

Prevenção quaternária e a prescrição de Cloroquina e Hidroxicloroquina na COVID-19: vale a pena pecar pelo excesso?

Quaternary prevention and the prescription of Chloroquine and Hydroxychloroquine in COVID-19: are they worth the risk?

Prevenición cuaternaria y la prescripción de Cloroquina y Hidroxicloroquina en la COVID-19: ¿Vale la pena pecar por el exceso?

Alexandre José de Melo Neto¹, Denise Mota Araripe Pereira Fernandes², Lana Muriely Borges de Assis², Marina de Lima Pinheiro², Anne Thaísa Dantas Carvalho², Melissa Maria Medeiros de Moraes²

¹ Universidade Federal da Paraíba

² Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba - FCM/PB-Afya e Programa de Residência Médica em Medicina de Família e Comunidade da Secretaria Municipal de Saúde de João Pessoa

Resumo

Prevenção quaternária: ação feita para reconhecer pessoas ou populações em risco de supermedicalização e protegê-las, sugerindo procedimentos científica e eticamente aceitáveis. Em 2019, emergiu em Wuhan, uma doença classificada como Coronavirus-Induced-Disease, responsável pela pandemia por COVID-19. Vidas estão sendo ceifadas e a busca por tratamento é uma questão de saúde pública planetária. In vitro, a hidroxicloroquina e a cloroquina inibem esse agente, sendo sugerido que tais medicamentos fizessem parte do tratamento precoce. Realizou-se uma revisão em bancos de dados PubMed e LILACS e busca manual de periódicos no The New England Journal of Medicine (NEJM) e no Journal of the American Medical Association (JAMA), pelos termos: “hidroxicloroquina, cloroquina e COVID-19”, “hydroxychloroquine, chloroquine and COVID-19” e “cloroquina e COVID-19”. **Critérios de exclusão:** artigos duplicados, hidroxicloroquina e cloroquina fora do contexto da COVID-19, outros aspectos da COVID-19 e revistas patrocinadas pela indústria farmacêutica. Foram encontrados 115 artigos nos bancos de dados, após a aplicação dos critérios de exclusão e 6 foram selecionados para a revisão. Pesquisou-se outros estudos sobre prevenção quaternária, a fim de discutir o excesso de intervenção médica. Ainda não existe um tratamento ideal para controlar o vírus. Cabe aos profissionais de saúde, em especial, os Médicos de Família e Comunidade, o pensamento crítico aplicado a todos os resultados apresentados nos estudos, por mais atrativos que estes pareçam à primeira vista.

Palavras-chave: Prevenção Quaternária; Hidroxicloroquina; Cloroquina; Infecções por Coronavirus.

Autor correspondente:

Alexandre José de Melo Neto.
E-mail: halemajo@hotmai.com

Fonte de financiamento:

não se aplica.

Parecer CEP:

não se aplica.

Procedência:

não encomendado.

Avaliação por pares:

externa.

Recebido em: 15/06/2020.

Aprovado em: 23/04/2021

Como citar: Melo Neto AJ, Fernandes DMAP, Assis LMB, Pinheiro ML, Carvalho ATD, Moraes MMM . Prevenção Quaternária e a Prescrição de Cloroquina e Hidroxicloroquina na COVID-19: vale a pena pecar pelo excesso?. Rev Bras Med Fam Comunidade. 2021;16(43):2573. [https://doi.org/10.5712/rbmfc16\(43\)2573](https://doi.org/10.5712/rbmfc16(43)2573)



Abstract

Quaternary prevention: action taken to recognize people or populations at risk of overmedicalization and to protect them, suggesting scientifically and ethically acceptable procedures. In 2019, a disease classified as Coronavirus-Induced-Disease, responsible for the COVID-19 pandemic, emerged in Wuhan. Lives are being cut short and the search for treatment is a global public health issue. In vitro, hydroxychloroquine and chloroquine inhibit this agent, so it was suggested that such drugs should be part of the early treatment. A review was performed in PubMed and LILACS databases and manual search of journals in The New England Journal of Medicine (NEJM) and in the Journal of the American Medical Association (JAMA), under the terms: "hydroxychloroquine, chloroquine and COVID-19", "Hydroxychloroquine, chloroquine and COVID-19" and "chloroquine and COVID-19". **The Exclusion Criteria:** duplicate articles, hydroxychloroquine and chloroquine outside the context of COVID-19, other aspects of COVID-19 and magazines sponsored by the pharmaceutical industry. 115 articles were found in the databases after applying the exclusion criteria and 6 were selected for review. Other studies on quaternary prevention were researched in order to discuss the excess of medical intervention. There is still no ideal treatment to control the virus. It is up to the health professionals, in particular, the Family Practice Doctors, the critical thinking applied to all the results presented in the studies, no matter how attractive they may seem at first sight.

