamento pessoal foi recebido em relação a esses ensaios ou outras atividades desde 2018. Antes de

2018, *FR* relata bolsas e honorários pessoais da SJM/Abbott, bolsas e honorários pessoais da Servier, honorários pessoais da Zoll, honorários pessoais da Astra Zeneca, honorários pessoais da Sanofi, bolsas e honorários pessoais da Novartis, honorários pessoais da Amgen, honorários pessoais da BMS, honorários pessoais da Pfizer, honorários pessoais da Fresenius, honorários pessoais da Vifor, honorários pessoais da Roche, bolsas e honorários pessoais da Bayer, honorários pessoais da Cardiorientis, honorários pessoais da Boehringer Ingelheim, outros da Heartware e bolsas da Mars. ANP declara não haver conflitos de interesses.

Surgisphere Corporation é uma empresa privada, que precisa ter lucro. Mas não há relato de que a empresa tenha vendido o acesso a seu banco de dados aos autores do trabalho, e não houve nenhuma investigação sobre a movimentação financeira da *Surgisphere Corporation* ou de seu presidente. A falta de interesse por estas questões é tão estranha como o fato de um artigo baseado em dados falsos ter sido

rapidamente publicado e divulgado por meios tão importantes [43].

Infelizmente, antes de sua derrocada, foi grande e rápido impacto que gerou este trabalho contra o uso e contra novas pesquisas com a cloroquina. No telejornal brasileiro, a notícia de sua publicação apareceu poucas horas depois de ter sido lançado o trabalho, e evidentemente essa rápida divulgação ocorreu também nos Estados Unidos e na Europa.

Poucas horas após sua publicação, a MHRA (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, a agência reguladora de medicações do Reino Unido) ordenou que o estudo COPCOV (o grande estudo que estava iniciando a investigação da cloroquina como agente preventivo da COVID-19) fosse suspenso [28, 43].

Não haveria motivo suficiente para a suspensão da pesquisa COPCOV, que tratava do uso preventivo da cloroquina, devido aos resultados negativos do estudo da *Surgisphere* (mesmo se eles fossem verdadeiros) sem que houvesse uma análise preliminar dos resultados obtidos com o COPCOV. São estudos tratando de temas diferentes, com métodos diferentes. Mesmo assim, COPCOV teve que ser interrompido em cumprimento à ordem do órgão regulador.

Capítulo 17

O segundo grande trabalho sobre cloroquina, publicado na mais importante revista médica dos Estados Unidos, que usou doses tóxicas do medicamento

Quase simultaneamente ao estudo da *Surgisphere* foi divulgado que o estudo RECOVERY, um grande conjunto de ensaios clínicos que investigava diferentes modalidades de possíveis tratamentos para casos hospitalizados de COVID-19 (novamente, apenas casos já avançados da doença) estava interrompendo a investigação com cloroquina, pois análises preliminares indicavam que a cloroquina não causava nenhum benefício aos pacientes internados.

Segundo os dados divulgados, 27% dos pacientes que receberam cloroquina vieram a falecer, enquanto 25% dos pacientes que não receberam a medicação morreram. A diferença entre os dois grupos não foi considerada estatisticamente significativa, e a conclusão do estudo era de que não havia efeito benéfico do medicamento sobre o curso da doença. Entretanto, os pesquisadores declararam que havia um “pequeno excesso” de 0,4 pontos percentuais de morte por causa cardíaca no grupo que recebeu cloroquina, sugerindo que havia toxicidade do medicamento como causadora de mortes no grupo tratado [44].

Mais uma vez, esse não foi um resultado inesperado perante o conhecimento já existente sobre a medicação. O estudo RECOVERY tratou os pacientes com COVID-19 grave usando a dose inicial de 2g de

hidroxicloroquina nas primeiras doze horas de tratamento (2g são 2000 mg), seguido de mais 400 mg a cada 12 horas (somando 2,8g no primeiro dia).

Sabe-se que a dose mínima letal de cloroquina ativa (normalmente chamada de “cloroquina base”) é de 30 mg/Kg de peso do paciente [45].

Cada comprimido de hidroxicloroquina de 400 mg contém 300 mg de cloroquina ativa (o restante é o sal inerte, geralmente sulfato). Em uma pessoa pequena, pesando 50 kg, cinco comprimidos já estariam no limite da dose letal (2g de hidroxicloroquina, equivalente a 1,5g de cloroquina ativa). A dose letal para essa pessoa pequena pode ser tão baixa quanto $30 \times 50 = 1500$ mg de cloroquina ativa = 2000 mg de hidroxicloroquina. Portanto, mesmo a primeira dose de 2g de hidroxicloroquina no estudo RECOVERY pode ser considerada muito perigosa para alguns adultos. Vamos comparar essas doses com as doses utilizadas nos estudos chineses: 0,4g (400 mg) por dia [9].

Se a cloroquina usada nestas doses tóxicas causou graves problemas e mortes no grupo que a recebeu, possíveis pequenos efeitos benéficos como os que foram observados pelos chineses (redução do tempo de sintomas respiratórios) não teriam condições de serem detectados. A conclusão dos autores do RECOVERY, embora real, é provavelmente resultado de um viés, um desvio causado pelo método da pesquisa com suas doses extremamente altas do medicamento.

Um grupo de cientistas escreveu para o *New England Journal of Medicine*, a mais importante revista

médica dos Estados Unidos, que publicou os resultados finais do RECOVERY em outubro de 2020, alertando para o uso de doses tóxicas de cloroquina nesta pesquisa. A revista se limitou a publicar a resposta dos autores informando que, sabendo que o efeito antiviral da cloroquina é pequeno, as doses elevadas foram utilizadas para se tentar alcançar as concentrações do medicamento nos tecidos dos pacientes que seriam necessárias para alcançar efeito antiviral em poucos dias [46].

O Brasil também contribuiu para comprovar o que já se sabia: que é possível matar usando doses tóxicas de cloroquina, com um ensaio clínico usando difosfato de cloroquina. Com esse composto, cada comprimido com 250 mg de difosfato de cloroquina contém 150 mg de cloroquina ativa (base de cloroquina). No estudo brasileiro, os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos. Um dos grupos (alta dose) recebeu uma dose diária de 2.000 mg de difosfato de cloroquina (oito comprimidos), que fornece 1.200 mg de cloroquina ativa para cada participante diariamente. Esta dose é aproximadamente 80% da dose letal mínima de 1.500 mg de cloroquina ativa que estimamos para uma pessoa de 50 Kg, ou seja, a diferença entre as duas é apenas 20%. A margem de segurança é muito pequena. Em geral, espera-se que a diferença entre a dose terapêutica de uma medicação e sua dose letal seja superior 100%, o que já se consideraria arriscado (o ideal é que a dose letal seja várias vezes maior que a dose terapêutica).

Além disso, este estudo não teve redução de dose após uma dose inicial. Todos os dias, ao longo de dez dias do estudo, os participantes do grupo de alta dose receberiam perto de uma dose letal de cloroquina. A dose total esperada para o grupo de alta dose era de 12g de cloroquina ativa em dez dias, uma dose acumulada nunca utilizada em tão curto espaço de tempo. E, como vimos, a cloroquina é uma droga altamente lipossolúvel que se espalha por todo o corpo e se acumula nos tecidos humanos. A maior parte da dose ingerida em um dia, portanto, não é eliminada, mas sim se soma, no corpo, à dose ingerida no dia seguinte até que uma concentração estável seja alcançada em todo o corpo (somente após vários dias ou semanas), quando enfim um equilíbrio é alcançado entre a ingestão (pela boca) e a eliminação da droga (pelos rins).

Portanto, os participantes do estudo tiveram a concentração plasmática de cloroquina aumentada muito rapidamente, dose após dose. Em altas concentrações plasmáticas de cloroquina, o possível efeito adverso grave é a arritmia cardíaca devido ao prolongamento do intervalo QT, o período do ciclo cardíaco mais suscetível à interferência de desequilíbrios (geralmente químicos). O risco de arritmias graves será maior se a pessoa já tiver uma doença cardíaca ou renal (os rins são responsáveis pelo equilíbrio químico do plasma sanguíneo e pela eliminação do excesso de cloroquina).

Os participantes do estudo foram divididos em um grupo de “alta dose” (41 participantes que receberam

1,2 g de cloroquina ativa diariamente durante dez dias, resultando em uma dose cumulativa total de 12 g) e um grupo de “baixa dose” (40 participantes que receberam a dose recomendada pelo protocolo ainda vigente naquele momento pelo Ministério da Saúde do Brasil, com uma dose de ataque inicial de 900 mg de cloroquina ativa no primeiro dia, seguida de 450 mg por dia por um máximo de cinco dias, levando a uma dose cumulativa total de 2,7g).

No entanto, após a distribuição das pessoas, verificou-se que os participantes do grupo “alta dose” eram, em média 7,3 anos mais velhos do que o grupo “baixa dose”. Havia 5 participantes com doença cardíaca, e todos eles estavam no grupo “alta dose”. Havia quatro pacientes com doença renal crônica, dos quais três estavam no grupo “alta dose” e apenas um no grupo “baixa dose”. Quinze participantes do grupo “alta dose” eram hipertensos (sofriam de pressão alta) em comparação com dez no grupo “baixa dose”, e nove pessoas no grupo “alta dose” tinham diabetes em comparação com cinco no grupo “baixa dose”. A probabilidade de que essa distribuição, tão desfavorável ao grupo que recebeu altas doses de cloroquina, tenha ocorrido por acaso é muito baixa. Mesmo que o medicamento testado não fosse tóxico, seria de se esperar uma maior taxa de mortalidade no grupo mais velho, com maior frequência de doenças cardíacas e renais. Ainda assim, esse grupo mais frágil, todos com COVID-19 grave, recebeu doses potencialmente tóxicas do medicamento, próximas à dose letal, diariamente. O resultado foi que dezesseis dos 41 participantes do

grupo “alta dose” morreram (39%) em comparação com seis mortes entre os 40 participantes do grupo “baixa dose” (15%) [47].

Uma análise dos aspectos éticos envolvidos nesta situação merece uma reflexão profunda e foi conduzida por pelo menos um colega [48]. Erros graves do passado humano podem ter se repetido. Não sabemos se o termo de consentimento informado que os autores alegam ter obtido de todos os pacientes informava, claramente, que doses tão próximas à dose letal do medicamento seriam utilizadas neste estudo (no estudo brasileiro, os possíveis eventos adversos devido à cloroquina foram descritos apenas como “desconfortos” menores; na verdade, o termo de consentimento afirmava que os efeitos adversos só acontecem com o uso prolongado da cloroquina, o que “não ocorreria no estudo”). E essas doses, se já são perigosas para pessoas saudáveis, certamente seriam ainda mais perigosas para pessoas gravemente doentes. Médicos não costumam dar doses tóxicas de nenhum medicamento para nenhum paciente, mas são ainda mais cuidadosos com pacientes que estejam com insuficiência respiratória, cardíaca ou renal, como era o caso de grande parte dos casos deste estudo. Tudo isso foi muito estranho.

Capítulo 18

Houve intenção na produção e divulgação de falsas conclusões?

Seriam apenas equívocos, ou havia intenção deliberada de se produzir resultados negativos com a cloroquina? Independentemente dos motivos, e mesmo independentemente da retratação de um desses trabalhos, gerou-se uma onda de notícias negativas quanto ao uso da cloroquina e, rapidamente, a suspensão da recomendação de seu uso na prática. Em 15 de junho de 2020, o FDA revogou a autorização emergencial para uso da cloroquina no tratamento da COVID-19 [49]. Mais grave ainda, gerou-se a interrupção de estudos com o realmente promissor uso preventivo da cloroquina, como o mencionado COPCOV [28, 43]. Se havia o objetivo deliberado de se reverter as recomendações de uso da cloroquina na pandemia, esses dois trabalhos cumpriram sua missão. Considerando que um deles foi feito com dados falsos, outro com doses tóxicas do medicamento, e ambos foram rapidamente publicados em revistas de grande impacto e com ampla divulgação pela imprensa leiga, a desconfiança é justificada.

Será que aqui se aplica bem a dialética marxista? Havia um grupo de opressores manipulando a pesquisa e a divulgação científica para manter um status quo de dominação do complexo industrial-farmacêutico sobre a situação da pandemia, que não desejava divulgar a utilidade de um medicamento sem

proteção por patente e de produção livre pelo mundo? Novos produtos, entre fármacos antivirais, anticorpos monoclonais e vacinas estavam prestes a ser lançados após grandes investimentos financeiros pelas grandes indústrias farmacêuticas, e o fim precoce da pandemia poderia significar grave prejuízo, ou pelo menos a perda da chance de se alcançar grandes lucros. Interessantemente, era o materialismo dialético que me levava a suspeitar dessa possibilidade. A ideia de que interesses ocultos de classes dominantes determinam a produção de leis, regulamentos e manipulam a opinião pública e a vida social através das superestruturas da sociedade. Conceitos claramente marxistas. Mas, ironicamente, os movimentos sociais e políticos de esquerda (historicamente marxistas) estavam combatendo a cloroquina, porque o medicamento havia sido adotado por Trump, Bolsonaro (políticos de direita) e pelos movimentos de pequenos empresários e trabalhadores autônomos que queriam voltar a abrir seus negócios, fechados a força pelas medidas de *lockdown*. Para a direita, a cloroquina se associava facilmente às ideias de livre iniciativa e livre mercado. Para a esquerda, portanto, a cloroquina era instrumento do adversário, e precisava ser atacada dialeticamente. Além disso, o exagero inicial dos políticos de direita em favor da cloroquina contribuiu para essa reação exagerada contra ela. Havia a possibilidade de que, ao superestimar os possíveis efeitos benéficos da cloroquina, as populações subitamente se infectassem em grande escala, sobrecarregando os serviços de saúde com casos graves e mortalidade excessiva? Era

uma preocupação justa. Mas uma mentira não conserta a outra. Para o bem das pessoas, não havia necessidade de se destruir a reputação do medicamento; bastava demonstrar a verdade farmacológica conhecida até o momento: "A cloroquina pode ser usada, mas certamente não é, como Trump e Bolsonaro propõem, um substituto para o isolamento social. Pode ser, na melhor das hipóteses, um complemento a ele". O ser humano comum pode facilmente entender isso. Em algumas conversas que tive com planejadores de políticas de saúde pública que apoiavam o isolamento social naquela época, tive uma nítida impressão de que eles não gostavam de contar à população toda a verdade que sabiam. Mais de uma vez, ouvi a frase: "*Não acredito que o povo possa decidir por si mesmo sobre essa questão*". Discordo disso. A autonomia das pessoas deve ser respeitada individualmente (como pacientes) ou coletivamente (como uma população). A autonomia pode ser exercida integralmente se houver acesso a todas as informações disponíveis sobre qualquer assunto, incluindo o grau de incerteza que a ciência ainda pode ter. As pessoas tinham o direito de saber o que a cloroquina talvez pudesse fazer e o que certamente não poderia fazer. No entanto, as autoridades preferiram tentar liderar as pessoas em vez de informá-las.

Capítulo 19

*Benefícios secundários com a pandemia a alguns grupos:
econômicos, sociais e políticos*

O uso da cloroquina e outras medidas que fossem de decisão individual, tomadas caso-a-caso, por autonomia, são ideias que desagradam intelectualmente (de forma consciente ou inconsciente) aos profissionais e teóricos da área da saúde de formação política socialista. Decidir ir a uma farmácia e comprar um medicamento ou máscara não recomendados pelas autoridades governamentais são atitudes que fogem da planificação, centralizada pelo estado, das condutas e uso de insumos (ou seja, da planificação geral da economia).

De fato, muitos políticos socialistas viram na pandemia uma oportunidade de ampliar o controle do estado sobre a sociedade. O presidente Lula, então na oposição a Bolsonaro, declarou textualmente: *“Ainda bem que a natureza, contra a vontade da humanidade, criou esse monstro chamado coronavirus. Porque esse monstro está permitindo que os cegos comecem a enxergar que apenas o Estado é capaz de dar solução a determinadas crises”* [50, 51]. Posteriormente, arrependeu-se de emitir essa declaração sincera, dada em uma entrevista a um jornalista apoiador, e pediu desculpas pela frase [52]. O interesse em induzir mudanças sociais e políticas pela circunstância da pandemia foi testemunhado mesmo por mim. Na

Universidade em que trabalho, a obrigatoriedade do uso de máscaras só foi suspensa em 11 de outubro de 2022. A situação de emergência de saúde pública pela pandemia no Brasil já havia sido considerada encerrada em 22 de abril de 2022, seis meses antes [53]. Ainda havia, na Universidade Federal, oposição ao fim do uso obrigatório de máscaras, por parte de especialistas na área de saúde pública.

