

**QUESTÃO DE EDUCAÇÃO E CIÊNCIA: O QUE É EVIDÊNCIA CIENTÍFICA?
O CASO DA INOCUIDADE DA IVERMECTINA E CLOROQUINA PARA
TRATAMENTO DA COVID-19***

Carlos Kusano Bucalen Ferrari¹

RESUMO

Em face de uma epidemia mundial de notícias falsas, o presente ensaio teve como objetivo desenvolver um papel educativo mostrando como são construídas as evidências científicas para que educadores e profissionais de saúde compreendam como funciona o estudo e a validação de novas terapias e porque dois medicamentos (cloroquina e ivermectina) não têm sido recomendados por sociedades científicas médicas e biomédicas para o tratamento da COVID-19. Assim sendo, realizou-se uma revisão narrativa da bibliografia seguida de análise de curadoria de conteúdo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e ivermectina como agente quimiopreventivo e farmacoterapêutico da COVID-19. As evidências científicas disponíveis já são robustas e demonstraram que não há tratamento nem prevenção medicamentosa para a COVID-19 e o uso de ambos os medicamentos, além de não curar a doença, pode causar sérios riscos à saúde do paciente e piorar o prognóstico da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Método científico. Epidemiologia. Medicina preventiva. Educação para a saúde. Educação e comunicação

INTRODUÇÃO

Vivemos um momento ímpar na História brasileira e Ibero-americana em que diversos agremiações de fanáticos, especialmente relacionados a grupos

*Produto parcial do Projeto de Pesquisa Institucional “Observatório da COVID-19” (Propeq n.452/2020).

¹ Doutor em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (2002). Professor Associado IV, Curso de Biomedicina, Campus Universitário do Araguaia, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). E-mail: carlos.ferrari@ufmt.br

evangélicos, resolvem questionar o trabalho de educadores e cientistas disseminando informações falsas (*fake news*), em elevada quantidade, repetitividade e rapidez por aplicativos de mensagens e mídias sociais (VOSOUGHI et al., 2018), a respeito da prevenção e tratamento da COVID-19, fenômeno conhecido como “infodemia” (ÂNGELO, 2020; CAMURÇA, 2020; SILVA; SILVEIRA, 2020).

É importante ressaltar que estas narrativas não ajudaram quanto ao enfrentamento da epidemia, mas causaram e vêm provocando desinformação e uso indevido de medicamentos, dentre eles a cloroquina e ivermectina (CORRÊA et al., 2020). A questão da automedicação, supostamente preventiva frente ao novo coronavírus (SARS-CoV-2) e a COVID-19, é tão séria e deverá constituir estudos científicos sobre efeitos adversos na população brasileira, uma vez que no período de 12 meses (Março de 2020 a Março de 2021) foram vendidos mais de 52 milhões de comprimidos nas farmácias segundo apuração da Agência Pública (MUNIZ; FONSECA, 2021). Está fora desta contabilidade os milhares de comprimidos que foram e vem sendo ainda adquiridos pelo Ministério da Saúde e distribuídos por prefeituras em todo o território nacional.

Desde Março de 2020 circularam vídeos, inclusive do presidente da República, defendendo o uso da cloroquina. Em um destes vídeos, o presidente afirmou: “Quem é de direita toma cloroquina e quem é de esquerda...toma tubaína” (PODER 360, 2020). Meses depois da reação das sociedades científicas da área de Medicina e Saúde, a cloroquina começou a perder fôlego e começou a “promoção” da ivermectina.

Uma “prova” da vida real que mostraria a ausência de eficácia destes medicamentos seria a de que, se estes realmente funcionassem para a prevenção ou tratamento da COVID-19, os coeficientes de transmissão, de incidência e de mortalidade deveriam ter sido reduzidos, o que não ocorreu. Em verdade, a quantidade de casos e óbitos reduziu-se tanto no Brasil quanto no Japão com o avanço da vacinação de suas populações (FERRARI, 2022). A quantidade diária de casos na região Ibero-americana, incluindo o Brasil, pode ser observada em diversos sistemas ou portais de informação como por exemplo o da Universidade John Hopkins (Coronavirus Research Center, disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>).

Como se apostou numa narrativa de negação da pandemia desde seu início em meados de 2020 e na recomendação de medicamentos inoperantes (SILVA; GONÇALVES, 2020; SILVA; SILVEIRA, 2020), o país apresenta a continuação da maior crise sanitária, social e econômica da História, cuja má gestão vem desdobrando-se num dos maiores desastres políticos, sociais e econômicos do Brasil recente (FERRARI, 2020; QUINZANI, 2020; WERNECK; CARVALHO, 2020), o objetivo do presente ensaio é ensinar os elementos essenciais da medicina baseada em evidências (*evidence-based medicine*) e demonstrar a veracidade ou falseabilidade da eficácia de dois medicamentos já utilizados no tratamento da COVID-19.