Keywords: Quaternary Prevention; Hydroxychloroquine; Chloroquine; Coronavirus Infections.

Resumen

Prevención cuaternaria: acción realizada para reconocer a las personas o poblaciones en riesgo de sobremedicalización y protegerlas, sugiriendo procedimientos científica y éticamente aceptables. En 2019, surgió en Wuhan una enfermedad clasificada como enfermedad inducida por coronavirus, responsable de la pandemia de COVID-19. Se están acortando vidas y la búsqueda de tratamiento es un problema de salud pública mundial. In vitro, la hidroxicloroquina y la cloroquina inhiben este agente y se sugirió que tales fármacos deberían formar parte del tratamiento temprano. Se realizó una revisión en las bases de datos PubMed y LILACS y búsqueda manual de revistas en The New England Journal of Medicine (NEJM) y en el Journal of the American Medical Association (JAMA), bajo los términos: "hydroxychloroquine, cloroquina y COVID-19", "Hidroxicloroquina, cloroquina y COVID-19" y "Cloroquina y COVID-19". **Los Criterios de Exclusión:** artículos duplicados, hidroxicloroquina y cloroquina fuera del contexto de COVID-19, otros aspectos de COVID-19 y periódicos patrocinados por la industria farmacéutica. Se encontraron 115 artículos en las bases de datos luego de aplicar los criterios de exclusión y se seleccionaron 6 para revisión. Se investigaron otros estudios sobre prevención cuaternaria para discutir el exceso de intervención médica. Todavía no existe un tratamiento ideal para controlar el virus. Depende de los profesionales de la salud, en particular, los Médicos de Familia y Comunitarios, el pensamiento crítico aplicado a todos los resultados presentados en los estudios, por muy atractivos que parezcan en un principio.

Palabras clave: Prevención Cuaternaria; Hidroxicloroquina; Cloroquina; Infecciones por Coronavirus.

Introdução

A prevenção quaternária (P4), enquanto conceito, é definida como um modelo para identificar o paciente em risco de sobremedicalização, com intuito de protegê-lo de iatrogenias ou intervenções desnecessárias.¹ Rompe com o paradigma de uma prevenção fundamentada numa lógica linear e estritamente biomédica e se estrutura no relacionamento entre o médico e o paciente e na prevenção de intervenções não adequadas, oferecendo novas visões para atuação da medicina, em que nem sempre pecar pelo excesso significa o melhor a ser ofertado. Nesse sentido, traz um olhar crítico na organização de novas perspectivas e reflexões que os médicos devem fazer acerca de sua prática clínica.²

Esse nível de prevenção reforça a necessidade de uma prática orientada pelos princípios da medicina baseada em evidências (MBE), permitindo ao médico, diante de sua experiência, propor projetos terapêuticos mais eficientes, mais custo-efetivos, menos danosos e mais aceitáveis pelo paciente.³ Uma prática baseada apenas na tradição, na experiência e no empirismo expõe os pacientes aos danos de intervenções que já se mostraram cientificamente inadequadas, sendo importante resgatar um dos pilares do discurso hipocrático, construído através do conceito de primeiro não causar danos.^{2,4}

Há, portanto, uma tentativa de reduzir os diagnósticos desnecessários e a sobremedicalização.^{2,4} Surge um caminho aos médicos mais conscientes de suas limitações e das incertezas da medicina, dedicando a devida atenção às pessoas e não medicalizando aspectos relativos às suas vidas. O médico de família e comunidade desempenha papel crucial na P4, ao manejar não apenas o aspecto fisiopatológico do adoecimento e sim ao colocar os pacientes que lhe chegam no centro do cuidado.²

É neste contexto de incertezas que, ao final do ano de 2019, emergiu em Wuhan, na China, uma doença classificada como Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), cujo agente etiológico é o Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 ou SARS-CoV-2. O quadro clínico da COVID-19 é variável. A maior parte das pessoas vai experimentar fases leves a moderadas da doença e apenas alguns casos evoluem com pneumonia severa e risco de insuficiência respiratória aguda.^{5,6}

Porém, devido à alta infectividade da doença, esta rapidamente se espalhou pelo mundo⁷, sendo declarado estado de pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) já em março de 2020.⁸

Muitos pacientes não progridem para o estágio de adoecimento severo, o que torna a taxa de letalidade baixa, no entanto, em áreas com significativa transmissão comunitária, houve aumento na taxa de doentes hospitalizados por pneumonia, com a percentagem de quadro grave em 30%. Não se sabe caracterizar bem a cinética da replicação viral no trato respiratório, mas a lenta progressão dos sintomas permitiu a intuição de que fármacos possam agir neste espaço de tempo e influenciar uma evolução mais favorável do quadro.⁵