Fui o relator do parecer que recomendava a suspensão da obrigatoriedade, e procurei baseá-lo exclusivamente em critérios técnicos. Ao perceber que não havia nenhum motivo técnico para sustentá-la, antes da sessão do Conselho Universitário que avaliaria meu parecer [54] procurei conversar com colegas que ainda defendiam sua obrigatoriedade, pois queria entender seus motivos. Em dado momento das conversas, foi mencionada por mais de um colega sua principal motivação: *“ainda não ocorreu nenhuma mudança social necessária com a pandemia”*. Ou seja, havia um esforço em prolongar as medidas de combate à pandemia além do necessário, por objetivos sociais e políticos secundários.

No Brasil, a eleição presidencial que determinou a saída do presidente Bolsonaro e a volta do presidente Lula ao poder estava por ocorrer. O primeiro turno desta eleição foi justamente em 4 de outubro de 2022. E dentre os fatores de rejeição ao presidente Bolsonaro, a insatisfação com a gestão da pandemia era o segundo mais importante em pesquisa [55]. É muito provável que o prolongamento da pandemia até a proximidade da

eleição beneficiasse o candidato Lula em termos eleitorais.

Em princípio, a conjunção entre o complexo industrial farmacêutico e o estado socialista parece contraditória, mas há um casamento de interesses. No Brasil, o custo individual no mercado livre de um tratamento de COVID-19 com o produto *Paxlovid*® (nirmaltrevir + ritonavir, uma associação de dois fármacos antivirais), da *Pfizer Pharmaceuticals*, é atualmente (janeiro de 2025) de cerca de R\$ 6.000,00 (em valores atuais, em torno de US\$ 1.000,00). Já o custo de um tratamento com hidroxicloroquina seria de aproximadamente R\$ 20,00 (em torno de US\$ 3,00). Produtos novos, de custo elevado, como o *Paxlovid*® não são acessíveis, portanto, ao consumidor individual médio. Sem um sistema estatal de saúde, a população dificilmente teria acesso a produtos e serviços eficazes que sejam de alto custo. Por outro lado, sem alternativas em livre mercado, o complexo industrial farmacêutico tem mais facilidade em assegurar e ampliar suas margens de lucro com novos produtos sob patente, negociando aquisições estatais em grande escala, sem concorrência. O uso do *Paxlovid*® no SUS (Sistema Único de Saúde), o sistema de saúde público do Brasil, foi iniciado em maio de 2022 [56].

Não tenho condições de investigar aqui se a produção de conclusões equivocadas nos estudos mencionados foi deliberada e induzida por grupos com ganhos secundários à pandemia. Mas os fatos nos demonstram que havia interesses de grupos poderosos e organizados, contra ou a favor de todas as medidas

passíveis de uso contra a pandemia: a cloroquina, o isolamento social, as vacinas e o uso de máscaras, por razões políticas e econômicas, dispostos em uma lógica de embate dialético, um contra o outro. Há, portanto, no mínimo, uma probabilidade razoável de que estes grupos com interesses secundários tenham influenciado a pesquisa científica, a produção de dados e a divulgação de informações à população a respeito da cloroquina e de outras medidas envolvidas no combate à pandemia. Quem me leva a essa suspeita razoável é o próprio Marx. Segundo ele, a classe rica ou no poder constrói os regramentos sociais para ter mais riqueza e poder. Faz sentido no caso em análise.

Capítulo 20

Mas afinal, como medida preventiva, a cloroquina funciona ou não contra a COVID-19?

A decisão do FDA de revogar a autorização de uso emergencial da cloroquina em junho de 2020 foi baseada principalmente em três fatores: 1) O fato de que a maior parte dos estudos realizados até então, avaliando positividade ou negatividade do PCR nasal em grupos de pacientes tratados ou não tratados com cloroquina, não ter reproduzido os mesmos resultados satisfatórios do estudo de Didier Raoult. Mas sabemos que o PCR nasal não tem relação direta com a gravidade da doença e é suscetível a falsos positivos e falsos negativos, portanto resultados satisfatórios ou insatisfatórios nesses estudos são todos de pouca relevância; 2) os resultados do estudo RECOVERY, que não mostraram diferença nas taxas de mortalidade em pacientes internados com COVID-19 grave tratados ou não tratados com cloroquina. Mas sabemos que esse estudo usou doses tóxicas de hidroxicloroquina; 3) os resultados do estudo de Boulware e colaboradores, que investigou o uso de cloroquina como prevenção após o contato com pessoas doentes com COVID-19 [57]. Sobre este estudo, o primeiro ensaio clínico com profilaxia com cloroquina divulgado no mundo ocidental, ainda não comentamos. Vamos a ele:

Neste estudo se pesquisou o aparecimento ou não de sintomas compatíveis com COVID-19 em pessoas saudáveis que tiveram contato próximo, em

casa, sem máscara, com uma pessoa com COVID-19 confirmada. Para algumas destas pessoas foi oferecida uma terapia preventiva com hidroxicloroquina iniciando após o contato, mas antes de desenvolver qualquer sintoma da doença. Foi empregado um esquema com a dose inicial de 1200 mg de hidroxicloroquina, seguido de mais quatro doses diárias de 600 mg cada (um total de cinco dias). Para outras pessoas, foram utilizadas pílulas sem efeito farmacológico (placebo), de forma aleatória e “cega” (ninguém sabia se estava usando o medicamento ou o placebo, de modo a evitar algum viés de percepção dos sintomas). Em 414 pessoas que usaram o esquema com hidroxicloroquina, 49 (11,8%) desenvolveram sintomas da doença. Já entre as 407 pessoas que usaram placebo, 58 (14,3%) desenvolveram sintomas. A diferença muito pequena em favor da cloroquina (- 2,5 pontos percentuais) foi considerada sem significância estatística. Ao se calcular o intervalo de confiança de 95% (isto é, a faixa de valores onde se espera que esteja o real valor dessa diferença, com 95% de probabilidade) a faixa de valores se situou entre -7,0 e + 2,2 pontos percentuais. Quando essa faixa de valores cruza o valor “zero”, como é neste caso, considera-se que o estudo não identificou uma diferença significativa entre os grupos, pois dentro da faixa de resultados possíveis, há resultados favoráveis à cloroquina (entre o zero e o -7,0) e desfavoráveis (entre o zero e o +2,2) [57].

O estudo é aparentemente desfavorável ao uso da cloroquina como preventivo, mas há ressalvas importantes, que aparecem nos comentários ao

trabalho enviados por outros cientistas. Cohen destacou que no trabalho de Boulware as pílulas (de hidroxicloroquina ou de placebo) eram enviadas pelo correio aos participantes do estudo, que começavam a ingerir os produtos, por conta própria, após sua chegada. A maioria dos participantes começou o tratamento no quarto dia após a exposição ao vírus, quando a maior parte da replicação viral já ocorreu, e os pacientes estariam prestes a iniciar os sintomas da doença. Novamente, falta o tempo necessário para que a cloroquina possa ter efeito. Cohen afirma que o estudo se aproxima mais de um tratamento precoce da COVID-19 do que de prevenção propriamente dito, e que os resultados poderiam ter sido melhores se os participantes do estudo tivessem iniciado o uso da cloroquina imediatamente após o contato com a pessoa infectada [58].

Mesmo em condições assim desfavoráveis à sua ação, o resultado não é desanimador para um possível efeito da cloroquina. Avidan e colaboradores escreveram que a pequena diferença de -2,5 pontos percentuais significa uma redução do risco de desenvolver sintomas de 17%, evitando praticamente um em cada cinco casos da doença [57]:

Grupo cloroquina: 49 casos/414 pessoas = 0,118 (11,8%)

Grupo placebo: 58 casos/407 pessoas = 0,143 (14,3%)

Risco relativo = 0,118 / 0,143 = 0,825 (82,5%)

Redução do risco relativo = 1 - 0,825 = 0,175 (17,5%)

Também destacaram que o estudo lidou com um pequeno número de casos (poucas dezenas de pessoas desenvolveram sintomas). Se o estudo lidasse com mais participantes, possivelmente o resultado teria significância estatística [59]. Por fim, em setembro de 2020, Wiseman e colaboradores analisaram os dados originais do trabalho de Boulware considerando uma informação muito importante: quantos dias após o contato com a pessoa doente o participante do estudo, de fato, iniciou o uso da cloroquina? Os resultados mostraram um efeito significativo da cloroquina em reduzir a taxa de aparecimento de sintomas quando iniciado seu uso em até três dias após o contato com a pessoa doente (9,6% das pessoas que receberam cloroquina em até três dias após o contato com o doente desenvolveram sintomas de COVID-19 contra 16,5% dos que receberam placebo, o que significa uma redução de risco relativo de 42%, considerada estatisticamente significativa [60].

Em conjunto, as informações apontam para um efeito biológico verdadeiro da cloroquina contra a COVID-19. Quanto mais precoce seu uso existe uma redução do risco de adoecer que é proporcional ao tempo de uso do medicamento. No estudo indiano caso-controle de Chatterjee [11], que fez a prevenção com cloroquina pré-exposição (antes do contato com pessoa doente), a redução na chance de adoecer foi de 66%. Com os dados de Boulware, conforme analisado por Wiseman, houve uma redução no risco de adoecer de 42%, quando a cloroquina era iniciada no máximo até o terceiro dia após o contato [60]. E incluindo a

maioria dos participantes, que iniciaram o uso de hidroxicloroquina após o quarto dia depois do contato com doente, a redução do risco de adoecer passa a ser de 17% e perde a significância estatística [57]. Esta relação do tamanho do efeito com o tempo de uso do medicamento indica fortemente um efeito biológico real do medicamento, e é compatível com nosso conhecimento de farmacologia e clínica com o uso da cloroquina. Outros pesquisadores também pensaram assim. Vozes muito ativas surgiram no Brasil tentando disseminar essas observações. Muitas outras alegam eficácia da cloroquina no mundo todo. Infelizmente, nada repercutiu na imprensa, que repetiu persistentemente a alegação de que a cloroquina era "comprovadamente ineficaz". O impacto negativo contra a cloroquina alcançado com a publicação dos estudos Surghisphere/Lancet (mesmo depois de retratados) e do RECOVERY/NEJM (métodos muito questionáveis) permaneceu forte não apenas na opinião pública leiga, mas também entre a classe médica e a comunidade acadêmica em geral.

Capítulo 21

O primeiro remédio “comprovadamente eficaz” para tratar a COVID-19 é, também, um antigo medicamento

RECOVERY foi, na verdade, um grupo colaborativo iniciado em março de 2020 que conduziu experiências com diversos tratamentos potenciais para a COVID-19 no Reino Unido. Foi liderado pela Universidade de Oxford, com apoio financeiro de órgãos governamentais. Em julho de 2020 foram publicados os bons resultados do uso de corticosteroides no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 [61].

Corticosteroides são medicamentos derivados de um hormônio humano natural, o cortisol. Trata-se de um hormônio produzido continuamente pelas glândulas supra-renais, mas sua produção aumenta em situações de estresse do organismo. O cortisol tem múltiplos efeitos, primariamente destinados a preparar o ser humano para situações de “luta ou fuga”, os desafios que colocavam a vida do ser humano em risco nos tempos em que éramos animais menos civilizados (enfrentar uma fera, por exemplo), e hoje em dia em qualquer situação de estresse. Com níveis altos de cortisol, aumenta a concentração de glicose no sangue (combustível para o corpo), aumenta a concentração de sódio e de água no interior dos vasos sanguíneos (mais volume de sangue para a circulação) e diminui a resposta inflamatória do organismo (para sentir menos

dor nas lesões). A cortisona foi o primeiro fármaco derivado do cortisol utilizado na prática médica, e por seus potentes efeitos anti-inflamatórios foi utilizado para tratar a artrite reumatoide (uma doença reumática autoimune que provoca inflamação destrutiva nas articulações), em 1948, com grande sucesso. A descoberta renderia o Prêmio Nobel de Medicina de 1950 [62]. Nos anos seguintes, inúmeras outras doenças que cursam com excessiva inflamação passaram a ser tratadas com diferentes formas de corticosteroides.

A COVID-19 grave consiste principalmente de uma intensa reação inflamatória do organismo humano à infecção viral, por isso havia racionalidade em se experimentar o uso de corticoides no seu tratamento. No estudo RECOVERY, 2104 pacientes hospitalizados com COVID-19 receberam dexametasona 6mg ao dia (um tipo de corticosteroide) e foram comparados a 4321 pacientes que não receberam corticosteroides. Ao todo, 482 pacientes no grupo que recebeu dexametasona faleceram (22,9%) contra 1110 falecidos no grupo que não recebeu o medicamento (25,7%). A pequena diferença de -2,8 pontos percentuais em favor da dexametasona foi considerada estatisticamente significativa, com uma redução do risco relativo de morte por COVID-19 de 17% [61].

Pode-se observar que o tamanho de efeito observado para a dexametasona (uma redução do desfecho a ser evitado de -2,8 pontos percentuais, com redução de risco relativo de 17%) é muito semelhante ao tamanho de efeito da hidroxicloroquina em evitar o

surgimento de sintomas de COVID no estudo do mesmo grupo RECOVERY [54], cujos resultados foram considerados “sem significância estatística”. A diferença principal na matemática entre os dois estudos é o tamanho da população estudada. Enquanto no estudo com cloroquina havia cerca de 400 participantes em cada grupo, com aproximadamente 50 pessoas atingindo o desfecho estudado, no estudo com dexametasona havia de 2000 a 4000 participantes por grupo, com 400 a 1000 pacientes atingindo o desfecho estudado.

Esse é um exemplo prático que demonstra a validade da crítica feita por Avidan e colaboradores [59] ao estudo de cloroquina pelo RECOVERY: se o tamanho da população estudada fosse maior, é muito provável que o tamanho de efeito da cloroquina tivesse significância estatística.

Há ainda outro detalhe relevante nestes dois estudos do RECOVERY. No caso da dexametasona, quando ela foi administrada a pacientes mais graves (em ventilação mecânica), seu tamanho de efeito foi ainda maior: 29,3% dos pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica que receberam dexametasona faleceram, contra 41,4% de falecidos no grupo de pacientes em ventilação mecânica que não receberam o medicamento. Uma redução de 12,1 pontos percentuais na taxa de ocorrência de morte, representando 46% de redução do risco relativo. Por que isso ocorre? Porque os corticosteroides se caracterizam pela potente ação anti-inflamatória. Quanto mais inflamado estiver um tecido ou órgão do

corpo humano, maior será o efeito observado de melhora quando se dá o corticosteroide a este paciente. Numa doença em que exista pouca ou nenhuma inflamação, o corticosteroide causará pouco ou nenhum efeito benéfico. No caso da COVID-19, os pacientes que ficam graves estão passando por um processo inflamatório em resposta à infecção viral, e o caso é tão mais grave quanto mais intensa for essa resposta inflamatória. Faz sentido, portanto, que a dexametasona auxilie mais os pacientes mais graves. O tempo de doença, o tipo da doença e o tipo de paciente são informações importantes para se escolher um tratamento médico. No caso da dexametasona, não faz sentido administrar um anti-inflamatório potente como ela no início dos sintomas da COVID-19, nem o usar de forma preventiva. Nestas fases iniciais, está ocorrendo a multiplicação do vírus, com pouca ou nenhuma reação inflamatória do organismo. Portanto, faz mais sentido nesse momento usar um fármaco que tenha efeito antiviral, para reduzir a multiplicação do vírus, com a intenção de reduzir o risco de uma resposta inflamatória intensa pelo paciente nos dias seguintes. Nestas fases iniciais da doença (ou preferencialmente antes mesmo de adoecer, de forma preventiva) é que a cloroquina tem chance de exercer seu efeito benéfico, tanto pelos seus efeitos antivirais, quanto por seus leves efeitos anti-inflamatórios, que se estabelecem apenas após vários dias ou algumas semanas de uso do medicamento.

Infelizmente, RECOVERY testou a cloroquina fora do momento ideal (doentes graves hospitalizados)

e fora das doses ideais (no limiar da dose tóxica letal). Mas, de forma positiva, identificou o efeito benéfico da dexametasona, e assim definiu o primeiro medicamento amplamente aceito para tratamento da COVID-19 grave. Não se podia mais dizer, como era hábito na imprensa, que “não há tratamento conhecido para a COVID-19”. Mas o discurso dominante ainda foi esse, por muito tempo.