METODOLOGIA

Trata-se de uma análise comparativa sobre os possíveis benefícios e malefícios para a saúde decorrentes do uso da cloroquina e ivermectina sob a luz da Evidência Científica em Saúde (ECS) e da Medicina Baseada em Evidências (MBE). Para isso foi realizada a pesquisa em três bases de dados: “Literatura Latinoamericana em Ciências da Saúde” (LILACS, disponível em: <https://lilacs.bvsalud.org/>); o “MEDLINE” da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (NLM/NIH, MEDLINE, disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) e o Portal Scielo (Disponível em: <https://scielo.org/pt/>).

Os artigos encontrados na busca bibliográfica foram analisados sob a ótica da ECS e da MBE utilizando-se a metodologia de curadoria científica de conteúdo, uma metodologia derivada da curadoria de material biológico e museológico que tem sido amplamente aplicada na área de educação (SHARMA; DESCHAINED, 2016; GARCIA; CZESZAK, 2019).

Para realizar a curadoria científica de conteúdo foi utilizada a metodologia proposta por Sharma; Deschaine (2016), que propõem as seguintes ações: coletar, categorizar (comparar; generalizar), criticar (discriminar; avaliar), conceituar e circular (mostrar valor; tornar acessível) as informações. Para operacionalizar a metodologia de Sharma; Deschaine (2016) foram considerados os seguintes campos operacionais

da curadoria das informações dos artigos científicos: qualidade, confiabilidade e evidência científica da informação (COUTINHO; PADILHA, 2020; PELLIZZON et al., 2003; GARCIA; CZESZAK, 2019) e plausibilidade farmacoterapêutica (WANNMACHER, 2006).

DESENVOLVIMENTO

Evidência científica em saúde (ECS) e Medicina-Baseada em Evidências (BEM)

A ECS ou saúde baseada em evidências (SBE), segundo o Instituto de Saúde de São Paulo, pode ser definida como:

“A Saúde Baseada em Evidências é uma abordagem que utiliza as ferramentas da Epidemiologia Clínica, da Estatística, da Metodologia Científica, da Informática e dos Sistemas de Informação aplicadas à pesquisa. É o resultado da melhor evidência científica aplicada na prática clínica, considerando os valores do paciente. As informações originadas de evidências científicas são utilizadas para apoiar a prática clínica, a qualificação do cuidado e a tomada de decisão para a gestão em saúde, considerando a segurança nas intervenções e a ética na totalidade das ações. Saúde Baseada em Evidências pode ser considerada a arte de avaliar e reduzir a incerteza na tomada de decisão em Saúde” (IS, 2022).

Segundo Sackett et al. (1996) a medicina baseada em evidências tem origem no século 19 em Paris, sendo a utilização consciente, criteriosa e explícita das melhores evidências atuais na tomada de decisões sobre o cuidado de pacientes individuais. Ademais, a prática da medicina baseada em evidências significa integrar o conhecimento clínico do indivíduo com as melhores evidências clínicas externas obtidas por meio de pesquisa científica sistemática. Ressalta-se também que a MBE vai além dos estudos clínicos e também se baseia na qualidade de testes diagnósticos das doenças assim como nas disciplinas biomédicas básicas como genética e imunologia (SACKETT, 1997).

Ainda a respeito da MBE é necessário reconhecer que as evidências são construídas e consolidadas por meio de quatro pilares essenciais compreendendo efetividade, eficiência, eficácia e segurança do paciente (EL DIB; ATALLAH, 2006). A efetividade significa como os cuidados e tratamento funcionam em condições da vida real, enquanto que a eficiência é a busca de tratamento mais baratos e acessíveis

aos pacientes. A eficácia é a medida de como o tratamento funciona no mundo ideal. A segurança significa que as intervenções em saúde foram suficientemente pesquisadas oferecendo confiabilidade em apresentar, apenas ocasionalmente, mínimos riscos ao paciente (EL DIB, 2007).

Para a prática da MBE além dos elementos acima referidos é importante ressaltar que o julgamento em que se baseiam as decisões clínicas dos médicos depende não somente de conhecimentos biomédicos, mas também de formação clínica, experiência profissional, autonomia e de leituras reflexivas e críticas a respeito de consensos utilizados nos cuidados e intervenções oferecidas aos pacientes (MARTINI, 2021).

Apesar das pressões que se têm visto, especialmente de pacientes tentando forçar médicos a prescrever o uso de medicamentos sem eficácia comprovada contra a COVID-19, a SBE e a MBE dependem de informações confiáveis e evidências concretas que reúnem os quatro pilares acima apontados.

Deste modo, seguindo o arcabouço teórico-metodológico da curadoria científica de conteúdo, construiu-se a Tabela 1 que descreve fontes de informações e sua confiabilidade para a educação de pacientes e profissionais de saúde.

Para compreender a tabela é necessário entender o que constituem os fatores de risco e de proteção. Fatores de risco compreendem variáveis de um estudo epidemiológico ou clínico que aumentam o risco ou probabilidade da doença (morbidade) e de um prognóstico indesejado da mesma (sequelas, mortalidade e letalidade), enquanto que fatores de proteção podem estar relacionados à redução da morbidade, mortalidade e letalidade pela doença (FORATTINI, 1992; LUNARDI, 2020).