Nesse contexto, a saúde planetária sofre as consequências, os medos e as incertezas do processo de adoecimento pelo SARS-CoV-2. A cada novo artigo, ressurgem esperanças de mitigar os efeitos deletérios do derramamento viral.⁹ Aventou-se, assim, o resgate da atividade antiviral da cloroquina e da hidroxicloroquina, medicamentos antimaláricos usados no tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico e da Artrite Reumatoide, identificados desde a década de 1960. O crescimento *in vitro* de diversas espécies de vírus, dentre elas os SARS coronavírus, foi inibido por estes medicamentos. Foi observada também a eficácia dos medicamentos em questão contra o SARS-CoV-2 *in vitro*, sugerindo-se, a partir daí, que este tratamento deveria ser iniciado em pacientes portadores da COVID-19, uma vez que houve a aprovação da Food and Drug Administration (FDA) e que se tratavam de fármacos de baixo custo e fácil acesso.¹⁰

Diante deste cenário, este trabalho visa responder à seguinte questão: é pertinente o uso da Cloroquina e da Hidroxicloroquina enquanto profilaxia e tratamento para a COVID-19, considerando os riscos do uso em massa? Objetiva-se sanar tal dúvida à luz dos princípios da MBE e do modelo de prevenção quaternária para o cuidado. Isto implica, portanto, na necessidade de evidências científicas que claramente demonstrem que o benefício do uso supere os riscos, reforçando assim o princípio de primeiro não causar dano. Com base nesses aspectos, a P4 se fortalece e ganha destaque, visto que pode prevenir o surgimento de iatrogenias e contribuir para a redução da morbimortalidade causada por excessos medicalizantes.¹¹

Métodos

Seguindo as recomendações das Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA)¹², foi elaborada uma revisão com busca na literatura para identificar produções científicas. Pautada segundo as colocações de Singh, as quais atestam que a revisão sistemática com ou sem metanálise é construída a partir da definição de uma questão clínica específica, uma metodologia estruturada e reprodutível por pares. A pergunta norteadora do estudo foi elaborada a partir da estratégia PICO (Population, Intervention, Control, Outcomes), dando ênfase aos elementos P e I.¹³ Foram utilizados bancos de dados como PubMed com termo de busca “hydroxychloroquine, chloroquine and COVID-19” e LILACS com termo “hidroxicloroquina, cloroquina e COVID-19” e foi feita a busca manual online no Journal of the American Medical Association (JAMA), usando o termo “chloroquine and COVID-19” e no The New England Journal of Medicine (NEJM)

usando o termo “cloroquina e COVID-19”, visto que, no presente momento, tais periódicos estavam com acesso livre.

A inclusão das pesquisas na revisão utilizou como critério a presença dos descritores supracitados nas palavras chave, título ou resumo, assim como, o corte temporal: publicações entre dezembro de 2019 e maio de 2020 para as bases de dados e entre 01 de dezembro de 2019 a 14 de junho de 2020 para a busca manual, que incluíram os termos no título, mencionados no resumo ou nas palavras-chave. Já os critérios de exclusão foram artigos duplicados, publicados com foco na utilização da hidroxicloroquina e cloroquina na ausência do coronavírus, os que traziam aspectos relacionados à COVID-19 que não os terapêuticos, como também os de revistas patrocinadas pela indústria farmacêutica, para evitar viés de conflito de interesse, além de publicações que não correspondiam a artigos originais.

Os artigos relacionados à P4 foram selecionados utilizando o termo “prevenção quaternária”, publicados entre 2014 e 2020 e que apresentassem questões conceituais ou direcionassem a Medicina de Família e Comunidade na utilização da prática clínica. A busca foi realizada de modo a compor uma revisão narrativa sobre a prevenção quaternária no contexto da Atenção Primária à Saúde, para melhor embasar a discussão deste tema no cenário pandêmico atual. Tal revisão é pertinente para detalhar o estado da arte de um determinado assunto, numa perspectiva teórica.³¹

Após leitura crítica dos resultados obtidos nas pesquisas, foram entrelaçados os dados para nortear respostas à pergunta: existem evidências que sustentam e corroboram o uso de hidroxicloroquina e cloroquina enquanto tratamento precoce para manejo terapêutico da COVID-19 e o quanto dessa escolha de caminho se correlaciona com a P4.