Capítulo 22

O manifesto simples do Centro de Ciências da Saúde pela conciliação: um resumo do que poderia ser o combate à pandemia (mas não foi)

Chegando à metade do ano, passados quatro meses do início da pandemia, vivia-se o auge de um tensionamento fabricado que vinha crescendo desde março. Após o primeiro enfrentamento à pandemia, com efetiva redução da transmissibilidade (R_t) pelas medidas de isolamento social (*lockdown*) tomadas em março de 2020, vivia-se um momento de aumento da incidência da COVID-19 com R_t persistentemente acima de 1 (um) desde o início de junho, em paralelo à lenta e progressiva redução dos índices de isolamento social (observar a Figura 2).

Parte dos acadêmicos e autoridades de saúde pública defendiam a necessidade de um “endurecimento” nos decretos e na fiscalização das medidas de isolamento social. Para eles, apenas o *lockdown* poderia reduzir novamente o R_t a valores menores que 1 (um).

Servidores públicos e sindicatos aderiram a esse pensamento com mais facilidade.

Entretanto, após quatro meses de isolamento e distanciamento social, parte da população não recebia orientações para manter-se isolada de bom grado. Para eles, as consequências do intenso isolamento social prolongado poderiam ser danosas à sociedade, mais do que a própria pandemia, àquela altura.

Profissionais liberais, autônomos e pequenos empresários se inclinaram a esse pensamento com mais facilidade.

Novamente vivíamos uma nociva dialética generalizante e seu resultante tensionamento. Mas era possível que ambas as ideias coexistissem de maneira harmônica, complementando-se e atuando com sinergia no controle da pandemia. Seria possível, em julho de 2020, determinar novamente a interrupção de determinadas atividades sociais menos essenciais (gerando uma redução na transmissibilidade da doença, novamente) e ao mesmo tempo manter (ou mesmo ampliar) atividades consideradas mais essenciais ou estratégicas e que estivessem fazendo falta para a sociedade (podemos citar os atendimentos odontológicos, psicológicos e escolares), fornecendo às pessoas que trabalhassem nestes setores o acesso às máscaras de alto poder de filtração (as máscaras “N95” ou “PFF-2”) e a possibilidade de escolha do uso profilático de cloroquina, sob orientação médica, com potencial de redução do risco de contágio e de complicações da COVID-19.

Infelizmente, conciliar as duas ideias não era tarefa fácil. A dicotomia política entre direita e esquerda já havia encampado, de forma dialética, a cloroquina junto à defesa do livre mercado, e o isolamento social junto à defesa do planejamento central da economia.

Em 2020 eu era vice-diretor do Centro de Ciências da Saúde, localizado em Florianópolis, capital do estado de Santa Catarina. Trata-se de uma das Unidades Universitárias da Universidade Federal de

Santa Catarina, por sua vez parte do sistema de instituições públicas de ensino superior do Brasil.

As Universidades e Institutos Federais do Brasil são parte da estrutura pública do estado brasileiro. É natural que exista um viés socialista em sua vida administrativa e política, e as Universidades Federais não estavam neutras na disputa política nacional. Como evidência disso, observamos que as Universidades Federais manifestaram apoio ao candidato presidencial Lula por meio de uma carta pública de seus ex-dirigentes, em 2022 [63]. Em junho de 2020, as Universidades estavam ainda com todas as suas atividades suspensas. Em parte, de forma tecnicamente justificada, ajudando a manter parte das pessoas em isolamento social e contribuindo para a redução da propagação da pandemia em suas localidades. Por outro lado, também por motivação política, como crítica ao governo federal do presidente Bolsonaro que era contrário ao isolamento social. Também em defesa do controle estatal sobre a vida social e econômica do Brasil e em apoio à candidatura de Lula para a eleição presidencial que se aproximava, em 2022 [64]. Por essas razões, os (poucos) preparativos que haviam nas Universidades em direção a um retorno às atividades presenciais eram duramente combatidos. As Universidades queriam continuar fechadas. O Centro de Ciências da Saúde era uma exceção. Embora também houvesse controvérsia, em maioria entendíamos que, justamente por formarmos recursos humanos para atuação nos serviços de saúde, precisávamos estar em atividade, com as adaptações que a pandemia tornava

necessárias: ainda no primeiro semestre de 2020, já havíamos adquirido grande quantidade de máscaras N95, aventais descartáveis, luvas e álcool em gel para distribuição aos professores e estudantes que continuaram suas atividades de estágio profissionalizante nos hospitais e unidades de saúde. Era necessário, em nossa opinião, conciliar o isolamento social possível com o trabalho presencial necessário adaptado às circunstâncias da pandemia. Era necessário superar a luta dialética entre esquerda e direita, oposição e situação, para melhor combater a pandemia. Na defesa deste ponto de vista conciliatório, escrevi em julho de 2020, junto ao Diretor do Centro, o texto transcrito a seguir [65]. Ao longo de toda a pandemia, e ainda hoje, não seria preciso corrigir o texto. Ele mantém sua atualidade e suas previsões se confirmaram com o tempo.

Florianópolis, 1 de julho de 2020.

NOTA DA DIREÇÃO

Pela conciliação

O mundo está envolvido em uma luta contra um inimigo perigoso: a pandemia do novo coronavírus, que causa a doença chamada COVID-19.

Infelizmente, este inimigo encontra as pessoas desunidas. Vivemos um momento de acirramento da divisão e de ataques entre grupos. Divididos desse modo, não conseguimos combater o verdadeiro inimigo

(a pandemia) com o melhor de nossos esforços.

Acreditamos que muitas dessas divisões e ataques ocorrem por falsas comunicações, desentendimentos e interpretações equivocadas das palavras, atos e intenções do próximo. Em vez de adversários, na maioria das vezes seríamos parceiros. Mas algo ou alguém nos confunde e o conflito surge.

Acreditamos também que a comunicação baseada na verdade dos fatos, inclusive na admissão da dúvida quando ela existe, é o princípio que pode minimizar os conflitos de comunicação de nosso tempo. E que a tolerância, a empatia e o apoio mútuos são os guias para as ações que podem ajudar a humanidade a superar essa grave crise da melhor forma.

Há um fato importantíssimo, que ainda não é de amplo conhecimento pela população: a previsão mais moderada é que a pandemia deve durar por cerca de dois anos (2020-2021). Esse deve ser aproximadamente o tempo que vai levar para que a maior parte da população já tenha se exposto ao vírus e adquirido imunidade, se continuarmos vivendo de forma a alternar períodos de maior ou menor isolamento social, como temos feito, tentando controlar o número de casos de acordo com a capacidade de atendimento dos hospitais. Terminar antes disso seria viável apenas se uma vacina eficaz for desenvolvida e amplamente distribuída à

população (não se pode ainda ter certeza de que se vai conseguir essa vacina). E a pandemia pode até durar mais de dois anos, se a imunidade adquirida pelas pessoas expostas ao vírus não for protetora e duradoura (ainda não há certeza sobre isso). Como a doença é transmitida pelas gotículas respiratórias de pessoas infectadas que caem nas mucosas (nariz, olhos, boca) de pessoas saudáveis, o distanciamento social (manter dois metros de distância de outras pessoas, não permanecer em ambientes fechados onde possa haver alguém infectado) e as medidas de higiene (lavar frequentemente as mãos ou fazer a higiene das mãos com álcool e não levar as mãos aos olhos e à boca) são, com toda a certeza, medidas protetoras. Se essas medidas forem seguidas completamente por alguém, é certo que a pessoa não contrairá a COVID-19.

Portanto, o distanciamento social e a higiene são, certamente, medidas que devem ser buscadas por todos. Não há dúvidas quanto a isso.

“Buscar”, no entanto, não significa obrigatoriamente “obter” e “manter”. Nem todos conseguem ou devem obter e manter essas medidas plenamente.

Vamos começar citando os profissionais de saúde. É evidente que, por força da profissão, para cumprimento de seus deveres, eles estarão em contato próximo com pessoas doentes. E por isso, estão expostos a alto risco de contágio. Apenas esse fato já

bastaria para que esses profissionais devessem receber o maior apoio da sociedade. E o maior apoio que podem receber é que se permitam a eles as melhores condições para exercerem seu trabalho.

Outras profissões também são essenciais. Não se pode viver mais do que poucos dias sem abastecimento de água, sem produção e distribuição de alimento, sem segurança ou sem limpeza. Não há saúde ou higiene se essas atividades não funcionarem a contento. Todos os profissionais e serviços destes setores merecem a proteção de nossa sociedade para que possam seguir funcionando, da melhor forma possível, enquanto for possível. Merecem tanto respeito quanto o que dedicamos aos profissionais da saúde.

Frequentemente esquecidos, devemos lembrar dos setores administrativos das empresas, públicas ou privadas. Para que os setores citados possam continuar exercendo suas atividades, os administradores precisam estar atuando. Felizmente, para muitos desses profissionais, o trabalho “de casa”, usando os instrumentos de informática e comunicação pela internet, têm permitido o distanciamento social. Sem estas tecnologias, estaríamos em dificuldades ainda mais sérias. Quem pode manter o distanciamento social precisa mantê-lo. Para o seu próprio bem, mas principalmente para o bem da sociedade como um todo. Quem pode ficar em casa está

aumentando a segurança de quem precisa sair de casa, por força do dever.

Dois anos de pandemia é um tempo muito longo. Entendemos que adaptações precisam ocorrer para que setores “não-essenciais” da sociedade também possam funcionar com segurança, para que os profissionais neles atuantes possam obter seus rendimentos. Porém, para muitos, talvez não haja possibilidade para adaptação. Aglomerações desnecessárias de pessoas não deveriam ocorrer. Pessoas cujo modelo de atividade dependa disso devem, urgentemente, repensar seus negócios. E deve haver apoio da sociedade para essas mudanças necessárias, bem como para aquelas pessoas que fiquem impossibilitadas de obter seu sustento temporariamente por desemprego. Esses são setores da sociedade que precisam ser tratados como se estivessem “gravemente doentes” do ponto de vista econômico. Compreendemos isso, e os profissionais e estudiosos da área da economia podem e devem atuar para elaborar o apoio a estes setores.

Nossa obrigação, como entendedores do processo biológico da pandemia, é alertar que diversas atividades realmente não devem funcionar, sob risco de inviabilizar completamente o controle da pandemia. Por exemplo, aulas e reuniões presenciais que ocorram em um ambiente de sala de aula precisam ser mantidas suspensas neste momento, não há dúvida quanto a isso.

Temos séria dúvida com relação ao funcionamento do transporte coletivo: por um tempo muito prolongado as pessoas ficam muito próximas e o risco de contágio aumenta. Isso pode aumentar de forma descontrolada o aparecimento de casos da doença necessitando de internação e UTI além de nossas capacidades de atendimento. Muitas outras atividades poderiam igualmente ser evitadas durante a pandemia.

O uso de máscaras é recomendado para toda a população ao ter qualquer atividade fora de casa, pois de fato reduz o risco de transmitir a doença. Mas é necessário lembrar que ela apenas diminui o risco, não elimina completamente. Usar a máscara é um complemento para o distanciamento social e a higiene, não os substitui. Uma atividade que envolva contato próximo entre pessoas, se não for essencial, não deve ser realizada, mesmo que as pessoas usem máscaras.

Recentemente, estão surgindo evidências de que o uso de medicamentos no tratamento da COVID-19 pode ser eficaz. O uso de medicamentos deve ser sempre reavaliado pelas autoridades de saúde pública, na medida em que surgem novos estudos. Também devem ser garantidas e protegidas as autonomias de prescrição ao médico e de decisão compartilhada ao paciente, sempre que a situação clínica exigir decisões ainda não contempladas em estudos clínicos de qualidade. De qualquer maneira, é necessário lembrar que se os medicamentos puderem

mesmo reduzir o risco de desenvolver a forma grave da doença, não eliminariam completamente este risco. Mesmo quando forem usados, devemos lembrar que eles serão, como as máscaras, um complemento para o distanciamento social (não um substituto).

Por fim, queremos lembrar de outras duas atividades que são essenciais, não podem ser interrompidas completamente durante a pandemia e devem ser adaptadas para seguirem em funcionamento: 1) a formação de profissionais de saúde, que vão atuar diretamente no atendimento dos doentes em enfrentamento à pandemia (a pandemia pode durar tempo demais para que o quadro de recursos humanos em saúde possa suportar a carga de trabalho e o grau de adoecimento e afastamentos, sem reposição de profissionais); 2) a pesquisa sobre a pandemia, que justamente pode encontrar soluções necessárias para prevenção e tratamento. Ambas são atribuições da Universidade que, a muito custo e esforço, precisamos também manter, como nosso dever. Para isso, necessitamos da compreensão e apoio da própria Universidade e da sociedade em geral.

Entre nós, não deve mais haver adversários nessa luta. Somos companheiros do mesmo exército. Ou melhor, órgãos do mesmo corpo.

*Pela Direção do Centro de Ciências da Saúde
Universidade Federal de Santa Catarina*

Infelizmente, os grupos defensores do isolamento social e os grupos pela reabertura de atividades não trabalharam em busca de pontos de convergência e de acordos em “meio-termo”, que seriam factíveis desde o início da pandemia se o pensamento dialético não fosse automático para os agentes políticos em nossa sociedade.

Na academia e no serviço público, nosso texto recebeu mais críticas do que apoio, inclusive algumas críticas por mencionar a palavra “medicamentos”. Sequer mencionamos a cloroquina, especificamente, em nosso texto. Falamos das descobertas sobre o uso de medicamentos na COVID-19, em geral. As que já existiam e as que estavam por vir. Já se sabia dos resultados do RECOVERY com o benefício do uso da dexametasona reduzindo a mortalidade de pacientes internados com COVID-19 [59]. Mesmo assim, a mera menção ao uso de “medicamentos” já fazia com que a mensagem fosse rotulada como “de direita” na luta política dialética, bem como “negacionista” e “anti-ciência” - todos os rótulos pejorativos atrelados à cloroquina na dialética generalizante (Figura 2). Parte do método de ridicularizar quem não estivesse fielmente a seu lado político, a ponto de concordar até com suas mentiras.

Capítulo 23

Chegam as vacinas

Durante o ano de 2020, cerca de cem vacinas contra a COVID-19 foram desenvolvidas e testadas por diferentes empresas e institutos farmacêuticos por todo o mundo. A primeira dose de vacina fora de um ensaio clínico foi aplicada em 8 de dezembro de 2020, na Inglaterra. Havia, na época, três produtos em negociações com potencial para uso no Brasil. São exemplos úteis, pois cada uma dessas vacinas era baseada em uma tecnologia diferente:

a) *CoronaVac*, desenvolvida na China pela *Sinovac Life Sciences* e produzida no Brasil pelo Instituto Butantan, ligado ao governo do estado de São Paulo. Consiste no próprio vírus causador da COVID-19, o SARS-CoV-2, inativado. Esse é o método mais tradicional de produção de vacinas. Com os testes da época, verificou-se a redução do risco relativo de contrair a COVID-19 de 50,4% [64].

b) ChAdOx1 nCoV-19 ou AZD1222, mais conhecida como *Oxford/Astra Zeneca*, desenvolvida na Inglaterra em estudos conduzidos pela Universidade de Oxford em parceria com a empresa farmacêutica Astra Zeneca, e produzida no Brasil pela Fundação Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz), uma autarquia federal localizada no Rio de Janeiro. Este produto consiste em adenovírus vivos de chimpanzé, modificados geneticamente para conter a proteína Spike do SARS-

CoV-2. Demonstrou em testes iniciais a redução do risco relativo de contrair a COVID-19 de 79,0% [65].

c) *ComiRNAty* BNT162b2, mais conhecida como *Pfizer-BioNtech*, desenvolvida pelo laboratório alemão *BioNtech* apoiado pela indústria farmacêutica norte-americana *Pfizer*. Este produto não contém vírus, apenas o material genético da proteína Spike, na forma de moléculas de RNA mensageiro. O RNA (ácido ribonucleico) é capturado pelas células humanas e, no seu interior, faz com que as células humanas produzam moléculas da proteína Spike. Um acordo foi feito para que a empresa Eurofarma pudesse fabricar esse produto no Brasil. Apresentou, em testes da época, a redução do risco relativo de 91,5% [66]. No Brasil, o custo de cada dose de vacina à época era de US\$ 11,20 (*CoronaVac*), US\$ 3,16 (*AstraZeneca*) e US\$ 12,00 (*Pfizer/BioNtech*) [69].

Não era uma tarefa simples escolher com qual produto montar um programa de imunização da população brasileira. O produto com a tecnologia mais conhecida e, teoricamente, mais segura (*CoronaVac*), apresentava menores resultados de eficácia. O produto de maior eficácia nos testes baseava-se em uma tecnologia totalmente nova, jamais utilizada em grande escala, havendo risco de haver efeitos adversos ainda desconhecidos (*Pfizer/BioNtech*). O produto de menor custo apresentava resultados intermediários (*Oxford/AstraZeneca*). Cada um deles tem origem em países diferentes e tem parceiros no Brasil de diferentes grupos políticos e econômicos, que também

influenciaram grandemente o debate público e as escolhas governamentais de aquisição de produtos.