Tabela 1. Tipos de informação, grau de confiabilidade e uso para tratamentos clínicos

Tipo de informação	Confiabilidade	Uso
Notícias (mensagens e vídeos) de aplicativos de mensagens e portais da internet	Nenhuma. Devem ser desprezadas A maioria das mensagens e vídeos não foi produzida por cientistas, mas por leigos e não passam de produtos do senso comum ou de má fé	Notícias não podem orientar os cuidados em saúde. Nunca recomendado
Portais de empresas jornalísticas idôneas e que utilizam checagem e jornalismo científico Portais oficiais de notícias de governos	Em geral são confiáveis	Servem apenas como fonte de informação e não decisão de tratamentos
Pesquisa biomédica básica	Elevada, mas restrita a conhecimento teórico	Serve para conhecer características dos vírus e possíveis terapias. Porém, na maioria das vezes uma droga que funcionou em testes de laboratório não serviu no tratamento de pacientes
Estudo epidemiológico de prevalência	Para conhecer a doença pode apresentar elevada confiabilidade	Não serve como guia para decisões terapêuticas uma vez que baseia-se apenas em observação
Estudo epidemiológico de casos e controles	Pode indicar possíveis fatores de risco e de proteção	Como se tratam de comparações de casos e controles e possíveis exposições a fatores (clima, temperatura, dieta, nível de atividade física, tratamentos, etc) não apresentam avaliações dos 4 pilares
Estudo epidemiológico de coorte	Indica possíveis fatores de risco e de proteção com maior precisão, pois se trata de estudo prospectivo em que avaliam-se exposições a fatores em indivíduos saudáveis e monitoram-se as mudanças na saúde dos participantes ao longo dos anos	Oferece bons resultados que precisam ser confirmados por ensaios clínicos controlados e randomizados

Estudo ecológico	epidemiológico		Indica possíveis fatores de risco e de proteção em grupos populacionais	Não apresenta dados clínicos dos pacientes, mas apenas informações de grupos populacionais o que impede qualquer recomendação de intervenção em saúde
Artigos científicos de opinião		de	Nenhuma. Devem ser considerados apenas por especialistas na área	Não recomendado. Mesmo que tragam resultados parciais tem falhas na metodologia
Ensaio controle	clínico	sem	Nenhuma	Sem grupo controle não é possível comparar os efeitos do tratamento sobre a doença
Ensaio clínico controlado			Moderada a elevada	É possível calcular a taxa de cura e sobrevivência de pacientes tratados em relação ao grupo controle que recebeu apenas terapia e intervenções sintomáticas ou placebo. Pode avaliar os 4 pilares mas apresentar falhas que não permitem total confiabilidade
Ensaio clínico controlado, randomizado e duplo cego			Elevada	É o estudo clínico padrão ouro em que os testados são alocados aleatoriamente (randomização ou sorteio) nos grupos controle (sem intervenção) e experimental (que recebe a intervenção) e também tanto o paciente quanto quem administra a intervenção não sabem se estão recebendo placebo ou o medicamento (duplo cego) eliminando a possibilidade de interferências no estudo. Trata-se do único estudo capaz de avaliar os 4 pilares

Fonte: próprio autor

Por que a maioria dos especialistas não recomenda a cloroquina?

Milhares de pessoas são diariamente afetadas por notícias falsas baseadas em opiniões, sensações e vontades que conhecemos como senso comum. Este tipo de conhecimento traduz-se como sendo uma forma simplificada, incoerente, passiva, ilógica e incompleta da verdade (SAVIANI, 1980).

Todavia, para que se recomende um medicamento ou tratamento de saúde é necessário que haja evidências científicas, especialmente sobre o funcionamento do tratamento, ou seja, a porcentagem de melhora ou cura da doença.

Além disso, é necessário afirmar que a cloroquina e seu derivado a hidroxicloroquina que serão referidas em conjunto constituem drogas antigas, pouco específicas, com elevado potencial de toxicidade e baixa segurança, além de serem utilizadas para tratamento de malária e não infecções virais (FALAVIGNA et al., 2020).

Destarte, um medicamento tem que apresentar uma apropriada relação entre riscos, custo e benefícios. Isto posto, uma droga a ser recomendada precisa ter segurança ou toxicidade conhecida, eficácia independente da faixa etária, estágio clínico, gravidade da doença e, no caso das viroses, também da carga viral, além de outros fatores do hospedeiro e do agente infeccioso (AQUINO, 2008; SFORCIN et al., 2012).

Além disso, é desejável que o medicamento tenha sido indicado por diretrizes ou consensos clínicos de sociedades científicas médicas e biomédicas, cujo conteúdo geralmente é publicado em revistas científicas nacionais e internacionais.

Em relação ao que foi supracitado, a Associação de Medicina Intensiva Brasileira, a Sociedade Brasileira de Infectologia, assim como a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia publicaram consenso para tratamento da COVID-19 em que não há recomendação para o uso de cloroquina (FALAVINA et al., 2020).