Resultados

Da seleção pelos termos de busca, ((hydroxychloroquine) AND (chloroquine)) AND (COVID-19), no PubMed, foram encontrados 65 artigos publicados do final de dezembro de 2019 ao início de maio de 2020. Os critérios de inclusão foram artigos publicados em inglês, português e espanhol, como também pesquisas realizadas em seres humanos e com o abstract disponível. O fluxograma da Figura 1 exemplifica as etapas realizadas durante todo o processo da busca. Dos artigos selecionados no PubMed, três foram excluídos por não estarem dentro da janela temporal supracitada, dezessete por não corresponderem a artigos, vinte e seis foram eliminados pelo título e dezessete estudos foram excluídos após leitura do resumo, visto que, abordavam a hidroxocloroquina/cloroquina associada a outros medicamentos e sem resultados isolados da eficácia dos antimaláricos na terapêutica da COVID-19. Restando 2 artigos originais que de fato perfizeram os critérios de inclusão.

No portal Literatura-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), quando realizada a pesquisa por “hidroxicloroquina and cloroquina and COVID-19”, foram encontrados trinta e dois resultados. Dentre estes, vinte e oito foram excluídos pelo título, um pelo resumo, um por ser artigo duplicado e um por não ser artigo, restando apenas um que fez os critérios de inclusão.

Através da busca manual online no JAMA e no NEJM, periódicos que se encontravam com publicações atualizadas e disponíveis ao público, buscou-se pelos termos “chloroquine and COVID-19” e “cloroquina e COVID-19”, respectivamente, entre 01 dezembro 2019 a 14 de junho 2020, encontrando-se 18 resultados. No JAMA, foram obtidos onze resultados, em que 3 foram excluídos por não serem artigos. Dos 8 artigos restantes analisados, 7 foram excluídos pelo título, restando um estudo a ser incluído. No NEJM foram

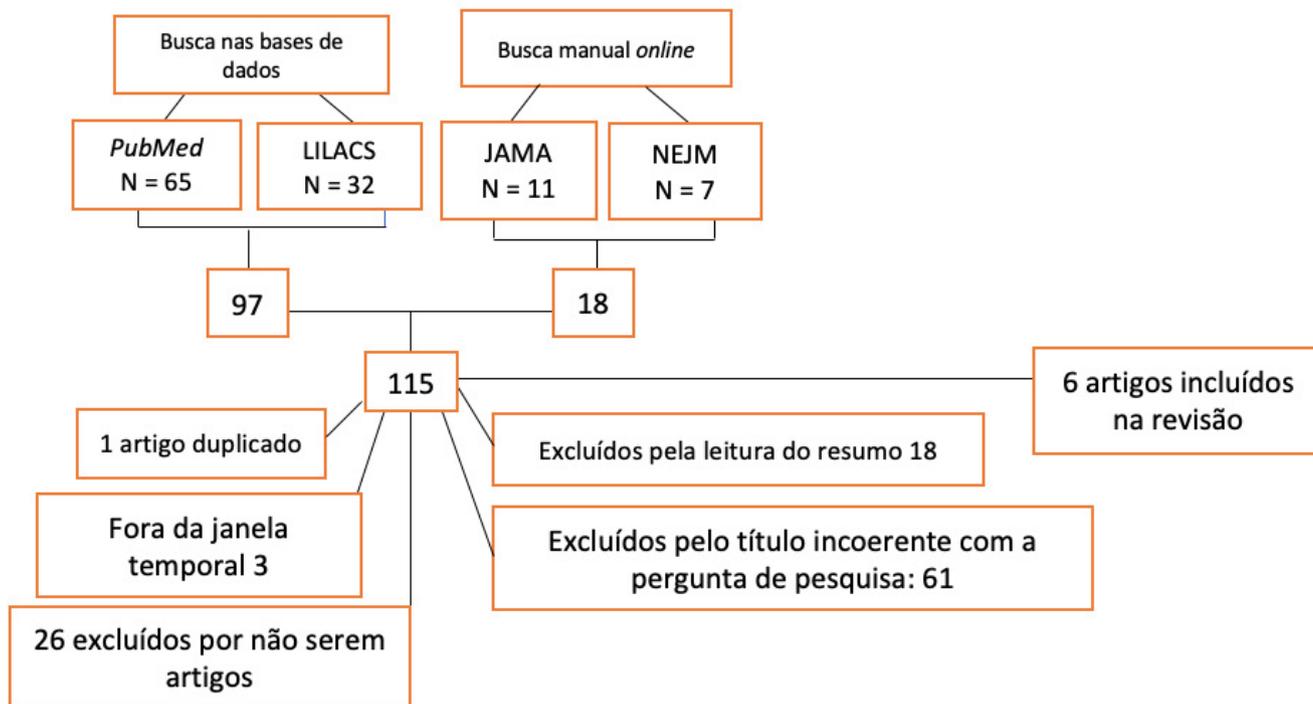


Figura 1. Fluxograma das etapas de seleção dos artigos de pesquisa sobre hidroxicloroquina/cloroquina e COVID-19 (fonte própria dos autores).

encontrados sete resultados, mas cinco foram excluídos por não se tratar de artigos originais. Logo, restaram dois artigos por se enquadrarem nos critérios de inclusão. O quadro 1 representa as especificações de cada um dos artigos.