Uma discussão extensa sobre as relações entre ciência, política e economia nas escolhas das vacinas contra a COVID-19 extrapola os objetivos deste livro. Por enquanto, basta constatar que todas as vacinas disponíveis no Brasil apresentaram tamanho de efeito significativo na redução do risco relativo de contrair a COVID-19 (bem como uma redução importante na gravidade da doença, quando ela é contraída pelo paciente previamente vacinado), com um perfil de efeitos adversos no curto prazo aceitáveis, para o momento epidemiológico de grande número de casos de COVID-19 no Brasil e no mundo. Para o fim de 2020 e início de 2021, portanto, a decisão correta era se vacinar e indicar a vacinação para a população.

As vacinas se tornaram a quarta medida de combate à pandemia, e a medida com maior tamanho de efeito dentre todas (isolamento social, máscaras e medicamentos eram as três primeiras, como mencionamos). Mesmo assim, o tamanho de efeito das vacinas na redução do risco de contrair a doença estava em torno de 50% a 90%. Portanto, mesmo a vacinação da população em grande escala não deveria ser considerada uma medida poderosa o suficiente para conter a pandemia sem o apoio das demais medidas. Estas outras medidas (isolamento social, máscaras e medicamentos) poderiam ser gradualmente reduzidas à medida que a imunização coletiva (fosse a natural ou a induzida pela vacina) alcançasse níveis satisfatórios, levando à efetiva redução da transmissão da doença

ou, pelo menos, à redução da gravidade dos casos de COVID-19.

Imunização natural ou induzida por vacina foi outro objeto de disputa dialética durante a pandemia, também de forma equivocada. As características de desempenho das vacinas e a evolução por seleção natural do vírus durante a pandemia fizeram com que também nesse ponto a colaboração entre os dois processos fosse necessária. O tamanho de efeito de 50% a 90% das vacinas foi medido avaliando o risco de desenvolver sintomas da doença, isto é, de tornar-se um caso sintomático de COVID-19. Estando vacinada, portanto, o risco de uma pessoa contrair o vírus e apresentar sintomas tem uma redução em relação ao risco de contrair o vírus e ter sintomas caso não estivesse vacinada (a melhor proteção, de cerca de 90%, foi conferida pela vacina *Pfizer/BioNtech*). Entretanto, o efeito da vacina em proteger da transmissão do vírus (isto é, de contrair o vírus e transmiti-lo a outras pessoas) não foi adequadamente avaliado nos estudos anteriores ao lançamento das vacinas. Apenas com o uso efetivo das vacinas na população é que essa característica de desempenho consegue ser melhor avaliada.

Infelizmente, o desempenho das vacinas em prevenir a transmissão da doença é significativamente menor que a redução de sintomas. Avaliando uma população em que a vacinação foi feita predominantemente com *Pfizer/BioNtech*, de Gier e colaboradores observaram que o risco relativo de se transmitir o vírus tendo contato com um caso de

COVID-19 em casa era de 22% entre pessoas não-vacinadas e de 12% entre pessoas com vacinação completa. Uma redução do risco relativo de 46% de ocorrer a transmissão do vírus [70]. Além disso, a proteção conferida pelas vacinas diminui gradualmente com o passar de pouco tempo, reduzindo-se em cerca de um terço do tamanho de efeito inicial após seis meses no caso da proteção contra aparecimento de sintomas da doença. A proteção contra o risco de doença grave e de mortalidade sofre uma redução menor, permanecendo em patamares significativos, mas o efeito contra a transmissão do vírus torna-se praticamente inexistente após seis meses da vacinação [71].

Portanto, a vacinação da população reduziu o número e a gravidade dos casos sintomáticos de forma efetiva, reduzindo o número de mortes e hospitalizações, mas não interrompeu a cadeia de transmissão do vírus. Este não é o desempenho ideal para uma vacina porque as pessoas vacinadas se protegem, mas muitas ainda transmitem a doença. Mas a natureza segue fazendo seu papel. A cada ciclo de replicação em um ser humano e de transmissão de uma pessoa para outra, os vírus passam por mutações (alterações aleatórias, pequenos “erros” no processo de replicação viral) que podem modificar as características de comportamento do vírus e de sua interação com o sistema imunológico humano. Também a resposta imunológica humana pode mudar suas características a cada novo contato com o vírus. A tendência natural após alguns ciclos de transmissão viral na população é

que proliferem mais as cepas (variantes) do vírus que tendem a provocar menos sintomas nos pacientes afetados, pois os casos com poucos ou nenhum sintoma (assintomáticos) são os que têm maior probabilidade de transmitir a doença a outras pessoas, sem saber. Por esse motivo, cada nova variante viral que circulava durante a pandemia era progressivamente mais transmissível, mas menos grave.

Deste modo, os primeiros ciclos de vacinação em 2021 foram de importância crucial para o controle no número de mortes e hospitalizações, mas ao longo da pandemia a imunidade natural também desempenhou papel, e cada vez mais significativo, para este mesmo resultado.

Infelizmente, a natureza dialética do raciocínio político, infiltrando-se nas universidades e institutos de pesquisa, nos órgãos reguladores de saúde pública e na imprensa, dificultava o entendimento do conjunto de medidas contra a pandemia como um todo, uma rede, em que todas as medidas tinham alguma importância no combate à pandemia, cada qual com seu mecanismo de ação, complementares entre si. Defensores da cloroquina com facilidade se tornaram detratores das vacinas, o que facilitou seu ataque pelos defensores das vacinas (que também eram anti-cloroquina) com o infame rótulo de “anti-vacina”. Um debate científico sobre os benefícios e riscos de cada tipo de vacina em nível público se tornou inviável.

No Brasil, a vacinação começou em janeiro de 2021. O processo de vacinação foi feito de forma gradual, atendendo inicialmente os grupos

populacionais mais vulneráveis ao risco de contágio e de complicações da COVID-19. Profissionais de saúde eram um dos grupos prioritários, e imediatamente solicitamos que os estudantes, técnicos e professores do Centro de Ciências da Saúde de nossa Universidade que estivessem em atividade nos hospitais e unidades de saúde tivessem acesso à vacina no mesmo grupamento dos profissionais de saúde destes setores, o que ocorreu a partir de março de 2021. Professores e técnicos que não estavam em atividades práticas nos hospitais, juntamente com demais trabalhadores da área da educação, começaram a receber as vacinas a partir de maio de 2021. Nos primeiros dois meses a *CoronaVac* foi a vacina mais utilizada, logo depois substituída pela *Oxford/AstraZeneca*, e do fim daquele ano até o fim da pandemia, foi a vacina *Pfizer/BioNtech* que se tornou o produto predominante no Brasil.

Defensores da vacina, entretanto, continuaram sendo ferrenhos defensores do isolamento social e do uso de máscaras mesmo após o processo de vacinação alcançar níveis adequados de cobertura e após ter ocorrido redução importante nos números de hospitalizações e mortes. No início de 2022 o percentual de pessoas com duas doses de vacina no Brasil variava de 71,9% na faixa etária de 18 a 19 anos de idade a 97,3% entre as pessoas com mais de 80 anos, e a cobertura vacinal já era maior que 80% em toda a população com mais de 50 anos de idade [72]. Mas um debate sobre a redução progressiva do isolamento social e do uso de máscaras, considerando a importância da imunidade natural para o próprio

controle da pandemia, entretanto, também foi bastante difícil à época. Ousar falar em imunidade natural significa o risco de ser rotulado como "genocida" - embora a imunidade natural estivesse acontecendo rapidamente, ironicamente facilitada pela própria vacinação que era capaz de reduzir os sintomas da doença, mas que tinha baixo poder de redução da transmissibilidade viral.

Capítulo 24

Ainda era importante investigar o papel da cloroquina contra a COVID em 2021?

Ao longo do ano de 2021, a progressiva redução dos números de mortes, hospitalizações e casos confirmados de COVID-19 após a introdução das vacinas tornou cada vez menos relevante, para a prática médica, a discussão sobre o papel da cloroquina contra a COVID-19.

Entretanto, do ponto de vista científico, o interesse poderia se manter. O cientista geralmente deseja conhecer a verdade sobre o assunto que está investigando, mesmo que não se perceba a relevância prática da descoberta no momento.

Uma frase me foi dita por um colega reumatologista, com quem eu conversava sobre o assunto à época: “mesmo se houver um efeito benéfico da cloroquina, não adianta saber agora; o efeito seria pequeno demais para ter alguma utilidade”. E era verdade.

Mas, infelizmente, estávamos saindo da pandemia com o conceito geral entre os cientistas, profissionais de saúde, imprensa e população de que “cloroquina é comprovadamente ineficaz contra a COVID-19”. O que era quase certamente um conceito errado. Havia grande possibilidade de algum tamanho de efeito preventivo da cloroquina, apenas este efeito não havia sido pesquisado e apresentado

adequadamente até então. Para um professor, é doído imaginar que podemos ter aprendido errado alguma lição. E eu mantinha a curiosidade em conhecer a verdade sobre esse assunto.

Além disso, a ciência não acumula conhecimento se ignorar verdades. A COVID-19 provavelmente não será a última pandemia vivida pela humanidade. Quando (e se) houver uma nova pandemia, seria melhor que tivéssemos consenso sobre o verdadeiro efeito antiviral da cloroquina. Cloroquina tem efeitos antivirais de pequeno tamanho, mas tem as vantagens de que estes efeitos são de “amplo espectro” (ou seja, capaz de afetar vários vírus - praticamente todos que usem do sistema de digestão celular para sua replicação), além de ser barata, livre de patente e de fácil obtenção.

Numa próxima pandemia, também haverá um momento inicial em que não haverá vacinas, ou pior, em que talvez não se consiga obter vacinas com um desempenho suficiente (mesmo no caso da COVID-19, comparando a outras doenças transmissíveis, percebe-se um desempenho das vacinas menor do que o ideal). Por que não tentar descobrir se o possível pequeno efeito benéfico da cloroquina é ou não real, antes que isso volte a acontecer?

Capítulo 25

*Surge o primeiro ensaio clínico sobre prevenção (profilaxia)
com cloroquina, pré-exposição ao SARS-CoV-2*

No final de 2020 foi publicado um ensaio clínico que investigava a prevenção pré-exposição da COVID-19 com cloroquina. Seria o primeiro ensaio clínico que buscava verificar os resultados positivos obtidos pelo estudo de caso-controle de Chatterjee e colaboradores [11]. Mas os resultados do ensaio clínico foram considerados desfavoráveis à cloroquina. Os autores (Rajasingham e colaboradores) concluíram que a profilaxia pré-exposição com cloroquina não reduziu significativamente a incidência da COVID-19 em trabalhadores de saúde [73]. Um ensaio clínico é normalmente considerado um trabalho metodologicamente superior a um estudo de caso-controle, de modo que mesmo na modalidade de prevenção pré-exposição poderia parecer que a eficácia da cloroquina era inexistente.

Mas nem sempre um ensaio clínico é superior a um estudo caso-controle em termos de identificar a verdade dos fatos. Para entender isso, temos novamente que nos afastar do relato da história da cloroquina na pandemia, para discorrer um pouco sobre métodos de pesquisa, as diferenças entre eles e os detalhes destes estudos que passaram despercebidos por parte dos leitores.

Capítulo 26

Ensaaios clínicos controlados com placebo, randomizados, duplo-cegos

Em um ensaio clínico, a investigação é “prospectiva”. Isto é, o estudo começa com uma população de participantes voluntários que receberão a medicação a ser testada. Ao longo do tempo, os participantes serão acompanhados pelos pesquisadores, que vão identificar e contar quantos eventos de “desfecho” acontecerão entre os participantes do estudo.

É necessário comparar a taxa de ocorrência do evento desfecho (casos de COVID-19) nos participantes do estudo que receberam a medicação sendo testada com a taxa de ocorrência de casos de COVID-19 em participantes que não receberam a medicação. Os participantes que não recebem a medicação são chamados de “controles”, porque a taxa de casos neste grupo é a referência contra a qual a taxa de casos no grupo que recebe a medicação será comparada.

Mas a percepção de sintomas, principalmente de dor, é fortemente influenciada pelo efeito placebo no ser humano. A crença de estar recebendo um tratamento eficaz realmente faz com que as pessoas, em média, sintam-se melhor e, de fato, percebam menos dor. Por isso, em bons ensaios clínicos testando medicamentos, o grupo de controle geralmente recebe um tratamento placebo, que costuma ser uma pílula idêntica à que contém o medicamento, mas sem o

princípio ativo. Os estudos assim conduzidos são chamados de “ensaio clínico controlado com placebo”.

Nem sempre é possível fazer isso. Do ponto de vista ético, não se deve realizar estudos comparativos com placebo para testar o tamanho de efeito de tratamentos para os quais já se conhece terapia com eficácia. Por este motivo, por exemplo, não deve ser feito um ensaio clínico controlado com placebo para se medir o tamanho do efeito de um novo antibiótico no tratamento da sífilis, pois já se sabe que a penicilina é eficaz no tratamento desta doença. Pessoas com sífilis devem receber o tratamento com penicilina, e os casos que não se curarem poderiam entrar em estudo clínico para comparar o efeito de um novo antibiótico em relação ao tratamento com penicilina.

Para que o placebo exerça seu pleno efeito, é necessário que o participante acredite que ele é, de fato, um tratamento. Isto não pode ser completamente realizado de forma ética, pois implicaria em enganar um participante do estudo. O melhor que pode ser feito é que todos os participantes voluntários do estudo não saibam qual pílula estão recebendo, se de medicamento ou de placebo. Quando o participante de um estudo não tem a informação sobre qual produto está recebendo, diz-se que o participante é “cego” quanto a esta informação. Do ponto de vista ético, o participante precisa concordar previamente em participar do estudo dessa forma e, se no decorrer da pesquisa os cientistas perceberem que o medicamento testado está sendo eficaz no grupo tratado, precisam

interromper o “cegamento” e oferecer o tratamento com o medicamento ao grupo controle também.

Só que quando cientistas sabem qual produto os participantes estão recebendo, os cientistas também podem enviesar os resultados coletados na pesquisa. É fato reconhecido que os cientistas também são seres humanos (é necessário reafirmar isso), e também são sujeitos a influências diversas em suas visões de mundo. Quando o cientista tem algum envolvimento com um certo medicamento, por qualquer razão (ganho financeiro com o produto, ganho de status por descobrir um novo medicamento, ou mera simpatia desinteressada) ele tende a valorizar mais as queixas dos participantes tratados com placebo e minimizar as queixas dos sintomas do grupo que recebeu o medicamento de sua preferência, o que pode ocorrer de forma consciente ou inconsciente. Por essa razão, as melhores pesquisas clínicas são feitas no modo “duplo-cego”, em que nem os participantes, nem os cientistas, sabem qual produto os participantes estão recebendo durante o estudo.

Nos ensaios clínicos “duplo-cegos” apenas de tempos em tempos os registros são abertos, para que um grupo limitado de pesquisadores faça avaliações parciais dos resultados no decorrer da pesquisa e determine a interrupção do estudo se houver confirmação da eficácia (ou de efeito adverso) do medicamento em algum momento. Se os resultados ainda são indefinidos, a pesquisa segue e os participantes e pesquisadores que coletam informações

dos participantes continuam sem saber da distribuição dos produtos, até o final da pesquisa.

Por fim, para que se possa comparar dois grupos de participantes sobre a taxa de ocorrência de uma doença, um que recebeu medicamento e outro que recebeu placebo, é necessário que todos os outros fatores que possam influenciar o aparecimento da doença sejam semelhantes entre os dois grupos. A idade dos participantes, a proporção dos sexos, o nível socioeconômico, a existência de outras doenças, etc., tudo deveria ser semelhante entre os dois grupos, exceto o fato de receber ou não a medicação. É praticamente impossível que isso ocorra de forma perfeita, e a prática tem mostrado que a melhor maneira de se aproximar dessa distribuição homogênea é fazer com que um evento aleatório (um sorteio) determine se o participante de um estudo receberá medicamento ou placebo, e que o número de participantes de um estudo seja grande o suficiente para que, após o sorteio e distribuição das pessoas em dois grupos, as características gerais das pessoas sejam, em média, bastante semelhantes entre os dois grupos. Quando se usa um sorteio aleatório para a distribuição dos participantes de um estudo em grupos, diz-se que ele é “randomizado”.