Evidências científicas recomendando o uso de um medicamento para tratamento de determinada doença dependem da existência de uma quantidade suficiente de estudos clínicos mostrando efetividade e segurança da droga, especialmente de ensaios clínicos controlados e randomizados, ou seja, que apresentam grupo controle e cujos participantes foram aleatoriamente alocados nos

grupos de tratamento (experimentais que receberam o medicamento) e no controle (receberam o placebo) (BOWERS et al., 2006).

Neste sentido, as evidências científicas existentes mostram que os efeitos da cloroquina são controversos com estudos que também mostraram falta de efetividade no tratamento da COVID-19.

Há alguns relatos e estudos publicados em revistas científicas médicas e biomédicas de presumíveis efeitos positivos da (hidroxi)cloroquina, mas a qualidade dos estudos clínicos inviabiliza qualquer conclusão sobre eficácia terapêutica, pois estes trabalhos foram realizados sem grupos controle (HUANG et al., 2020; PRINCIPI; ESPOSITO, 2020) e transpareciam tão somente o desespero de médicos em descobrir um possível tratamento para a doença que vitimava milhares de idosos ainda em 2020.

Em outro ensaio ou estudo clínico utilizando-se a a hidroxicloroquina, associada ou não à azitromicina e outros medicamentos, também não houve diminuição da mortalidade de pacientes com COVID-19 (IP et al., 2020).

Na França, outro ensaio clínico que comparou grupo controle (cuidados intensivos) com grupo experimental (cuidados intensivos + administração de hidroxicloroquina) não observou diferenças estatisticamente significativas de melhoria clínica dos pacientes, sendo que em 10% do grupo tratado com hidroxicloroquina (grupo experimental) os pacientes tiveram alterações cardíacas graves, determinando a suspensão do tratamento medicamentoso (MAHÉVAS et al., 2020).

Publicado em 14 de Maio de 2020, o estudo de Tang et al. (2020) que foi um ensaio clínico controlado e randomizado comparou o grupo experimental que recebeu hidroxicloroquina associada a cuidados padronizados (fornecimento de fluidos intravenosos, suprimento de oxigênio, testagem laboratorial regular, testagem regular para COVID-19, monitoramento hemodinâmico e cuidados intensivos) com o grupo controle sem a droga, mas apenas com os mesmos cuidados intensivos padronizados. Os resultados deste estudo, demonstraram claramente que não houve melhora clínica no grupo experimental em relação ao controle e, ao contrário, o uso de hidroxicloroquina esteve associado a ocorrência de efeitos adversos em 30% dos pacientes.

Neste sentido, o estudo de revisão sistemática de Hernandez et al. (2020) reportou que tanto possíveis benefícios quanto riscos foram pequenos e inconsistentes, pois em alguns ensaios clínicos ou estudos observacionais houve discreto efeito positivo da droga que, todavia, não foi efetiva em vários outros trabalhos analisados.

Destarte, os estudos clínicos acima referidos não apresentaram grupos controle e os pacientes não foram alocados aleatoriamente, o que é conhecido como randomização, comprometendo qualquer conclusão sobre a efetividade do medicamento (HUANG et al., 2020; FERNER; ARONSON, 2020).

Deste modo, estudos têm mostrado que a cloroquina não teve eficácia e aumentou os riscos à saúde, em pacientes tratados por COVID-19, como problemas cardíacos, na pele e insuficiência do fígado que pode ser fatal (FERNER; ARONSON, 2020; GELERIS et al., 2020).

Um estudo científico, realizado em hospitais dos Estados Unidos, com cerca de 1440 pacientes de COVID-19, reportou que a azitromicina reduziu a mortalidade, o que não ocorreu com a cloroquina, embora o uso associado dos dois medicamentos resultou em maior mortalidade (ROSENBERG et al., 2020).

Por fim, uma revisão bibliográfica sistemática observou que os efeitos positivos e negativos da cloroquina foram discretos de modo que não há evidência científica para sua utilização no tratamento de COVID-19 (HERNANDEZ et al., 2020).

Os resultados de três estudos clínicos controlados e randomizados, o RECOVERY, o SOLIDARITY e o DISCOVERY *clinical trials*, mostrou claramente que a hidroxicloroquina não trouxe qualquer benefício no tratamento da COVID-19 (GUPTA; MALVIYA, 2020).

Superando o senso-comum: a ivermectina também não apresentou evidências científicas clínicas

Assim como a cloroquina, a ivermectina não é um medicamento antiviral, mas um remédio antiparasitário, especialmente para eliminar piolhos e outros ectoparasitas e vermes (CHACCOUR et al., 2020).

Em estudos *in vitro*, utilizando culturas de vírus em microplacas de laboratório, a ivermectina apresentou potentes efeitos antivirais contra o vírus SARS-Cov-2 causador da COVID-19 (CALY et al., 2020).

Porém, é importante ressaltar que a dose preconizada para a COVID-19 é a mesma recomendada em tratamentos contra piolhos e outros ectoparasitas, sendo um comprimido e, após um intervalo de 7 dias, outro comprimido. Esta dose é insuficiente para ter efeitos antivirais consistentes, mas doses maiores e seguidas por vários dias apresentam elevada toxicidade (PADHY et al., 2020; SCHMITH et al., 2020; CHACCOUR et al., 2020), assim como ocorre com a (hidroxi)cloroquina.