Discussão

A não-efetividade da Hidroxicloroquina e Cloroquina no combate à COVID-19

Existe uma questão cultural de tolerância a pedir exames por “desencargo” de consciência ou prescrever medicações porque não custa “nada” tentar. É mais fácil perdoar os efeitos colaterais de intervenções do que aceitar eventuais intercorrências de uma observação expectante, por espontâneas que sejam, por mais que façam parte da história natural da doença. Nos aspectos da bioética, seria melhor errar por imprudência que por negligência, e coincidentemente, a ideia de pecado sacraliza o excesso de cuidado, como se os eventuais exageros atribuem o perdão decorrente do bom propósito.¹⁴

Não foi diferente com o uso da hidroxicloroquina/cloroquina na terapêutica da COVID-19. Recebeu atenção mundial como um tratamento potente e precoce, levando em conta a experiência clínica e alguns resultados positivos de pequenos estudos.¹⁵ Motivados pela urgência da situação, alguns recomendam o uso destes medicamentos, justificando a ação observada contra outros quadros.¹⁶ Então, a busca desenfreada para conter a rápida disseminação do vírus e as inúmeras mortes decorrentes da COVID-19, “motivou” a adoção de tratamento sem evidência robusta, em próprio protocolo, usado como fator de falsa segurança e caminho tortuoso de cuidado contra o derramamento viral.

Um dos argumentos se vale de uma ação desses medicamentos: o efeito imunomodulador. Consiste em regular a resposta inflamatória, por isso cogitado como possível meio de controlar a tempestade inflamatória desencadeada pelo novo coronavírus nos casos complicados da doença.¹⁶ Além disso, possuem

Quadro 1. Apresentação dos artigos com suas respectivas informações.

	Título / Desenho de estudo	Objetivo	Plataforma / Autor	Resultados
1	Efetividade e toxicidade da cloroquina e da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da COVID-19. O que sabemos até o momento? / Artigo de Revisão	Identificar as evidências científicas existentes sobre a efetividade do uso da cloroquina e da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da afecção pelo coronavírus e seus possíveis efeitos adversos e tóxicos aos seres humanos	LILACS / Menezes, C.R., Sanches, C., Chequer, F.M.D.	A literatura científica é escassa e divergente quanto à efetividade dos medicamentos cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19, pela rápida disseminação e ins-talação da pandemia na esfera global. É necessário a realização de ensaios clínicos pragmáticos, envolvendo um número maior de pacientes, para que seja possível analisar a efetividade no combate ao coronavírus, bem como a segurança do uso desses fármacos
2	Association of Treatment With hydroxychloroquine or Azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State / Observacional	Descrever a associação entre o uso de hidroxicloroquina, com ou sem azitromicina, e os resultados clínicos em pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19.	Journal of the American Medical Association / Eli S. Rosenberg, PH.D. et al.	Entre os pacientes hospitalizados na região metropolitana de Nova York com COVID-19, o tratamento com hidroxicloroquina, azitromicina ou ambos, em comparação com nenhum dos tratamentos, não foi significativamente associado a diferenças na mortalidade hospitalar. No entanto, a interpretação desses achados pode ser limitada pelo desenho observacional
3	Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19 / Observacional	Examinar a associação entre o uso da hidroxicloroquina com intubação ou morte em um grande centro médico na cidade de Nova York	NEJM / Joshua Geleris, M.D. et al.	Neste estudo observacional envolvendo pacientes com COVID-19 que foram internados no hospital, a administração de hidroxicloroquina não foi associada a uma redução acentuada ou aumento do risco do desfecho composto de intubação ou morte. São necessários ensaios clínicos randomizados e controlados de hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19
4	Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data / Observacional	Estudar a eficácia da hidroxicloroquina em pacientes internos no hospital por COVID-19 que necessitaram de oxigênio, entretanto sem terapia intensiva	PubMed / Mahévas M. et al.	A hidroxicloroquina tem recebido atenção mundial como um tratamento potencial para COVID-19 devido aos resultados positivos de pequenos estudos. No entanto, os resultados deste estudo não dão suporte a seu uso em pacientes internados no hospital com COVID-19 que requerem oxigênio.
5	Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial / Ensaio Clínico Randomizado	Avaliar eficácia e segurança de pacientes com e sem hidroxicloroquina para tratamento para COVID-19	PubMed / Tang, W. et al.	A administração de hidroxicloroquina não resultou em uma probabilidade significativamente maior de conversão negativa do que o tratamento padrão isolado em pacientes internados em hospitais com COVID-19 principalmente persistente leve a moderado. Os eventos adversos foram maiores em receptores de hidroxicloroquina do que em não receptores
6	A Randomized Trial of Hydroxy-chloroquine as Postexposure Prophylaxis for COVID-19 / Ensaio clínico randomizado	Analisar o uso da hidroxicloroquina como medicamento profilático nos pacientes pós exposição à COVID-19	NEJM / David R. Boulware, M.D. et al.	Após a exposição de alto risco ou risco moderado a COVID-19, a hidroxicloroquina não preveniu a doença compatível com COVID-19 ou confirmou a infecção quando usada como profilaxia pós-exposição em até 4 dias após a exposição