O padrão-ouro para a pesquisa clínica sobre a eficácia de uma terapia, portanto, é o “ensaio clínico randomizado, controlado com placebo, duplo-cego”, com um grande número de participantes.

Capítulo 27

Tamanho de amostra e significância estatística

O número de participantes em uma pesquisa clínica é chamado de “tamanho da amostra”, porque representa uma amostra da população de pessoas em que ocorre a doença a ser tratada. Além da questão de características representativas da população, há outro motivo pelo qual se necessita trabalhar com um número de pessoas grande o suficiente: o número de ocorrências do desfecho a ser analisado (no caso, a taxa de incidência da COVID-19).

O estudo vai comparar duas incidências da doença, no grupo tratado e no grupo placebo. Se o medicamento testado é eficaz, mas o evento de desfecho for uma ocorrência rara, pode ocorrer que o número proporcional (taxa) de casos no grupo tratado seja menor do que no grupo placebo, mas em números muito pequenos.

Por exemplo: 500 pessoas no grupo tratado com medicamento supostamente preventivo contra a COVID-19, em comparação a 500 pessoas no grupo que recebeu placebo. Participantes e pesquisadores não sabem quem recebeu qual produto, e todos seguem suas vidas normalmente. Os participantes que sentem sintomas informam aos pesquisadores, e após três meses os resultados são publicados: sete participantes no grupo placebo tiveram sintomas compatíveis com COVID-19 durante o

acompanhamento, contra apenas dois participantes no grupo tratado com medicamento.

O remédio foi eficaz como preventivo neste estudo hipotético? Em princípio sim, afinal a taxa de ocorrência (a “incidência”) da doença foi menor no grupo tratado do que no grupo placebo. O risco no grupo tratado foi apenas 28% do risco no grupo placebo, significando uma redução do risco relativo foi de 72%. Um bom tamanho de efeito do medicamento:

Grupo tratado: $2 / 500 = 0,004$ (0,4%)

Grupo placebo: $7 / 500 = 0,014$ (1,4%)

Risco relativo: $0,004/0,014 = 0,286$ (28,6%)

Redução do risco relativo: $1 - 0,286 = 0,714$ (71,4%)

Mas o grande desafio na ciência, e o grande mistério para a interpretação do mundo pelo ser humano, é identificar quando os efeitos que observamos são resultado de mero acaso (caos) e quando são resultado de uma ação inteligente (criação). A dialética diria que apenas um dos dois está correto, mas no mundo real ambos, caos e criação, coexistem na maior parte das situações.

Em nosso estudo hipotético, é possível que a redução de cinco casos do grupo tratado em relação ao grupo placebo ($7 - 2 = 5$) tenha ocorrido pelo medicamento, mas também é possível que tenha ocorrido pelo acaso. Basta que essa diferença de cinco pessoas tenha ocorrido porque, por completo acaso, cinco pessoas a mais no grupo placebo tenham visitado

um amigo doente e se infectado; ou que cinco pessoas a mais no grupo tratado, por acaso, sejam menos atentas e não tenha percebido que tiveram um pouco de tosse e dor de garganta durante o acompanhamento, etc. Há inúmeros motivos e combinações de motivos totalmente casuais, imprevistos e incontroláveis, pelos quais pode haver uma pequena diferença (em números absolutos) na taxa de desfecho entre os dois grupos que não seja devida a algum efeito do medicamento.

A randomização (a distribuição aleatória dos participantes) entre os dois grupos tem o objetivo de fazer com que a ocorrência dessas variações casuais seja a mesma entre os dois grupos, mas um número pequeno de diferenças casuais ainda pode ocorrer predominando em um dos grupos. Por isso, uma diferença na incidência de doença entre os dois grupos pode ocorrer ao fim de um estudo com um medicamento ineficaz, se o evento de desfecho é raro e o número de participantes não é grande o suficiente. Nesse caso, não queremos considerar essa diferença como “significativa”.

A maneira que os cientistas têm de avaliar a probabilidade de que um resultado observado tenha ocorrido apenas pelo caso é através de testes estatísticos. Um teste estatístico com os resultados de um estudo entrega o valor de “p”, a probabilidade de que a diferença observada tenha ocorrido por acaso.

No nosso exemplo hipotético, a diferença entre as duas taxas de ocorrência (0,004 e 0,014) com 500 participantes em cada grupo, submetida ao teste estatístico do qui-quadrado, tem o valor de $p = 0,18$

(18%). Ou seja, estima-se em 18% a probabilidade de que a redução da incidência da doença em 72% tenha aparecido apenas pelo acaso. Essa probabilidade ocorre porque o número absoluto de casos da doença foi muito pequeno (apenas 2 e 7 casos em cada grupo).

Para se considerar estatisticamente significativa uma diferença encontrada em um estudo, o padrão de segurança mais tradicionalmente aceito é que o valor de p seja inferior a 0,05 (uma probabilidade menor do que 5% de que o resultado tenha ocorrido pelo acaso). Se esse trabalho hipotético fosse publicado, a conclusão poderia ser escrita assim: “o tratamento testado não reduziu a incidência da doença de forma significativa”.

Percebam, porém, que desconsiderar o medicamento deste estudo por causa do valor de p “não significativo” de 0,18 é mais um efeito da mentalidade dialética, que consideraria “tudo” ou “nada” a partir da expressão “não significativo” na conclusão do estudo. Certamente há um grau de acaso para o aparecimento da diferença observada neste estudo. Mas talvez haja algum grau de efeito do medicamento também. É possível que ambos se misturem. A chance de que toda a diferença detectada no estudo seja obra do acaso é de 18%. Não é tão alta assim. O medicamento mereceria ser estudado de forma mais profunda, antes de ser descartado como “ineficaz”.

“Sem eficácia significativa” seria também a conclusão do ensaio clínico da vacina *AstraZeneca* publicado em janeiro de 2021 na revista *Lancet* [74] se os pesquisadores tivessem acompanhado apenas 500

pacientes em cada grupo, pois a redução na incidência da doença (70,6%) encontrada entre o grupo vacinado e o grupo placebo naquele estudo tem praticamente o mesmo valor do nosso estudo hipotético. Mas os pesquisadores da vacina, de forma apropriada, acompanharam um grande número de participantes em seu estudo, com 5807 participantes no grupo que recebeu a vacina e 5829 participantes no grupo que recebeu placebo. Observaram 30 casos de COVID-19 no grupo com vacina e 101 casos de COVID-19 no grupo placebo, gerando as taxas de incidência de 0,5% e 1,7%, respectivamente [74].

Grupo vacina: $30 / 5807 = 0,005$ (0,5%)

Grupo placebo: $101 / 5829 = 0,017$ (1,7%)

Risco relativo: $0,005/0,017 = 0,294$ (29,4%)

Redução do risco relativo: $1 - 0,294 = 0,706$ (70,6%)

Aplicando o teste estatístico do qui-quadrado, obtém-se o valor de $p < 0,001$. Ou seja, a probabilidade de que essa diferença entre os dois grupos tenha ocorrido por acaso é considerada menor que 0,1%. Com estes resultados, a conclusão do estudo pode ser publicada como “a vacina é eficaz em prevenir a COVID-19”, pois a chance de que toda a diferença entre os grupos tenha ocorrido por acaso é realmente muito baixa.

Sempre há alguma influência do acaso no resultado dos estudos clínicos. Mas, com um grande número de participantes e de eventos ocorrendo na

pesquisa, o tamanho de efeito do acaso tende a ser cada vez menor para um certo tamanho de diferença (pois tendem a se anular os efeitos positivos e negativos do acaso em cada grupo) e prevalece o efeito do medicamento como causador da diferença entre os grupos.

Portanto, não foi apenas o tamanho do efeito da vacina que tornou seu resultado “estatisticamente significativo”, mas também o número de participantes do estudo.

Capítulo 28

O pequeno tamanho da amostra e a falta de significância estatística no caso da prevenção com cloroquina

No estudo de Rajasingham e colaboradores, sobre prevenção pré-exposição com cloroquina, um grupo com 494 participantes recebeu hidroxicloroquina 400 mg uma vez por semana (a mesma dose usada no estudo caso-controle de Chatterjee e colaboradores), outro grupo com 495 participantes recebeu 400 mg duas vezes por semana e outro grupo, com 494 participantes, recebeu apenas placebo. Todos os participantes eram profissionais de saúde. Ao fim do acompanhamento de 12 semanas, houve 29 casos compatíveis com COVID-19 no grupo que recebeu hidroxicloroquina semanal (5,9%), 29 casos no grupo que recebeu hidroxicloroquina duas vezes por semana (5,9%) e 39 casos no grupo que recebeu placebo (7,9%) [73].

A taxa de ocorrência (incidência) da COVID-19 no grupo com cloroquina foi 74,7% da incidência da COVID-19 no grupo placebo. A cloroquina parece ter causado uma redução de 25,4% no risco relativo, portanto:

Grupo cloroquina semanal: $29 / 494 = 0,059$ (5,9%)

Grupo placebo: $39 / 494 = 0,079$ (7,9%)

Risco relativo: $0,059/0,079 = 0,746$ (74,6%)

Redução do risco relativo: $1 - 0,746 = 0,254$ (25,4%)

Só que o número de participantes em cada grupo do estudo (cerca de 500) é muito menor do que o que foi analisado nos estudos com as vacinas. No caso da vacina *Oxford/AstraZeneca*, por exemplo, foram cerca de 5.000 pessoas em cada grupo. Com esse “tamanho de amostra”, a redução do risco relativo proporcionada pela vacina, de 70%, foi considerada estatisticamente significativa. Para investigar a significância estatística em um tamanho de efeito de 25%, seria preciso um número ainda maior de participantes.

No caso da prevenção com cloroquina no estudo de Rajasingham, com apenas 500 participantes em cada grupo, aplicando o teste do qui-quadrado, o valor de p é de 0,21. Ou seja, há 21% de probabilidade de que a diferença observada neste estudo tenha ocorrido apenas pelo acaso.

A conclusão dos autores do estudo, dialética, no estilo “tudo ou nada”, foi: “*a profilaxia pré-exposição com cloroquina não reduziu significativamente a COVID-19 em profissionais de saúde*” [73].

É uma frase verdadeira, mas seria honesta se fosse modificada para a seguinte forma: “a profilaxia com cloroquina não reduziu de forma estatisticamente significativa o risco de COVID-19 neste estudo. Mas detectou-se uma tendência, não-significativa, de redução do risco relativo de cerca de 25% com o uso de cloroquina. Novos estudos, com amostras maiores da população, deveriam ser feitos para investigar essa possibilidade”.

Se essa mesma redução de risco relativo de 25% fosse encontrada em um estudo com 1200 participantes em cada grupo, teríamos o valor de p igual a 0,04. Nesse caso a chance da redução do risco de COVID-19 no grupo tratado com cloroquina ter ocorrido por acaso seria de apenas 4%. Se o estudo de Rajasingham fosse continuado até acompanhar 1200 participantes em cada grupo, talvez a conclusão fosse essa: “a profilaxia com cloroquina pré-exposição reduz em 25%, de forma estatisticamente significativa, o risco de COVID-19 em profissionais de saúde”. Também poderia ocorrer que um estudo maior, com 1200 participantes em cada grupo, mostrasse que não haveria diferença na incidência de COVID-19 entre os dois grupos. Isso levaria à conclusão de que o resultado de 25% de redução de risco, no estudo menor, tinha ocorrido apenas por acaso, mesmo. Mas só saberíamos se a verdadeira conclusão é uma ou outra quando o estudo maior fosse realizado! Sem ele, sempre permaneceria a dúvida!

Uma redução de risco de 25% com a cloroquina pode ser considerada pequena, frente ao tamanho do efeito das vacinas. A vacina *Oxford/AstraZeneca*, como vimos, reduz esse risco em cerca de 70%, a *CoronaVac* em cerca de 50% e a *Pfizer/BioNTech* em cerca de 90%. Mas quando o estudo de Rajasingham foi publicado, o uso das vacinas na população ainda estava por iniciar. E, mesmo depois do início das campanhas de vacinação, demoraria vários meses para a distribuição alcançar todos os estratos da população.

Se fosse admitido, à época, que o uso da cloroquina profilática tinha chance de reduzir o risco de COVID-19 em 25% em profissionais de saúde, poderia ter sido evitado um em cada quatro casos de COVID-19, enquanto as vacinas não chegassem. Destacando que se usaria a cloroquina em dose muito baixa (400mg de hidroxicloroquina – apenas um comprimido – por semana), com risco praticamente nulo de efeitos adversos.

Mas esse conhecimento não foi descoberto, pois a ampliação da investigação do uso da cloroquina profilática para 1200 participantes em cada grupo não foi feita. E o peso da declaração “*não houve redução significativa da COVID-19*” em um ensaio clínico randomizado, controlado com placebo, duplo-cego, publicado em uma revista de grande circulação e renome, vinculada à Sociedade de Doenças Infecciosas dos Estados Unidos [73], teve muito mais impacto na opinião dos acadêmicos, profissionais da saúde e público do que o anterior estudo de caso-controle que detectou a eficácia preventiva da cloroquina, publicado em uma revista da Índia [11]. Novamente, é o valor da crença que se dá a uma declaração afetando a interpretação dos resultados dos experimentos.

Capítulo 29

Estudos de caso-controle e razão de chances

De fato, metodologicamente, um estudo do tipo caso-controle deve ser considerado inferior a um ensaio clínico para a avaliação de eficácia de tratamentos.

Um estudo de caso-controle é feito de forma retrospectiva. Os cientistas procuram um certo número adequado de “casos”, isto é, pessoas que tenham a doença que esteja sendo estudada. Também procuram um número igual (ou pelo menos semelhante) de “controles”, pessoas com características semelhantes em sexo, idade, profissão e fatores de risco para a doença estudada, mas que não tenham a doença. Depois, apenas entrevistam todos os participantes (casos e controles) e perguntam a eles se faziam uso do medicamento que se pretende avaliar a eficácia.

Trata-se, portanto, de um estudo bem menos controlado pelos pesquisadores. Os participantes do estudo são apenas entrevistados, e o uso ou não do medicamento é um ato prévio da vida do participante do estudo. Não há fornecimento do medicamento, nem controle com placebo.

Há uma vantagem prática para o estudo de caso-controle: como o estudo inicia já com as pessoas “doentes”, não há necessidade de se acompanhar um grande número de pessoas saudáveis por longos períodos para avaliar quantas irão desenvolver a doença. É mais fácil obter um grande número de casos da doença em estudos de caso-controle.

No caso do estudo de Chatterjee e colaboradores [11], foram localizados 378 casos de COVID-19 entre profissionais de saúde na Índia. Para fazer a análise da eficácia da cloroquina, os cientistas identificaram 373 outros profissionais de saúde, trabalhando em condições semelhantes, que não tiveram a doença. Ao todo, entrevistaram 751 pessoas, em um contato apenas com os participantes.

Já o ensaio clínico de Rajasingham [73] teve que acompanhar 989 profissionais de saúde usando cloroquina e 494 profissionais usando placebo. Ao todo, 1483 pessoas foram acompanhadas neste estudo ao longo de pelo menos doze semanas. E, mesmo lidando com o dobro de pessoas por mais tempo, apenas 58 casos de COVID-19 apareceram em seu estudo.

Portanto, o poder para detectar uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos no estudo do tipo caso-controle é maior do que o poder de detectar uma diferença na incidência da doença entre os grupos “tratado” e “placebo” em um ensaio clínico. O estudo de caso-controle consegue funcionar com menores “tamanhos de amostra”.

Entretanto, o estudo de caso-controle não é diretamente comparável com um ensaio clínico. O ensaio clínico consegue medir as taxas de incidência da doença, porque realmente acompanha pessoas saudáveis ao longo do tempo, e dá a medida da redução do risco de desenvolver a doença no grupo tratado. Já o estudo caso-controle, por não acompanhar pessoas saudáveis ao longo do tempo, consegue apenas dizer qual a força da associação entre a chance

de ter a doença e de estar ou não usando o medicamento. É parecido, mas não é igual.

E, geralmente, o estudo caso-controle tende a gerar resultados mais positivos do que a real redução de risco causada pelo medicamento. No caso do estudo de caso-controle de Chatterjee, a “razão de chances” (em inglês, *odds ratio*) entre a chance de ter COVID-19 com a chance de estar em uso de cloroquina foi de 0,44, significando que a chance de ter a doença usando cloroquina foi apenas de 44% da chance de ter a doença sem o uso do medicamento (uma redução de 56%). Esse resultado teve significância estatística, o que sugere que o efeito da cloroquina é real, mas por ser um estudo caso-controle, o tamanho do efeito na redução do risco deve ser menor que esse valor.