Um estudo clínico com pacientes hospitalizados, realizado nos Estados Unidos, mostrou redução de apenas 11,2% da mortalidade devido ao uso de ivermectina (RAJTER et al., 2021).

Ainda nesta direção, estudos têm revisado os ensaios clínicos de tratamento da COVID-19 com ivermectina e, embora os resultados tenham sido de redução da mortalidade, os efeitos são considerados modestos (PADHY et al., 2020; KOW et al., 2021).

Num estudo clínico controlado com casos leves de COVID-19, Chaccour et al. (2021) reportaram que no grupo que recebeu ivermectina não houve redução da carga viral, mas uma melhoria da tosse e da hiposmia/anosmia (redução e perda do olfato, respectivamente) em relação ao grupo controle. Porém, não houve diferenças clínicas na recuperação em ambos os grupos.

É importante ressaltar que a dose preconizada para a COVID-19 é a mesma recomendada em tratamentos contra piolhos e outros ectoparasitas, sendo um comprimido e, após um intervalo de 7 dias, outro comprimido. Esta dose é insuficiente para ter efeitos antivirais consistentes, mas doses maiores e seguidas por vários dias apresentam elevada toxicidade (PADHY et al., 2020; SCHMITH et al., 2020; CHACCOUR et al., 2020), assim como ocorre com a (hidroxi)cloroquina.

Outros estudos clínicos mostraram ineficácia da ivermectina tanto em casos leves quanto graves de COVID-19 (CAMPRUBI et al., 2020; LÓPEZ-MEDICINA et al., 2020).

Deste modo, considerando-se a escassez de estudos científicos clínicos, a baixa eficácia da ivermectina e sua neurotoxicidade, o custo benefício é desfavorável e não se recomenda o uso nem profilático ou preventivo, nem terapêutico da droga (CHACCOUR et al., 2020; RAMÍREZ et al., 2021).

Uma recente revisão sistemática e meta-análise demonstrou que dos estudos clínicos com hidroxicloroquina, apenas seis apresentaram consistência e estrutura metodológica, ou seja, atingiram os critérios de inclusão, como pré-exposição e pós-exposição à COVID-19 de baixo risco (membro da comunidade não exposto) ou elevado risco (membro de residência em que pelo menos uma pessoa testou positivo para COVID-19, caso índice de contato, trabalhador da saúde ou residente de cuidados de longa permanência) (BARTOSZKO et al., 2021). No mesmo estudo, apenas um ensaio clínico com ivermectina atingiu os critérios definidos, sendo que nenhuma das drogas reduziu o risco de hospitalização ou mortalidade por COVID-19 e a hidroxicloroquina aumentou a ocorrência de efeitos adversos.

Por fim, um ensaio clínico controlado e randomizado recente, comparou um grupo de pacientes com cuidados intensivos padrões para pacientes hospitalizados por COVID-19 (grupo controle) com outro grupo em que, além dos cuidados intensivos, foi utilizado o tratamento com ivermectina (grupo experimental). Os resultados deste estudo mostraram total ineficácia da droga que ainda aumentou a quantidade de pacientes do grupo experimental que necessitaram de intubação em relação ao grupo controle (LIM, et al. 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando-se que tanto a (hidroxi)cloroquina, quanto a ivermectina não tem eficácia comprovada e apresentam toxicidade, estas drogas não são indicadas para o tratamento de COVID-19, sendo consideradas tratamentos fúteis ou inócuos. Apesar do desespero de pacientes em buscar a cura, nada acrescentam as opiniões de leigos ou curiosos. Pacientes precisam receber educação para compreender melhor as etapas dos cuidados e tratamentos médicos que precisam ser bem explicados pelos profissionais de saúde de acordo com os quatro pilares fundamentais acima discutidos. O ensino superior na área de saúde também precisa

melhorar, uma vez que em diversos cursos universitários não há uma adequada formação em Metodologia da Ciência, Epidemiologia, Bioestatística, Vigilância em Saúde, Raciocínio clínico, Raciocínio epidemiológico, Tecnologia e Eficácia das Imunizações e Saúde Pública/Coletiva. Segundo Mota (1999), o tratamento fútil não deve ser administrado ao paciente, pois não ajudará no processo de cura, criará falsas expectativas, aumentará os custos e sofrimentos ao paciente e sua família e pode ainda trazer riscos à saúde.

Por fim, três conclusões importantes podem ser observadas: desde 2020, os estudos clínicos já haviam comprovado a ineficácia e a toxicidade da (hidroxi)cloroquina no tratamento da COVID-19, o mesmo se aplica ao uso de ivermectina cujas evidências se consolidaram em 2021; ademais, políticos e governantes não devem fazer propaganda de terapias ineficazes para a sua população; e as metodologias da medicina baseada em evidências e da saúde baseada em evidências precisam ser incorporadas urgentemente nos cursos de graduação dos profissionais de saúde do Brasil.