Fonte: Elaborado pelos Autores.

uma boa atividade antiviral contra o SARS-CoV-2 nos estudos in vitro, apresentando uma diminuição da replicação viral de maneira dependente da concentração.¹⁷

O estudo de número 1 trata-se de um artigo de revisão realizado com o intuito de sumarizar as evidências presentes na literatura até o momento quanto ao uso de cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina na terapêutica da COVID-19. A pergunta que o direcionou foi elaborada a partir da estratégia

PICOS (Population, Intervention, Control, Outcomes, Study Design), e foram selecionados sete artigos para análise integral, dos quais cinco apresentaram desfechos de cura, melhora completa do quadro clínico e queda de carga viral, mas com limitações. O trabalho conclui que há necessidade de ensaios clínicos com grandes amostras de pacientes, uma vez que os achados científicos até o momento são escassos e divergentes.²²

O estudo de número 2, desenvolvido em 25 hospitais da região metropolitana de Nova Iorque, buscou observar a ação da hidroxicloroquina no combate à COVID-19 e os desfechos clínicos dos pacientes internados pela enfermidade em tais serviços. Foram 1438 pacientes recrutados, entre 15 e 28 de março de 2020, e internados há, no mínimo, um dia. A mortalidade observada no grupo que recebeu hidroxicloroquina foi de 19,9% (54 de 271 pacientes, IC 95% 15,2%-24,7%), 25,7% no da hidroxicloroquina e azitromicina (189 de 735 pacientes, IC 95% 22,3%-28,9%) e no que não recebeu nenhuma das referidas 12,7% (28 de 221 pacientes, IC 95% 8,3%-17,1%).¹⁹

Como podemos observar na análise do estudo 3 (tabela 1), que envolvia pacientes admitidos no hospital com COVID-19, o risco de intubação ou morte não foi significativamente maior ou menor nos doentes que receberam a hidroxicloroquina em comparação aos que não usaram (taxa de risco: 1,04 e IC: 95%, 0,82 a 1,32).¹⁸ O estudo 4, observacional, em quatro centros terciários, que atenderam pacientes por pneumonia por COVID-19 entre 12 e 31 de março de 2020, comparou em 84 doentes o uso da hidroxicloroquina na dose de 600mg/dia dentro de 48 horas de internação hospitalar e em 8 doentes o uso 48h após a admissão; 89 doentes do grupo controle não receberam a droga. No quarto estudo houve associação do medicamento na redução de admissões em Unidade de Terapia Intensiva ou óbitos em comparação ao controle, como também a taxa de sobrevivência sem síndrome do desconforto respiratório agudo não aumentou.¹⁵

Esses três estudos, por serem observacionais, apresentam problemas inerentes ao baixo controle dos vieses de confusão, dentre vieses. Assim, a busca por ensaios clínicos randomizados continua fundamental para determinar se o benefício pode ser atribuído a qualquer intervenção do medicamento.¹⁸

Neste sentido, alguns estudos foram encontrados, dentre eles o estudo 5, multicêntrico com 16 centros de tratamento COVID-19 designados pelo governo da China, de 11 a 29 de fevereiro de 2020. Cerca de 150 pacientes admitidos em um hospital com confirmação laboratorial foram randomizados, sendo 75 doentes em uso de hidroxicloroquina e os outros 75 não usaram o medicamento. Os resultados mostraram ausência de evidência para apoiar a probabilidade de uma conversão negativa no SARS-CoV-2 por administração da hidroxicloroquina em pacientes com quadros leves a moderados admitidos no ambiente hospitalar.²⁰ Não houve cegamento de pacientes, pesquisadores e estatísticos no estudo sabiam quais pacientes estavam recebendo o fármaco e quais não estavam, o que pode se considerar como uma limitação.