Além do valor de “p”, existe uma outra maneira de apresentar a significância estatística de um resultado de estudo clínico: o intervalo de confiança de 95%. É a faixa de valores na qual se admite que o verdadeiro valor de um resultado possa estar, com 95% de probabilidade (ou seja, com 5% de probabilidade de errar). No estudo caso-controle de Chatterjee, a razão das chances do uso de cloroquina e da ocorrência de COVID-19 foi apresentada com o intervalo de confiança de 95% da seguinte forma: 0,44 (0,22 - 0,88). Significando que o valor calculado pelo estudo foi de 0,44, podendo variar entre 0,22 até 0,88, com 95% de probabilidade de estar dentro dessa faixa de valores.

O valor de um (1) significaria que as chances de ter COVID-19 são iguais tanto com uso de cloroquina

quanto sem uso de cloroquina (o resultado de um, em uma fração, ocorre quando as duas partes são iguais).

Como o intervalo de confiança de 95% do resultado de Chatterjee não atinge um (1), admite-se que ele é estatisticamente significativo, podendo variar entre 0,22 e 0,88 com 95% de probabilidade de estar dentro dessa faixa. Está dentro dessa faixa de valores a possibilidade de a razão de chances ser 0,75. Ou seja, um tamanho de efeito protetor da cloroquina de 25%.

Então, é possível que o tamanho do efeito preventivo real da cloroquina no estudo de Chatterjee fosse realmente de 25%, como detectado no ensaio clínico de Rajasingham [73]. Eis aqui o que é incrível: dois estudos com conclusões diametralmente opostas, na verdade, concordam em valores de resultado! Mas no ensaio clínico teria faltado o tamanho de amostra grande o suficiente para alcançar a significância estatística deste resultado.

Enviei uma carta à revista que publicou este estudo, tentando sugerir a ampliação do tamanho da amostra [75]. Há um achado muito interessante no estudo que indicava a presença do efeito da cloroquina, e tentei chamar atenção para ele.

Há, no estudo de Rajasingham, uma representação gráfica da probabilidade de se estar sem COVID-19 ao longo do tempo em semanas. Três linhas representam os três grupos do estudo: uma linha cinza representa o grupo usando hidroxiclороquina 400 mg duas vezes por semana, uma linha azul representa o grupo usando hidroxiclороquina uma vez por semana e uma linha vermelha representa o grupo que recebeu

placebo. Cada participante que tem COVID-19 faz com que a linha do seu grupo caia no gráfico, à medida que passa o tempo. Quanto mais protetor for o medicamento, menos a linha cairá ao longo do tempo. Um medicamento perfeito (100% de redução de risco) faria a linha permanecer horizontal, mantendo 100% de probabilidade de estar livre da COVID-19 ao longo do tempo.

Pode-se notar no gráfico que antes do tempo de quatro semanas as três linhas representando os três grupos do estudo estão se cruzando de forma aleatória. Nesta fase, os casos de COVID-19 devem estar ocorrendo, por acaso, em alguns participantes de todos os grupos do estudo. Mas após quatro semanas fica evidente que as três linhas se mantêm em ordem: sempre acima no gráfico, com uma probabilidade menor de adoecer, está o grupo da linha cinza (hidroxicloroquina duas vezes por semana). No meio está a linha azul (hidroxicloroquina uma vez por semana). E sempre abaixo no gráfico, com as menores probabilidades de estar livre da COVID-19, está a linha vermelha (o grupo que recebeu placebo). É um bonito exemplo de uma curva dose-resposta (a dose maior de cloroquina esteve associada ao menor risco de adoecer com COVID-19, a dose intermediária a um risco intermediário e o placebo ao maior risco de adoecer), e também do tempo necessário (pelo menos quatro semanas) para a cloroquina possa começar seus efeitos. Muito parecido ao que foi detectado no estudo caso-controle de Chatterjee [11] e compatível com a farmacologia conhecida da cloroquina [4].

Os autores responderam à minha carta, repetindo sobre a ausência de significância estatística dos achados e terminando seu texto dizendo que “*em ensaios randomizados em humanos, não foram observados efeitos [da cloroquina] clinicamente significativos ou estatisticamente significativos até o momento. Aqueles que desejam contestar isso devem conduzir ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo para provar sua crença*” [76].

A forma como minha observação foi recebida indica a presença de um conflito dialético que gera conflitos desnecessários. Não queria contestar o trabalho dos autores. Pelo contrário, estava me baseando em seus dados para aprofundar a análise e sugerir outras questões e investigações.

Mas a resposta dos autores apenas afirma que eles não querem revisitar suas conclusões. Se eu quisesse ter voz no debate, eu deveria ter conduzido meu próprio ensaio clínico. Só que, mais uma vez, tenho que recorrer a Marx: eu não era o dono dos meios de produção. Conduzir um ensaio clínico capaz de acompanhar 1200 pessoas em cada grupo custa muito tempo e dinheiro. Nenhuma indústria farmacêutica estaria interessada em patrocinar pesquisas sobre uma molécula para a qual eles não poderiam ter direitos de patente.

Também não haveria interesse das Universidades Federais no Brasil em encontrar resultados que poderiam validar uma medicação defendida por seu adversário político, e pouca gente disposta a arriscar sua reputação contrariando o status

quo universitário. O maior estudo do mundo sobre prevenção da COVID-19 com cloroquina já havia sido interrompido e seus idealizadores o tentavam retomar com muita dificuldade [28]. Ninguém conseguiria superar esse bloqueio.

Capítulo 30

No Brasil, havia bons registros de dados populacionais disponíveis publicamente

Entretanto, felizmente, uma conjunção de fatores no Brasil era favorável à realização de estudos observacionais sobre o uso da cloroquina e o avanço da pandemia de COVID-19.

Em março de 2020, início da pandemia no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) determinou que a dispensação de cloroquina e hidroxicloroquina por farmacêuticos a pacientes passasse a ocorrer obrigatoriamente mediante o uso de “Receita de Controle Especial” e retenção da receita pelo farmacêutico. Com isso, os dados sobre a entrega destes medicamentos a pacientes eram registrados pelos farmacêuticos no Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados, e as informações sobre as vendas de cloroquina passaram a ficar disponíveis publicamente, na internet, pelo sistema “Consultar dados de vendas de medicamentos controlados, antimicrobianos e outros” da ANVISA [77].

Os dados sobre os casos de COVID-19 no Brasil estavam publicamente disponíveis também desde o início da pandemia na internet, com atualização diária, através de portal desenvolvido pelo Ministério da Saúde especificamente para esta finalidade [78].

E em 2020 havia um portal que divulgava publicamente, com atualizações também diárias, índices de medida do isolamento social dos estados

brasileiros. O portal era criado e mantido por uma empresa privada chamada InLoco (uma nova companhia no setor de tecnologia de informação, especializada em georreferenciamento dos usuários de aplicativos em telefones celulares “smartphones” para fins de entrega de publicidade direcionada), que resolveu publicar os índices percentuais diários dos usuários dos aplicativos cadastrados em suas bases de dados cujos aparelhos celulares permaneceram apenas em casa, sem sair, durante cada dia.

A intenção da empresa seria auxiliar os esforços para manter o isolamento social, inclusive com a proposta de criar mecanismos de informação digital capazes de detectar aglomerações de pessoas [79]. O portal ficou em funcionamento durante cerca de dois anos, e hoje já não existe publicamente. A empresa vendeu seu setor de publicidade e geolocalização para uma grande empresa de comércio brasileira, o Magazine Luiza, ainda em 2020 [80].

Cada um desses dados poderia servir como um marcador de possíveis determinantes da transmissibilidade do vírus SARS-CoV-2 em uma população.

A transmissibilidade do vírus a cada dia em uma população pode ser avaliada pela variação diária do número de casos novos, a chamada “incidência” da doença. Se o número de casos novos em um dia permanece o mesmo do dia anterior entendemos que cada pessoa infectada transmitiu a doença a uma nova pessoa, em média, gerando o coeficiente R_t de valor igual a 1. Um aumento do número de casos novos,

gerando um coeficiente R_t maior do que 1, indica progressão da pandemia. O coeficiente R_t igual a 2 significa, por exemplo, que cada pessoa infectada transmitiu a doença a duas novas pessoas.

O número de pessoas que já teve COVID-19 em uma população, chamada de “prevalência” da doença, serve como um marcador do grau de imunidade natural já existente nessa população. Lembrando que as vacinas só começaram a ser aplicadas no Brasil em janeiro de 2021, ao longo do ano de 2020 apenas a imunidade obtida após a infecção natural poderia existir como fator imunológico de controle da pandemia.

Além da imunidade natural, apenas o isolamento social era reconhecido em 2020 como elemento capaz de atuar contra a disseminação da pandemia. Os índices diários de isolamento social divulgado pela empresa *InLoco*, mostrando a proporção de aparelhos celulares cujo deslocamento ficou restrito à casa do usuário durante todo o dia, serviam como marcador da adesão de uma população ao isolamento social.

Com estes dois dados já disponíveis, que seriam os principais determinantes conhecidos até então do grau de transmissibilidade do vírus na população, poderia ser incluída nos cálculos de transmissibilidade do vírus uma terceira variável, para verificar se esta terceira variável também teria capacidade de influenciar os resultados de transmissibilidade do vírus. A terceira variável seria o consumo de cloroquina pela população.

A hipótese a ser testada era de que o consumo disseminado de cloroquina, por reduzir a carga viral das pessoas infectadas pelo vírus, seria capaz de

influenciar (reduzindo) os valores de transmissibilidade da COVID-19 em uma população. Para inserir essa variável nos cálculos, tínhamos à disposição os dados sobre vendas de cloroquina nos estados brasileiros.

Um estudo desse tipo, em que os cientistas apenas analisam dados disponíveis sobre uma população, sem influenciar os acontecimentos, são chamados de estudos observacionais. E quando os dados são coletados por outras pessoas e disponibilizados aos pesquisadores, são chamados de “estudos observacionais com dados secundários”.

Estudos desse tipo têm importantes limitações quando comparados aos ensaios clínicos para verificar a eficácia de um medicamento. Os dados não foram coletados para a finalidade do estudo, portanto não são os dados ideais. O número de pílulas de cloroquina vendidas, por exemplo, é apenas um marcador que deve se aproximar do consumo de cloroquina em uma população, mas não é exatamente um registro da quantidade de medicação ingerida pelas pessoas (o que foi comprado pode não ter sido totalmente usado).

Também não se sabe exatamente se o medicamento foi utilizado como tratamento ou como prevenção, mas é muito provável que o uso como tratamento tenha sido a principal modalidade. No Brasil, o tratamento foi a forma de uso de cloroquina recomendada pelo protocolo disponibilizado pelo Ministério da Saúde em 2020 [24-26]. E, infelizmente, nesta modalidade de uso (iniciando o uso de cloroquina apenas após o início dos sintomas), já entendemos que,

se for obtido algum tamanho de efeito, seria um tamanho de efeito muito pequeno.

Entretanto, estando cientes destas e de outras limitações para suas conclusões, um estudo observacional pode abranger um número muito grande de participantes de forma relativamente fácil, sem grande custo, pois os dados já foram todos coletados. Basta organizá-los e analisá-los. Se os dados forem confiáveis o suficiente, é possível obter informações úteis sobre vários assuntos em saúde pública. Foi o que tentei fazer para investigar, eu mesmo, a possível existência de uma relação entre o grau de vendas de cloroquina e a transmissibilidade da COVID-19 no Brasil.

Com o uso de uma técnica estatística chamada “análise multivariada” é possível estimar qual o percentual de associação que cada uma das variáveis potencialmente preditoras tem sobre os resultados da variável de desfecho.

Em um primeiro estudo, publicado em março de 2021, pesquisei a possível associação do isolamento social e das vendas de cloroquina sobre a incidência de mortes e de hospitalizações por COVID-19 ao longo do ano de 2020 no estado de Santa Catarina, Brasil, onde há registros de saúde pública confiáveis. Pude observar que houve uma associação significativa entre as vendas de cloroquina e a curva do número de casos novos (mortes e hospitalizações) por COVID-19. A maior quantidade de vendas ocorreu junto ao maior número de casos (nas semanas 28 a 31 do ano) e logo após isso veio uma súbita redução. Em um modelo

multivariado que incluía duas variáveis potencialmente preditoras (o isolamento social e as vendas de cloroquina), apenas a associação entre cloroquina e número de casos de COVID-19 foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$) [81].

Em um estudo desse tipo não se pode concluir sobre relações de causa e efeito apenas pela significância estatística da associação entre as duas variáveis. Poderia ser possível que o número de casos de COVID-19 é que fosse o causador do comportamento das vendas de cloroquina. Isso ocorreria se, baseado na mera crença em efeitos inexistentes da cloroquina, médicos a prescrevessem e a população comprasse o medicamento em grande quantidade, diante do surgimento de um grande número de casos de COVID-19. À medida que o número de casos de COVID-19 reduzisse por quaisquer outras razões, a prescrição e as vendas de cloroquina também reduziriam em consequência.

Para tentar investigar um pouco mais a relação de causa-efeito, procurei avançar em uma análise de subgrupos, dentro do estado de Santa Catarina, observando a evolução da pandemia em cada uma das sete regiões em que o estado se divide. Como ainda não havia vacinas disponíveis, entendia que apenas a imunidade coletiva e o isolamento social eram fatores capazes de reduzir a transmissibilidade do vírus na população. Observei que o momento a partir do qual o número de casos de COVID-19 começou a se reduzir foi praticamente o mesmo em todas as sete regiões do estado (entre as semanas 28 e 31), mas que a

prevalência da COVID-19 (o número acumulado de todos os casos que já tinham ocorrido desde o início da pandemia, marcador da imunidade coletiva) era significativamente diferente entre as sete regiões.

Observar esse comportamento da pandemia nas sete regiões do estado ao longo do tempo passou-me a impressão de que algum(n)s agente(s) capazes de influenciar a transmissibilidade do vírus atuaram nas semanas 29 a 31 provocando a redução da transmissibilidade, pois a imunidade coletiva (diferente entre as regiões) e o isolamento social (em queda) não seriam capazes de explicar a redução abrupta no número de casos simultaneamente em todas as regiões do estado, sem que houvesse a ação de outro(s) fator(es).

Esse(s) fator(es) externo(s) podem ser vários. Variações climáticas, como temperatura e umidade, podem influenciar a disseminação de vírus no ambiente. Mas também pode ter sido o consumo de cloroquina, que foi muito alto justamente nas semanas de 29 a 31 no estado de Santa Catarina.

Com estas conclusões, procurei ampliar as pesquisas para outros estados brasileiros. Também com os dados de 2020, sem a influência de vacinas, observei que houve associação significativa entre o consumo de cloroquina e a redução do número de casos de COVID-19 em todos os estados das regiões Sul e Sudeste do Brasil (são sete estados). Neste novo estudo, publicado em 2023, utilizei como desfecho o coeficiente R_t , uma medida mais apropriada da transmissibilidade do vírus na população e calculei,

para cada um dos sete estados, modelos de análise multivariada com três potenciais preditores do R_t : a prevalência da COVID-19 (marcador da imunidade coletiva), o isolamento social e o consumo de cloroquina. Em todos os sete estados, o consumo de cloroquina associou-se de forma significativa ($p < 0,001$) com o R_t , de forma negativa (isto é, quanto maior fosse o consumo de cloroquina, menores se tornavam os valores de R_t) [14]. E não foi de forma simultânea nos sete estados, o que reduzia a chance de serem outros fatores ambientais sazonais os principais causadores da redução da transmissibilidade da doença.

A Figura 1 (página 27) é deste estudo. O lado esquerdo da figura mostra uma relação entre aumento do isolamento social com redução do R_t . No lado direito, uma relação semelhante entre aumento das vendas de cloroquina e redução do R_t também é mostrada (não há ironia sobre os lados esquerdo e direito aqui; é apenas uma coincidência).

Essa observação reforçava os resultados do estudo inicial, demonstrando que a relação entre consumo de cloroquina e redução do número de casos de COVID-19 em 2020 ocorreu em toda a região Sul e Sudeste do Brasil. Mas ainda assim, sendo estudo observacional, não consegue estabelecer em definitivo a relação de causa e efeito nessa associação. Cloroquina reduziu a transmissibilidade da doença por reduzir a carga viral das pessoas infectadas?

Estudos em seres humanos pesquisando a carga viral do SARS-CoV-2 pela técnica de PCR da secreção da nasofaringe são controversos. Alguns

mostraram redução (como o primeiro estudo, do francês Didier Raoult e sua equipe) [18], mas muitos outros não identificaram essa redução.