**EDUCATION AND SCIENCE ISSUE: WHAT IS SCIENTIFIC EVIDENCE?
The case of the safety of ivermectin and chloroquine for the treatment of
COVID-19**

ABSTRACT

In the face of a worldwide epidemic of fake news, this essay aimed to develop an educational paper showing how scientific evidence is constructed so that educators and health professionals understand how the study and validation of new therapies works and why two drugs (chloroquine and ivermectin) have not been recommended by medical and biomedical scientific societies for the treatment of COVID-19. Therefore, a narrative literature review followed by content curation analysis was performed to evaluate efficacy and safety of hydroxychloroquine and ivermectin as chemopreventive and pharmacotherapeutic agents for COVID-19. The available scientific evidence is already robust and has shown that there is no drug treatment or prevention for COVID-19 and the use of both drugs, besides not curing the disease, can cause serious health risks to the patient and worsen the prognosis of the disease.

KEYWORDS: scientific method; epidemiology; preventive medicine; education for health; education and communication

REFERÊNCIAS

ÂNGELO, Cláudio. **O vírus do negacionismo**. Direto da Ciência, 06 de Abril de 2020. Disponível em URL: <<http://www.diretodaciencia.com/2020/04/06/o-virus-do-negacionismo/>> Acesso em: 03 maio 2020.

AQUINO, Daniela S. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? **Ciência e Saúde Coletiva**, vol.13, supl., pp.733-736, 2008.

BARTOSZKO, Jessica J.; SIEMIENIUK, Reed AC; KUM, Elena; QASIM, Anila; ZERAATKAR, Dena; GE, Long, et al. Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis, **British Medical Journal**, vol. 373, pp.949, 2021. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n949>

BOWERS, David, HOUSE, Allan; OWENS, David. Intervention studies. In:_____. **Understanding Clinical Papers**. Chichester, John Wiley & Sons, chapter 6, pp.35-42, 2006.

CALY, Leon; DRUCE, Julian; CATTON, Mike G.; JANS, David A.; WAGSTAFF, Kylie. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. **Antiviral Research**, vol.178, pp.104787, 2020.

CAMPRUBÍ, Daniel; ALMUEDO-RIERA, Alex; MARTÍ-SOLER, Helena; SORIANO, Alex; HURTADO, Juan C.; SUBIRÀ, Carme, et al. Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. **PLoS ONE**, vol. 15, n.11, pp. e0242184, 2020. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242184>

CAMURÇA, Marcelo Ayres. Um poder evangélico no Estado brasileiro? Mobilização eleitoral, atuação parlamentar e presença no governo Bolsonaro. **Revista NUPEM**, v.12, n.25, pp.82-104, 2020.

CHACCOUR, Carlos; HAMMANN, Felix; RAMÓN-GARCÍA, Santiago; RABINOVICH, N. Regina. Ivermectin and COVID-19: keeping rigor in times of urgency. **American Journal of Tropical Medicine & Hygiene**, vol.102, n.6, pp.1156-1157, 2020.

CHACCOUR, Carlos, CASELLAS, Aina; DI MATTEO, Andrés Blanco; PINEDA, Iñigo; FERNANDEZ-MONTEIRO, Alejandro; RUIZ-CASTILLO, Paula, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. **EClinicalMedicine**, vol.32, pp.100720, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720>

CORRÊA, Marilena Cordeiro Dias Villela; VILARINHO, Luiz; BARROSO, Wanise Borges Gouvea. Controvérsias em torno do uso experimental da cloroquina/hidroxiclороquina contra a Covid-19: “no magic bullet”. **Physis Revista de Saúde Coletiva**, vol.30, n.2, pp.e300217, 2020. doi: <https://doi.org/10.1590/s0103-73312020300217>

COUTINHO, Janine Giuberti; PADILHA, Monica. Informação adequada, confiável e oportuna em tempos de pandemia de COVID-19. **Revista Panamericana de Salud Pública**, vol.44, pp.e118, 2020. doi: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.118>

EL DIB, Regina Paolucci; NAGIB ATALLAH, Álvaro. Evidence-based speech, language and hearing therapy and the Cochrane Library’s systematic reviews. **São Paulo Medical Journal**, vol.124, n.2, pp.51-54, 2006.

EL DIB, Regina Paolucci. Como praticar a medicina baseada em evidências. **Jornal Vascular Brasileiro**, vol.6, n.1, pp.1-4, 2007. <https://doi.org/10.1590/S1677-54492007000100001>

FALAVIGNA, Maicon; COLPANI, Verônica; STEIN; Cinara; AZEVEDO, Luciano C. P.; BAGATINI, Angela M.; BRITO, Gabriela V., et al. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, vol.32, n.2, p.166-196, 2020.

FERNER, Robin E.; ARONSON, Jeffrey K. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. Use of these drugs is premature and potentially harmful. **British Medical Journal**, vol.369, pp.m1432, 2020. doi: 10.1136/bmj.m1432 <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1432>

FERRARI, Carlos Kusano Bucalen. Resposta brasileira à pandemia de COVID-19: O ministério da saúde acertou, a presidência da república errou. **Boletim de Conjuntura (BOCA)**, vol.3, n.7, pp.47-52, 2020. <https://revista.ufr.br/boca/article/view/Ferrari>

FERRARI, Carlos Kusano Bucalen Ferrari. História Natural da COVID-19: Uma comparação das respostas sócio sanitárias brasileira, estadunidense e japonesa. **Revista Facisa online**, vol.11, n.1, p.1-16, 2022.