Em algumas localidades dos Estados Unidos e do Canadá, um estudo randomizado (estudo 6), duplo cego e placebo-controlado, foi realizado testando a hidroxicloroquina como uma profilaxia pós-exposição. Foram incluídos 821 pacientes assintomáticos, dos quais 719 passaram por exposição domiciliar ou ocupacional de um paciente portador da COVID-19, numa distância menor que 2 metros por mais de 10 minutos. Após 4 dias da exposição, os participantes foram selecionados ao acaso para receber hidroxicloroquina na dose inicial de 800 mg, seguida por uma dose de 600 mg de 6h a 8h após a primeira, e por fim, 600 mg/dia por 4 dias. Em 14 dias, houveram testagens positivas destes pacientes para COVID-19 e quadro clínico compatível. Do grupo que recebeu hidroxicloroquina (414 participantes),

11,8% (n=49) apresentou a doença, enquanto no grupo que recebeu o placebo (407 participantes), este percentual foi de 14,3% (n=58). A diferença entre os dois grupos em termos absolutos foi de -2,4 pontos percentuais (IC 95% -7,0 - 2,2). Efeitos colaterais foram mais observados no grupo da hidroxicloroquina (40,1% versus 16,8%), do que no grupo placebo, mas não houveram relatos de reações adversas graves.²¹ As limitações observadas referem-se à mudança nos critérios de elegibilidade após início da pesquisa, pois houveram dificuldades para confirmação da doença nos pacientes expostos. A dispensa da hidroxicloroquina foi realizada durante a noite, via correio, o que possivelmente culminou com atraso no início da profilaxia instituída. Houve também limitação na quantidade de testes oferecidos aos profissionais de saúde expostos.

Diante disso, fica claro que não há na literatura, até este momento, consenso de evidências dos benefícios em relação ao uso de Hidroxicloroquina/Cloroquina para profilaxia de COVID-19. Tampouco tratamento da doença, a despeito da enorme propaganda existente, levando à desinformação da população. Mais do que isso, vários estudos apontam aumento de efeitos colaterais nos grupos de tratamento, evidenciando os possíveis danos advindos do uso destes medicamentos. A presente revisão também não pretende esgotar o assunto, visto que muitas pesquisas clínicas importantes ainda estão em curso e muitos estudos foram publicados de maneira célere pela necessidade pandêmica de resposta.

A relevância da prática da prevenção quaternária na medicalização

É importante discutir os perigos de decisões precipitadas em relação ao uso de medicamentos, principalmente os que têm a possibilidade de toxicidade e efeitos colaterais.² A magnitude de realizar tratamentos de maneira populacional em termos de Saúde Pública que não são comprovados deve ser bem avaliada, pois isso pode maximizar o dano de um medicamento, que se antes raro ou não tão perceptível, torna-se evidente quando utilizado em larga escala.

A Medicina de Família e Comunidade (MFC) trabalha cotidianamente pelo uso racional de medicamentos e todos os fenômenos inerentes ao mau uso dos fármacos que podem levar ao sobretratamento. A Atenção Primária à Saúde (APS) por ser a porta de entrada do Sistema de Único de Saúde (SUS) e ter na atuação do médico de família e comunidade espaço privilegiado, se costura com os princípios da especialidade, tais como: exercício clínico qualificado e a oferta de cuidado das pessoas no cerne da comunidade, tenta proteger a população adscrita de constante influência do modelo médico intervencionista e do marketing em saúde.^{23,24}

Levando em consideração as experiências de Wuhan, cerca de 81% dos pacientes apresentavam manifestações clínicas leves como: febre, tosse e fadiga.^{5,25} A taxa de letalidade foi em torno de 2,3%, a maioria dos pacientes que vieram a óbito tinham acima de 60 anos e/ou com comorbidades pré-existentes como hipertensão, doenças cardiovasculares e diabetes.²⁵

Ofertar tratamento com a hidroxicloroquina ou cloroquina para a população geral, seja terapêutico ou profilático, é medicalizar em torno de 80% dos quadros que já seriam leves e que naturalmente iriam melhorar espontaneamente. Ou seja, estaríamos utilizando um medicamento sem benefícios comprovados e com danos documentados em pacientes que, em cerca de 80% das vezes, melhorariam sem intervenção. Ainda mais grave é o fato de que os riscos inerentes ao uso seriam maximizados em níveis comunitários, com reais potenciais de dano, para tentar oferecer aos 19% dos adoecidos algum benefício que se sobressaia aos efeitos potenciais, mesmo assim, incertos, ferindo os princípios da bioética e da prática médica pautada em prevenção quaternária.