É possível entender o principal motivo dessa inconsistência de resultados. A carga viral durante a infecção é muito variável entre as pessoas, influenciada por fatores muito diversos, desde a quantidade de vírus que penetrou no organismo da pessoa até à capacidade de seu sistema imunológico em fazer o combate e eliminação dos vírus, passando pela capacidade de interação entre vírus e células hospedeiras para produzir o número de novos vírus por replicação.

Com tantos fatores imprevisíveis influenciando a carga viral, em estudos com pequeno número de participantes (como foi o estudo de Raoult e todos os outros que investigaram por PCR carga viral em grupos de pessoas tomando ou não a cloroquina), a probabilidade de variações ao acaso da carga viral são certamente maiores que o tamanho de efeito da cloroquina. Esse é o principal motivo de resultados tão discrepantes. Em alguns estudos, a carga viral é menor com o uso do medicamento, em outros a carga viral é semelhante, e em outros ainda a carga viral é até maior. São variações aleatórias entre os dois grupos de pessoas, os que usaram e os que não usaram o medicamento.

Mas em um conjunto muito grande de pessoas, como o que foi abrangido pelos estudos observacionais que realizei, mesmo um pequeno tamanho de efeito pode ser identificado de forma estatisticamente significativa, pois os efeitos aleatórios tendem a se

anular. Provavelmente foi o que ocorreu nestes dois estudos, que conseguiram detectar um efeito tão pequeno como o efeito da cloroquina em regime de tratamento da COVID-19 (após o início dos sintomas). Estes estudos serviram para aumentar minha convicção no efeito biológico da cloroquina sobre a transmissão do vírus SARS-CoV-2 entre as pessoas. Um tamanho de efeito que deveria ser pequeno, individualmente, mas que em grande escala de uso coletivo deve ter contribuído com sua parte para a redução da disseminação da pandemia no Brasil durante o ano de 2020.

Capítulo 31

A análise multivariada como modelo para o raciocínio político

O raciocínio dialético coloca duas ideias em oposição (Heráclito e colaboradores). O materialismo dialético coloca duas classes sociais em oposição e em luta pelo domínio sobre os meios de produção (Marx e colaboradores). A extrapolação do materialismo dialético além da economia cria dualidades em conflito em todos os setores da vida humana: homens contra mulheres, brancos contra negros, etc. (Foucault e colaboradores).

Há verdade no raciocínio dialético. Sua principal utilidade é evidenciar de forma simples e compreensível a todos dilemas de escolha, conflitos e opressões subjacentes reais. Ao evidenciar dúvidas e opressões ocultas, a dialética abre caminho para a resolução dos conflitos e abolição das opressões, sem as quais não pode haver justiça e paz.

Mas há uma falha fundamental na dialética: ela só admite dualidades em conflito. As pessoas e os coletivos de pessoas tomados pelo raciocínio dialético têm muita dificuldade em construir alternativas aos conflitos e opressões que não sejam também conflituosas e opressoras. Facilmente desviam para uma ditadura monista, se vencem o conflito.

Boa para criticar, mas ruim em construir. Inclusive, em sua forma de pensar, se houver uma alternativa a ela, a dialética acredita que ela própria

seria extinta. Por definição, ela não pode admitir a vitória de uma forma de pensar alternativa a ela mesma.

O medo de extinção torna a dialética agressiva, como sempre acontece em todas as espécies vivas. A agressividade surge, geralmente, do medo de ser atacado.

Mas não proponho a extinção da dialética, nem a agredir. Ela tem seu papel. Mas este deve ser limitado ao seu real tamanho de efeito para que seja benéfico. Exatamente como a cloroquina contra a COVID-19.

Quero propor que comecemos a treinar nosso raciocínio com uma maneira multivariada de análise dos problemas. É rara a situação complexa da vida humana que tenha uma solução simples, trazida por uma única pessoa ou um único grupo de pessoas. Geralmente, a melhor solução ocorre com a contribuição positiva de mais de uma pessoa ou coletivo de pessoas.

Num organismo humano, a manutenção da vida é resultado da colaboração de órgãos bastante diferentes, com tarefas aparentemente não relacionadas. De forma análoga, a vida de uma família, empresa ou nação depende da colaboração de pessoas diferentes, com vocações aparentemente não relacionadas.

Além disso, como na análise multivariada, é necessário considerar o maior número de colaboradores para o resultado final e reconhecer que cada um tem uma porcentagem de contribuição para o resultado. Suas contribuições variam, mas devemos incluir todos eles para atingir o melhor resultado possível.

Agora, tenho que comparar a sociedade com o organismo humano e o câncer. As células malignas se originaram do próprio organismo. Mas elas se degeneraram a tal ponto que não contribuem mais para manter as funções vitais do corpo. Elas só desejam se alimentar, crescer mais e mais e se multiplicar. Elas acham que podem ter uma vida boa assim, mas é um erro. Elas acabam matando o organismo e morrendo junto com ele no final.

O raciocínio dialético garante que a análise multivariada não seja ingênua. Nem todos contribuem positivamente para um bom resultado. Existem exceções, e elas precisam ser identificadas. Infelizmente, em uma família, empresa ou nação, alguns indivíduos ou grupos acreditam que podem se alimentar, crescer e se multiplicar sem contribuir com seus papéis para a vida da comunidade.

Esse comportamento parasitário pode ser tolerado até certo ponto (pequeno) por respeito à vida e às escolhas dessas pessoas. No entanto, esse tipo de pensamento não pode prevalecer no espírito de uma comunidade. Caso contrário, o resultado facilmente previsível é a dissolução, extinção ou morte do coletivo afetado por essa ideologia maligna.

A maneira de evitar a tomada do corpo humano por células cancerígenas às vezes tem que ser vigorosa e agressiva, como a cirurgia que remove um tumor. Mas isso nem sempre é necessário. Todos nós temos uma pequena quantidade de células cancerígenas circulando em nossos corpos durante toda a nossa vida. A melhor maneira de evitar que células defeituosas se organizem

e proliferem é que nossas células saudáveis, ativas e vigilantes sejam mais numerosas e capazes de cercar, isolar e, às vezes, eliminar células defeituosas. Para isso, células saudáveis de vários tipos precisam ser protegidas e apoiadas por um organismo saudável, que forneça nutrição e segurança e as incentive a cumprir suas funções.

Às vezes, pode ser necessário atacar um grupo causador de desordem. Mas, na maioria das vezes, será suficiente acolher e apoiar todas as pessoas bem-intencionadas que desejam atuar em suas vocações e competências.

O uso da cloroquina não precisava ser atacado. Bastaria permitir que a pesquisa apropriada fosse feita para que a verdade pudesse ser conhecida. O estudo COPCOV era necessário. Em contraste, esforços para prevenir estudos como o COPCOV e gerar publicações com resultados falsos não devem ser tolerados (muito menos estimulados, como foi feito).

Capítulo 32

COPCOV publica seus resultados em 2024

Para o fim de nosso relato, chegamos ao ano de 2024. Em setembro deste ano, foram publicados finalmente os resultados do estudo COPCOV, um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, para investigar o efeito protetor da cloroquina utilizada como profilaxia pré-exposição contra a COVID-19. Os autores, Schilling e colaboradores, relatam que pretendiam incluir 40.000 participantes em cada grupo (com o uso de cloroquina e controles com placebo), mas que os atrasos devidos à interrupção do estudo (causada pela divulgação do fraudulento estudo da Surgisphere, em 2020) e a dificuldade em recrutamento de voluntários por causa das controvérsias sobre possíveis efeitos adversos do medicamento fizeram com que eles optassem pela finalização do estudo em 2023, quando tinham cerca de 2.300 participantes em cada grupo [82].

No COPCOV foi utilizada a dose de 200 mg por dia de hidroxicloroquina (ou 250 mg de fosfato de cloroquina, seu equivalente) por três meses em cada participante, ou placebo. Inicialmente o estudo pretendia incluir apenas profissionais de saúde, mas em seu decorrer, devido à dificuldade em alocar participantes, foi ampliado para incluir também voluntários da população geral.

No grupo tratado com cloroquina, foram incluídos 2320 participantes, e ocorreram 24 casos de

COVID-19, sintomáticos, confirmados com PCR de secreção nasofaríngea (1,0%). No grupo placebo, 2332 pessoas foram incluídas e surgiram 56 casos de COVID-19 sintomáticos confirmados por PCR (2,4%). O risco de ter COVID (confirmada com PCR) com o uso de cloroquina foi 41,7% do risco no grupo placebo, significando uma redução do risco relativo de 58,3%.

Cloroquina: $24/2320 = 0,010$ (1,0%)

Placebo: $56/2332 = 0,024$ (2,4%)

Risco relativo: $0,010/0,024 = 0,417$ (41,7%)

Redução do risco relativo: $1 - 0,417 = 0,583$ (58,3%)

Essa redução do risco relativo de 58,3% foi considerada estatisticamente significativa, com o valor de $p < 0,001$. É um valor semelhante ao que apareceu no estudo caso-controle de Chatterjee, que também teve como critério o teste de PCR para confirmar o diagnóstico de COVID-19 na definição de seus casos[11]. Resultados muito semelhantes e significativos estatisticamente, quando o mesmo método laboratorial foi utilizado, em estudos realizados por grupos diferentes, reforçam a veracidade dos resultados.

O desfecho primário analisado no COPCOV, entretanto, foi o número total de infecções sintomáticas de COVID-19, confirmadas por PCR ou por sorologia (exame no sangue). Quando esse desfecho foi considerado, foram registrados 240 casos no grupo que recebeu cloroquina (10,3%) e 284 casos no grupo com

placebo (13,6%). O risco relativo de ter COVID-19 no grupo com cloroquina foi 85%, em relação ao risco no grupo placebo. A redução do risco relativo foi de 15%, resultado que pode ser considerado estatisticamente significativo (o valor de p foi de 0,051 - no limite do ponto de corte de 5%).

COPCOV realizou também uma metanálise. Metanálise significa que os cálculos são feitos com dados de diversos estudos que analisaram o mesmo problema. É uma maneira de resolver o problema de pequenos tamanhos de amostra, para estudos que não conseguem alcançar significância estatística em seus resultados. Se os estudos são semelhantes, realizaram os mesmos procedimentos e contaram os mesmos desfechos, é possível colocar todos os dados em um mesmo cálculo.

Quando realizou os cálculos com os desfechos primários de doze ensaios clínicos randomizados, controlados com placebo, duplo-cegos, que testaram a eficácia da cloroquina na prevenção da COVID-19, Schilling e colaboradores encontraram o risco relativo de 80,0% no grupo que recebeu cloroquina, em relação ao grupo placebo. Uma redução do risco relativo de 20,0%.

Esse resultado foi considerado estatisticamente significativo ($p < 0,001$). O resultado do risco relativo, com o intervalo de confiança de 95%, foi definido como 0,80 (0,71 - 0,91). O que significa dizer que o valor mais provável de redução do risco de ter COVID-19 ao usar a cloroquina profilática é de 20%, podendo variar de 9,9% a 29,0%. Com 95% de probabilidade de estarmos

certos, pode-se afirmar que o uso preventivo da cloroquina evita, no mínimo, um em cada dez casos de COVID-19. E, no máximo, evita um em cada três casos de COVID-19.

Ao final desta história, portanto, podemos concluir que, dependendo de como os casos de COVID-19 são identificados, das doses utilizadas e do tempo de uso do medicamento, os tamanhos de efeito da cloroquina profilática podem variar entre evitar um em cada dez casos de COVID-19 e até evitar um em cada dois casos, e esses valores certamente são estatisticamente significativos. O resultado mais provável está no meio desta faixa, evitando cerca de um em cada quatro casos (25% de redução do risco relativo).

Esses resultados são muito próximos do que foi calculado por Rajasingham e colaboradores. Em 2020, foi o primeiro ensaio clínico realizado sobre o tema, e havia muitas evidências de que o aumento do tamanho da amostra poderia confirmar esse valor. Usando raciocínio multivariado e pluralista, seria possível aceitar a grande probabilidade desse efeito da cloroquina, mesmo naquela época.

Capítulo 33

Cloroquina como antiviral, hoje em dia

Hoje, cientistas e médicos bem informados e capazes de superar a pressão do consenso formado pela descrença na cloroquina podem ter certeza de que o uso preventivo deste medicamento cloroquina é capaz de reduzir o risco de desenvolver COVID-19 em cerca de 25%. O estudo COPCOV definiu isso como um tamanho de efeito moderado. Não é grande, mas também não é desprezível. O medicamento é, portanto, eficaz no combate à COVID-19, quando usado de acordo com seu perfil farmacológico. É ideal para uso preventivo (não como tratamento), e este deveria ter sido o lugar adequado da cloroquina na pandemia da COVID-19 desde o início.

Hoje em dia, após o uso generalizado de vacinas e a circulação de diversas variantes do SARS-CoV-2, a imunidade de rebanho (natural ou induzida por vacina) já é alta. A incidência de casos graves e mortes por COVID-19 é muito menor do que no início da pandemia. Com a proteção assim alcançada, o uso preventivo da cloroquina não acrescenta mais benefícios significativos. Teria sido benéfico durante 2020, principalmente para populações com maior risco de contágio, como profissionais de saúde, considerando que seu uso deve ser associado a todas as outras medidas de proteção.

Em vez do quase automático raciocínio dialético, a abordagem multivariada facilitaria a compreensão de que diferentes instrumentos, medidas e pessoas com mecanismos de ação variados podem contribuir para o mesmo objetivo, colaborando em vez de competir. Se o pensamento dialético e a instrumentalização da ciência e da imprensa por interesses políticos e econômicos não fossem tão disseminados, perceberíamos que a maior parte do conflito em torno das medidas de combate à pandemia foi prejudicial à busca da verdade e ao alcance dos melhores resultados.

A política e a economia influenciam a ciência, às vezes mais, às vezes menos, dependendo de quanto a nova tecnologia pode influenciar as estruturas de poder existentes. A história da pesquisa e da divulgação científica ao público em geral sobre a cloroquina na COVID-19 é um exemplo didático de como essas influências ocorrem.

O trabalho usado como suporte primário para a interrupção da pesquisa sobre cloroquina em 2020, o estudo observacional da *Surgisphere*, provavelmente baseado em dados falsos, foi "retratado" (cassado) [39]. No entanto, não houve ampla cobertura desse fato na imprensa, nem há conhecimento de uma investigação em andamento para identificar as intenções que levaram àquela publicação fraudulenta. O trabalho de medição da carga viral por PCR de Didier Raoult do início de 2020 também foi "retratado" (cassado). No entanto, por motivos diferentes do estudo da *Surgisphere*. Foi observado que o termo de consentimento informado fornecido ao participante para

inclusão no estudo não falava sobre a azitromicina. Os autores alegaram que a azitromicina era usada como parte do tratamento usual para infecções respiratórias com possível sobreposição de causa bacteriana, mas essa explicação não foi aceita (deveria ser, considerando o alto número de uso de azitromicina no estudo da *Surgisphere*, na mesma época). Junto com toda a controvérsia sobre a confiabilidade dos resultados da PCR, o periódico optou por "retratar" a publicação de Raoult [83].

Ironicamente, ambos os estudos, em pólos opostos da controvérsia dialética, foram revogados. No entanto, ambos apresentaram conclusões que provavelmente eram válidas até certo ponto, e a verdade estava em alguma região entre os dois extremos. A cloroquina de fato não é um bom medicamento para uso em pacientes com COVID-19 grave, como sugeriu a *Surgisphere*. Também de fato, a cloroquina tem ação biológica contra o SARS-CoV-2, como sugeriu Raoult. No entanto, ambos os estudos tiveram repercussões excessivas, incompatíveis com a metodologia que usaram. Uma análise baseada em critérios científicos não teria levado a publicações de tanto impacto para esses trabalhos. O contexto político é que causou tamanha confusão e todas as complicações resultantes, atrasando significativamente o avanço do conhecimento científico sobre o uso da cloroquina como antiviral.

Somente hoje, mais de quatro anos depois e com base em análises aprofundadas de vários estudos, podemos afirmar com segurança que a cloroquina é

eficaz contra a COVID-19 nas seguintes condições: usada profilaticamente (preventivamente), em baixas doses, por indivíduos saudáveis com risco de exposição ao SARS-CoV-2. Dessa forma, a cloroquina pode prevenir aproximadamente um em cada quatro casos de COVID-19.

Pode-se até admitir que a cloroquina não será mais usada, na prática, contra a COVID-19. No entanto, não se pode acreditar que a cloroquina não será usada porque é "comprovadamente ineficaz", o que não é verdade. O falso conhecimento impede o avanço da ciência e a criação de novas tecnologias.