FORATTINI, Oswaldo Paulo. **Ecologia, epidemiologia e sociedade**. São Paulo, Artes Médicas e Edusp, 1992.

GARCIA, Marilene Santana dos Santos; CZESZAK, Wanderlucy. **Curadoria educacional. Práticas pedagógicas para tratar (o excesso de) informação e fake news em sala de aula.** São Paulo, Editora Senac, 2019.

GELERIS, Joshua, SUN, Yifei; PLATT, Jonathan, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, vol.382, pp.2411-2418, 2020. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2012410>

GUPTA, Anunay; MALVIYA, Amit. Chloroquine and hydroxychloroquine for COVID-19: time to close the chapter. **Postgraduate Medical Journal**, vol.97, pp.676-677, 2020.

HERNANDEZ, Adrian V., Roman, Yuani; PASUPULETI, Vinay; BARBOZA, Joshuan; WHITE, Michael C. Hydroxychloroquine or chloroquine for treatment or profilaxis of COVID-19: A living systematic review. **Annals of Internal Medicine**, vol.173, n.4, pp.287-296, 2020. doi: 10.7326/M20-2496, 2020. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2496>

HUANG, Mingxing, TANG, Tiantian; PANG, Pengfei, et al. Treating COVID-19 with chloroquine. **Journal of Molecular and Cellular Biology**, vol.12, n.4, pp.322-325, 2020. <https://academic.oup.com/jmcb/article/12/4/322/5814655>

IP, Andrew, BERRY, Donald A.; HANSEN, Eric; GOY, Andre H.; PECORA, Andrew L.; SINCLAIRE, Brittany A., et al. Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients—An observational study. **PLOS One**, vol.15, pp.e0237693, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0237693. eCollection 2020.

Instituto de Saúde (IS) do Governo do Estado de São Paulo. **Saúde Baseada em Evidências (SBE).** São Paulo, <https://www.saude.sp.gov.br/instituto-de-saude/homepage/aceso-rapido/avaliacao-de-tecnologias-em-saude-ats/saude-baseada-em-evidencias-sbe#:~:text=A%20Sa%C3%BAde%20Baseada%20em%20Evid%C3%AAsncias,considerando%20os%20valores%20do%20paciente>. Acesso em: 14 junho 2022.

KOW, Chia S.; MERCHANT, Hamid A.; MUSTAFA, Zia U.; HASAN, Syed Shahzad. The association between the use of ivermectin and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. **Pharmacological Reports**, v.73, p.1473-1479, 2021. <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00245-z>

LIM, Steven Chee; HOR, Chee Peng; TAY, Kim Heng; JELANI, Anilavat Mat; TAN, Wen Hao; KER, Hong Bee, et al. Efficacy of ivermectin treatment on disease progression among adults with mild to moderate COVID-19 and comorbidities The I-TECH Randomized Clinical Trial. **JAMA Internal Medicine**, vol.182, n.4, pp.426-435, 2022. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0189

LINDNER, Julia. “**Quem é de direita toma cloroquina, quem é de esquerda, tubaína**” diz Bolsonaro sobre liberação. O Estado de São Paulo, 19/05/2020, <https://saude.estadao.com.br/noticias/geral,quem-e-de-direita-toma-cloroquina-quem-e-de-esquerda-tubaina-diz-bolsonaro-sobre-liberacao,70003308307> Acesso em: 04 abril 2021.

LÓPEZ-MEDINA, Eduardo; LÓPEZ, Pio; HURTADO, Isabel C.; DÁVALOS, Diana M.; RAMIRÉZ, Oscar; MARTÍNEZ, Ernesto, et al. Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19. A randomized clinical trial. **Journal of the American Medical Association**, vol.325, n.14, pp.1426-1435, 2021. doi:10.1001/jama.2021.3071

LUNARDI, Adriana Cláudia (Org). **Manual de Pesquisa Clínica Aplicada à Saúde**. São Paulo, Editora Blucher, 2020.

MAHÉVAS, Matthieu, TRAN, Viet-Thi; ROUMIER, Mathilde; Chabrol, Amélie; PAULE, Romain; GUILLAUD, Constance, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. **British Medical Journal**, vol.369, pp.m184, 2020. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1844>

MARTINI, Carlo. What “evidence” in evidence-based medicine? **Topoi**, vol.40, pp.299-305, 2021.

MOTA, Joaquim A.C. Quando um tratamento se torna fútil? **Revista Bioética**, vol.7, n.1, 1999. <https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/291/430

MUNIZ, Bianca; FONSECA, Bruno. **Farmácias venderam mais de 52 milhões de comprimidos do “kit covid” na pandemia**. El País, <<https://brasil.elpais.com/brasil/2021-04-21/farmacias-venderam-mais-de-52-milhoes-de-comprimidos-do-kit-covid-na-pandemia.html>> Acesso em: 29 abril 2021.