O mecanismo de ação antiviral da cloroquina é parcial. Ela não bloqueia a proliferação de vírus; apenas os reduz. É natural, portanto, que seu tamanho de efeito não seja grande. No entanto, a ação antiviral da cloroquina é de amplo espectro. Todos os vírus que penetram nas células humanas e aproveitam as organelas ácidas para a digestão celular para se multiplicar podem ser afetados pela cloroquina. O estudo COPCOV demonstrou esse benefício protetor de amplo espectro ao encontrar o tamanho do efeito da cloroquina na redução do risco de infecções respiratórias virais em geral (isto é, não limitadas à COVID-19), confirmadas por PCR. Um risco relativo de 61% (uma redução de risco de 39%) que foi considerado significativo com $p = 0,009$. Novos medicamentos baseados no mecanismo de ação da cloroquina ou modificações na molécula de cloroquina que a tornem farmacologicamente mais eficiente podem ser investigados, pois agora sabemos que ela é eficaz

contra infecções virais diversas em seres humanos. Sem conhecimento real, essa oportunidade não seria possível. Por que desperdiçar este conhecimento?

A pandemia de COVID-19 certamente não será a última. Quando a próxima pandemia ocorrer, será bom saber que a cloroquina pode ter uma ação antiviral preventiva de tamanho de efeito moderado se o vírus causador da pandemia usar dos lisossomos celulares para sua multiplicação. Sem conflitos dialéticos, a cloroquina poderia ser usada preventivamente por pessoas expostas a um maior risco de contágio em conjunto com outras medidas básicas de proteção até que medidas mais eficazes surjam, como as vacinas foram no caso da COVID-19. Vale ressaltar que, mesmo no início de 2020, um bom raciocínio clínico e farmacológico poderia ter determinado que a cloroquina poderia ser usada dessa forma. E sem os conflitos que causaram interrupções em estudos importantes, a pesquisa adequada poderia ter estabelecido esse conhecimento com certeza antes do final de 2020.

2020 foi uma oportunidade perdida de praticar a conciliação e o consenso, principalmente devido à predominância do materialismo dialético em nosso pensamento atual.

Para a próxima pandemia ou futuras questões polêmicas, o debate científico não deve ser baseado em ataques e defesas dialéticas por grupos de proponentes ou detratores de uma ideia. O debate científico deve ser firme, mas inclusivo – mais pluralisticamente colaborativo e menos dialeticamente competitivo – acolhendo e analisando com tranquilidade e

imparcialidade as contribuições de todos que buscam a verdade. No entanto, também deve haver suspeitas dialéticas sobre causas ocultas, e deve haver esforços para revelar os interesses políticos e econômicos que causam vieses e desvios na pesquisa e disseminação científica. Eles sempre existirão.

Referências

1. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14(1):72-73
2. Liu WC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J* 2020;43(4):328-333
3. Jesus JG, Sacchi C, Candido DS, et al. Importation and early local transmission of COVID-19 in Brazil, 2020. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2020; 62, p. e30, 10.1590/s1678-9946202062030
4. Browning DJ. Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine. In: Browning DJ, Ed. *Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy*. New York: Springer 2014; 35-63
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83(1):15-29
6. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis* 2003; 3(11):722-7
7. 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
8. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). March 3, 2020. Available in http://en.nhc.gov.cn/2020-03/29/c_78469.htm.
9. Chen Z, Hu J, Zhang Z et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* April 10, 2020. Available in <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
10. Sharma S, Basu S, Shetti NP, Aminabhavi TM . Current treatment protocol for COVID-19 in India. *Sensors International*. 2020; 1: 100013.
11. Chatterjee P, Anand T, Singh KJ et al. Healthcare workers & SARS-CoV-2 infection in India: A case-control investigation in the time of COVID-19. *Indian J Med Res* 2020;151:459-467
12. Linde P, Viejo M. OMS alerta que a falta de equipamentos de proteção põe profissionais da saúde em risco. *El Pais*, 5 de março de 2020. Disponível em <https://brasil.elpais.com/ciencia/2020-03-05/oms-alerta-que-a-falta-de-equipamentos-de-protecao-poe-profissionais-da-saude-em-risco.html>
13. BRASIL. Câmara dos Deputados. Lei que obriga o uso de máscaras em todo o País é sancionada com 17 vetos. Agência Câmara de Notícias, 3 de julho de 2020. Disponível em <https://www.camara.leg.br/noticias/673471-lei-que-obriga-o-uso-de-mascaras-em-todo-o-pais-e-sancionada-com-17-vetos/>

14. Neves FS. 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 Med Infect Dis* 2021;41:102005
15. Raoult D, M.D., Ph.D. CV. Disponível em <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/11/CV-Didier-RAOULT-nov2020.pdf>
16. Raoult D, Birg ML, LA Scola B et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 2000; 2; 342: 620-5
17. Oliver ME, Hinks TCS. Azithromycin in viral infections. *Rev Med Virol* 2021;31(2):e2163
18. Gautret P, Lagier JC, Parola P et al. RETRACTED: Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56(1):105949
19. Fuhrer J, Cova F. "Quick and dirty": Intuitive cognitive style predicts trust in Didier Raoult and his hydroxychloroquine-based treatment against COVID-19. *Judgment and Decision Making*. 2020;15(6):889-908.
20. Trump, J. HYDROXYCHLOROQUINE & AZITHROMYCIN. Disponível em <https://x.com/realDonaldTrump/status/1241367239900778501?s=20>
21. Barrucho L. Coronavírus: o que diz a Ciência sobre 6 pontos do discurso de Bolsonaro. *BBC News Brasil*. Disponível em <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-52041251>
22. Estados Unidos da América. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization--Archived Information. Disponível em <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization-archived-information#covid19>
23. FDA. Food and Drug Administration. Re: Request for Emergency Use Authorization For Use of Chloroquine Phosphate or Hydroxychloroquine Sulfate Supplied From the Strategic National Stockpile for Treatment of 2019 Coronavirus Disease. Disponível em <https://www.fda.gov/media/136534/download?attachment>
24. BRASIL. Serviços e Informações do Brasil. Ministério da Saúde autoriza uso de cloroquina para casos graves de coronavírus. Publicado em 25/03/2020 19h52 Atualizado em 10/01/2023 10h52. Disponível em <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/03/ministerio-da-saude-autoriza-uso-de-cloroquina-para-casos-graves-de-coronavirus>
25. Farfan T. Governo muda protocolo e autoriza hidroxicloroquina para casos leves de Covid-19. *CNN Brasil*, 20 de maio de 2020. Disponível em <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/governo-muda-protocolo-e-autoriza-hidroxicloroquina-para-casos-leves-de-covid-19/>

26. BRASIL. Ministério da Saúde. ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/arquivos/orientacoes-manuseio-medicamentoso-covid19-pdf>
27. Garcia MC, Tsang KL, Lohit S et al. Hydroxychloroquine-Chloroquine, QT-Prolongation, and Major Adverse Cardiac Events: A Meta-analysis and Scoping Review. *Ann Pharmacother* . 2024 Jul;58(7):742-755
28. Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit (MORU). COPCOV News. Disponível em <https://www.tropmedres.ac/covid-19/copcov/copcov-news>
29. GLOBOPLAY. Jornal Nacional - Íntegra, 22/05/2020. [site na internet] Disponível em <https://globoplay.globo.com/v/8574484/>
30. Hegel GWF. *Fenomenologia do Espírito*. 2a edição. Petrópolis: Ed. Vozes, 2002.
31. "Os Pré-socráticos. In: Os pré-socráticos. Coleção Os Pensadores. Trad. José Cavalcanti de Souza et al. São Paulo: Nova Cultural, 1996.
32. Marx K. *O Capital*. Tradução de Rubens Enderle. 3a edição. Editorial Boitempo, 2023.
33. Engels F. *Dialética da Natureza*. Tradução de Nélío Schneider. Editorial Boitempo, 2020.
34. Descartes, R. *O Discurso do Método*. Tradução de Maria Ermantina Galvão. São Paulo: Martins Fontes, 1996.
35. Erikson T. *Surrounded by psychopaths*. Tradução para o inglês de Rod Bradbury. Londres: Penguin, 2020.
36. Gramsci A. *Cadernos do cárcere*. Tradução de Carlos Nelson Coutinho. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira, 1999.
37. Foucault M. *Microfísica do Poder*. Organização e tradução de Roberto Machado. Rio de Janeiro: Edições Graal, 4a edição, 1984.
38. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020 May 22:S0140-6736(20)31180-6.
39. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Corrected: RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Available in [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31249-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31249-6/fulltext)
40. The Lancet editors. Expression of concern: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020 Jun 13;395(10240):e102.

41. Watson J. An open letter to Mehra et al and The Lancet. Available in <https://zenodo.org/records/3862789#.XyAiuygzblU>
42. 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*, June 13, 2020, Volume 395, Issue 10240p1820
43. Offord C. The Surgisphere Scandal: What Went Wrong? *The Scientist*, Oct 1, 2020. Available in <https://www.the-scientist.com/the-surgisphere-scandal-what-went-wrong--67955>
44. RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020 383(21):2030-2040
45. Porta AD, Bornstein K, Coye A, et al. Acute chloroquine and hydroxychloroquine toxicity: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med* 2020;38(10):2209–2217
46. Lacout A, Perrone C, Lounnas V. Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:881-882
47. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS 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.
48. Dantas F. CONTROLE SOCIAL, TRANSPARÊNCIA, INTEIREZA CIENTÍFICA E RESPONSABILIDADE EM PESQUISAS MÉDICAS. *SciELO Preprints*; 2023. DOI: 10.1590/scielopreprints.5289.
49. FDA. Food and Drug Administration. June 15, 2020. Available in <https://www.fda.gov/media/138945/download?attachment>
50. G1. Política. 'Ainda bem' que 'monstro' do coronavírus veio para demonstrar necessidade do Estado, diz Lula. Publicado em 19/05/2020 23h01. Available in <https://g1.globo.com/politica/noticia/2020/05/19/ainda-bem-que-monstro-do-coronavirus-veio-para-demonstrar-necessidade-do-estado-diz-lula.ghtml>
51. YouTube. Lula e Mino Carta - Entrevista ao vivo. Available in https://www.youtube.com/watch?v=dezrn_BluJE
52. Carta Capital. Política. Lula pede desculpas após frase sobre coronavírus: "Infeliz, não cabia". Publicado em 20.05.2020 16H34. Available in <https://www.cartacapital.com.br/politica/lula-pede-desculpas-apos-frase-sobre-coronavirus-infeliz-nao-cabia/>
53. BRASIL. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde declara fim da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional pela Covid-19. Publicado em 22.04.2022. Available in <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/abril/ministerio-da-saude-declara-fim-da-emergencia-em-saude-publica-de-importancia-nacional-pela-covid-19>

54. UFSC. Universidade Federal de Santa Catarina. Conselho Universitário. Sessão do Conselho Universitário 11/10/2022. Available in <https://www.youtube.com/watch?v=putkJMZkWNk> .
55. Toledo MT. Por que e por quem Bolsonaro é rejeitado. Publicado em 13 de fevereiro de 2022. Available in <https://fpabramo.org.br/focusbrasil/2022/02/13/por-que-e-por-quem-bolsonaro-e-rejeitado/>
56. BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. PORTARIA SCTIE/MS Nº 44, DE 5 DE MAIO DE 2022. Available in https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20220506_portaria_44.pdf/view
57. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(6):517-525
58. Cohen MS. Hydroxychloroquine for the Prevention of Covid-19 — Searching for Evidence. *N Engl J Med* 2020;383:585-586
59. Avidan MS, Dehbi HM, Delany-Moretlwe S. Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1087-1089.
60. Wiseman DM, Kory P, Saidi SA, Mazzucco D. Effective post-exposure prophylaxis of Covid-19 is associated with use of hydroxychloroquine: Prospective re-analysis of a public dataset incorporating novel data. *medRxiv* Posted December 12, 2020. doi: 10.1101/2020.11.29.20235218
61. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704
62. Hench PS. The Reversibility of Certain Rheumatic and Non-Rheumatic Conditions by the Use of Cortisone Or of the Pituitary Adrenocorticotrophic Hormone. Nobel Lecture, December 11, 1950. Available in <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/hench/lecture/>
63. Fundação Perseu Abramo. Partido dos Trabalhadores. Carta de ex-reitores e ex-reitoras de Universidades Federais pela Democracia. 18 de agosto de 2022. Available in <https://fpabramo.org.br/2022/08/18/carta-de-ex-reitores-e-ex-reitoras-de-universidades-federais-pela-democracia/>
64. SINASEFE. Sindicato Nacional dos servidores da Rede Federal de Educação Profissional, Científica e Tecnológica. 2º turno: faltam nove dias para eleger Lula. Available in <https://sinasefe.org.br/site/2o-turno-faltam-9-dias-para-eleger-lula/>
65. Centro de Ciências da Saúde. Nota da Direção de 1 de julho de 2020. Available in https://centrodecienciasdasaude.paginas.ufsc.br/files/2020/08/Nota-dire%C3%A7%C3%A3o-CCS-1_7_2020-pela-concilia%C3%A7%C3%A3o.pdf

66. Faria E, Guedes AR, Oliveira MS, et al. Performance of vaccination with CoronaVac in a cohort of healthcare workers (HCW) - preliminary report. medRxiv posted April 15, 2021. doi /10.1101/2021.04.12.21255308
67. Pritchard E., Matthews P.C., Stoesser N., Eyre D.W., Gethings O., Vihta K-D., et al. Impact of vaccination on new SARS-CoV-2 infections in the UK. medRxiv 2021.04.22.21255913; 2021 doi.org/10.1101/2021.04.22.21255913
68. E.J. Haas, F.J. Angulo, J.M. McLaughlin, E. Anis, S.R. Singer, F. Khan, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet*, 397 (10287) (2021), pp. 1819-1829
69. Siqueira PG, Duarte HO, Moura MC. Risk-based cost-benefit analysis of alternative vaccines against COVID-19 in Brazil: Coronavac vs. Astrazeneca vs. Pfizer. *Vaccine* 40(28), 3851-3860.
70. de Gier B, Andeweg S, Backer JA et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 transmission to household contacts during dominance of Delta variant (B.1.617.2), the Netherlands, August to September 2021. *Euro Surveill* 2021;26(44):2100977.
71. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet* 2022, 399 (10328): 924-944.
72. FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. Nota Técnica - Observatório Covid-19 – Fiocruz. Diferenciais De Cobertura Vacinal Segundo Grupos Etários No Brasil. 16 de março de 2022. Available in <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/51728>
73. Rajasingham R, Bangdiwala AS, Nicol MR, et al. Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2021;72(11):e835-e843
74. Voysey M, Clemens SAC, Madhi Sa et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021; 397(10269): 99-111.
75. Neves FS. Dose-Response Effects of Hydroxychloroquine on Prophylaxis Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Clin Infect Dis* 2021;73(7):e1771-e1772
76. Nicol MR, Boulware DR, Rajasingham R. Reply to Neves. *Clin Infect Dis*. 2021 Oct 5;73(7):e1772-e1774
77. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultar dados de vendas de medicamentos controlados, antimicrobianos e outros. Available in <https://www.gov.br/pt-br/servicos/consultar-dados-de-vendas-de-medicamentos-controlados-antimicrobianos-e-outros>

78. BRASIL. Ministério da Saúde. Coronavírus Brasil. Available in <https://covid.saude.gov.br/>
79. ABES. Associação Brasileira de Empresas de Software. In Loco adapta sua tecnologia de geolocalização para ajudar no combate à Covid-19. Available in <https://abes.com.br/in-loco-adapta-sua-tecnologia-de-geolocalizacao-para-ajudar-no-combate-a-covid-19/>
80. Ingizza C. Os planos da InLoco após a venda do braço de publicidade para o Magalu. Exame. Publicado em 11 de agosto de 2020 às 14h53. Available in <https://exame.com/pme/os-planos-da-inloco-apos-a-venda-do-braco-de-publicidade-para-o-magalu/>
81. Neves FS. Does Widespread Use of Hydroxychloroquine Reduce the Transmissibility of SARS-CoV-2 / COVID-19? An Ecological Correlational Study. *Infect Disord Drug Targets* 2023;23(8):E220523217161
82. Schilling WHK, Mukaka M, Callery JJ et al. Evaluation of hydroxychloroquine or chloroquine for the prevention of COVID-19 (COPCOV): A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *PLoS Med* 2024;21(9):e1004428
83. Gautret P, Lagier JC, Parola P et al. Retraction notice to "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial" [*International Journal of Antimicrobial Agents* 56 (2020), 105949]. *Int J Antimicrob Agents* 2025;65(1):10741