PADHY. Biswa M., MOHANT, Rashmi R.; DAS, Smita; MEHER, Bikash R. Therapeutic potential of ivermectin as add-on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, vol.23, pp.462-469, 2020.

PELLIZZON, Rosely de Fatima; AGUIAR, Dinah; GOLDENBERG, Saul S. Pesquisa na área da saúde: seleção das principais fontes para acesso à literatura científica.

Acta Cirurgica Brasileira, vol.18, n.6, pp.493-496, 2003.
<<https://doi.org/10.1590/S0102-86502003000600002>>

PODER 360. **Vídeo de Bolsonaro sobre cloroquina e tubaína**, <<https://www.youtube.com/watch?v=UrD5nNfVNDE>> Acesso em: 23 junho 2022.

QUINZANI, Marcia Angela Dahmer. O avanço da pobreza e da desigualdade social como efeitos da crise da covid-19 e o estado de bem-estar social. **Boletim de Conjuntura (BOCA)**, vol.2, n.6, pp.43-47, 2020.
<<https://revista.ufrr.br/boca/article/view/Quinzani/0>>

RAJTER, Juliana C., SHERMAN, Michael S.; FATTEH, Naaz; VOGEL, Fabio; SACKS, Jamie; RAJTER, Jean-Jacques. Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019. The Ivermectin in COVID Nineteen Study. **Chest**, vol.159, n.1, pp.85-92, 2021.

RAMÍREZ, Céleo; HERRERA-PAZ, Edwin F.; PERALTA, Guímel; RODRÍGUEZ, Gaspar; DURÓN, Reyna M. Is ivermectin ready to be part of a public health policy for COVID-19 profilaxis? **EClinicalMedicine**, vol.32, pp.100744, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100744> 2589-5370

ROSENBERG, Eli S.; DUFORT, Elizabeth; UDO, Tomoko, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. **Journal of the American Medical Association**, vol.323, n.24, pp.2493-2502, 2020.
<<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766117>>

SACKETT, David L., ROSENBERG, William M.C.; MUIR GRAY, J.A.; HAYNES, R. Brian; RICHARDSON, W. Scott. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **British Medical Journal**, vol.312, pp.71-72, 1996.

SACKETT, David L. Evidence-based medicine. **Seminars in Perinatology**, vol.21, n.1, pp.3-5, 1997.

SHARMA, Sue Ann; DESCHAIINE, Mark E. Digital curation: A framework to enhance adolescent and adult literacy initiatives. *Journal of Adolescent & Adult Literacy*, vol.60, n.1, pp.71-78, 2016. doi: <https://doi.org/10.1002/jaal.523>

SAVIANI, Demerval. **Educação: do senso comum à consciência filosófica**. São Paulo, Editora Cortez, 1980.

SILVA, Emmanuel Freitas da, SILVEIRA, Emerson J.S. A pandemia de COVID-19 sob a benção de Bolsonaro e evangélicos: mobilização política anti-ciência, saber mágico e pós-verdade. **Inter-Legere**, vol.3, n.29, p.c23426, 2020.

SILVA, Roberta D.F.C., GONÇALVES, Leandro A.P. As pílulas do Messias: salvação, negação e política de morte em tempos de pandemia. **Physis Revista de Saúde Coletiva**, vol.30, n.2, pp. e300208, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-73312020300208>

SCHMITH, Virginia D., ZHOU, Jie J.; LOHMER, Lauren R.L. The approved dose of ivermectin alone is not the ideal dose for the treatment of COVID-19. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, vol.108, n.4, pp.762-765, 2020. doi:10.1002/cpt.1889

SFORCIN, Andréia C.P., SOUZA, Fábio; SOUSA, Maristela B.; TORREÃO, Neussana K.A.M.; GALEMBECK, Paulo F.; FERREIRA, Renata. Gestão de compras em farmácia hospitalar. **Pharmacia Brasileira**, n.85, pp.3-30, 2012.

SUKLA, Ajay Kumar; MISRA, Saurav. Antiviral Effects of Ivermectin in COVID-19- Clinically Plausible? **International Journal of Infectious Diseases**, vol.109, pp.91, 2021.

TANG, Wei; CAO, Zhujun; HAN, Mingfeng; WANG, Zhengyan; CHEN, Junwen; SUN, Wenjin, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. **British Medical Journal**, vol.369, pp.m189, 2020. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>

VOSOUGHI, Soroush; ROY, Deb; ARAL, Sinan. The spread of true and false News online. **Science**, vol.359, pp.1146-1151, 2018.

WANNMACHER, Lenita. Quanto é evidente a evidência na saúde? **Uso Racional de Medicamentos. Temas Selecionados**, vol.3, n.5, p.1-6, 2006.

WERNECK, Guilherme Loureiro; CARVALHO, Marília Sá. A pandemia de COVID-19 no Brasil: crônica de uma crise sanitária anunciada. **Cadernos de Saúde Pública**, vol.36, n.5, pp.e00068820, 2020. <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00068820>>