O pensamento crítico deveria ser aplicado a todas as hipóteses de trabalho, por mais atrativas que estas pareçam à primeira vista. É sobre esse pilar que se apoia a definição da Medicina Baseada em Evidências (MBE).²⁶ Em outras palavras, a MBE usa provas científicas existentes, com boa validade interna e externa, para pensar repercussões na prática clínica e na vida das pessoas.²⁷

Praticar a Prevenção Quaternária é reconhecer, ouvir e ajudar pessoas na incerteza e compreender o sofrimento, fornecendo todos os meios disponíveis para minorá-lo. É uma prática contínua. Exige reflexão crítica sobre a própria forma de agir e cuidar.²⁸ Configura-se como a quarta etapa de ação do médico de família e comunidade.²

A COVID-19 potencializou as incertezas, naturais, porém mais ameaçadoras no contexto pandêmico, ante uma doença desconhecida, assim, usar a Prevenção Quaternária, no cenário atual, exige cautela adicional: avaliação dos benefícios de utilizar esses medicamentos em larga escala, sobretudo sem evidências fortes, até o momento, e com chances de produzir danos maiores do que os benefícios publicitados. Enquanto recurso populacional, os Médicos de Família e Comunidade estão no epicentro dessa discussão, pois já lidam com a Prevenção Quaternária, embutida integralmente na prática da especialidade. Fortalecemos o questionamento: vale a pena pecar pelo excesso e prescrever Cloroquina e Hidroxicloroquina em prol de parcos benefícios?

Ainda existem poucas ferramentas para controlar a crescente epidemia e tratar os doentes, dentre elas: medidas de quarentena, isolamento social, controle da infecção para impedir a propagação da doença e cuidados de suporte para os que adoecem são as mais estudadas.²⁹ Ressignificar a Estratégia Saúde da Família (ESF) é um imperativo categórico, trazendo à lembrança antiga ideia, que vem modificando, porém, a assistência à saúde pública brasileira, nas quais equipes bem cuidadas, estruturadas e andragogicamente educadas quanto ao uso de equipamentos de proteção individual e das tecnologias tão leves quanto termômetros, são capazes de cuidar da grande maioria dos pacientes adoecidos ao passo que os livram de intervenções médicas tão desnecessárias quanto adoecedoras.³⁰

Não possuímos um tratamento ideal, diversos medicamentos são estudados numa busca desenfreada atrás de um agente antiviral específico para tratar os infectados, reduzindo a transmissibilidade da doença e as consequências desta nos indivíduos e na sociedade como um todo.²⁹ Enquanto isso, como profissionais da APS, devemos aprender a tolerar as incertezas e a recorrer aos princípios do Método Clínico Centrado na Pessoa para acolher os medos daqueles que nos buscam, monitorar os que estão doentes e encaminhar oportunamente os casos de maior risco com sinais de gravidade.

Conclusão

Não nos cabe, enquanto médicos e pesquisadores comprometidos com os processos de cuidado em níveis primários dentro do Sistema Único de Saúde, o envolvimento com encantamentos de promessas fantásticas de prevenção e cura não embasadas em evidências científicas claras. Apesar desses processos serem, de fato, encantadores, a falácia advinda de uma lógica mercantilizada do adoecimento urge em vender falsas esperanças curativas quase sempre levianas para com os danos em potencial. Logo, há necessidade de estudos mais robustos para verificar a eficácia do uso da hidroxicloroquina e cloroquina no tratamento da COVID-19.

Portanto, deve-se considerar a temática da prevenção quaternária no que tange à supermedicalização da doença causada pelo SARS-CoV-2, como também no que concerne aos efeitos deletérios do excesso,

com o intuito de manter o equilíbrio entre o benefício e o dano. Não podemos medicalizar o medo e a incerteza: estes se tratam com acolhimento e informação confiável.

Colaboradores:

Concepção e delineamento do estudo: AJ, AT, DM, LM, MP, MM. Aquisição, análise ou interpretação dos dados: AT, LM, MP, MM. Redação preliminar: AT, DM, LM, MP, MM. Revisão crítica da versão preliminar: AJ, DM. Todos os autores aprovaram a versão final e concordaram em prestar contas sobre todos os aspectos do trabalho.

Conflito de interesses:

Não há conflitos de interesses.

Agradecimentos:

Agradecemos a todos os profissionais de saúde que estão no enfrentamento da pandemia e na defesa incansável da ciência.

Referências

1. Mangin D, Heath I. Multimorbidity and Quaternary Prevention (P4). *Rev Bras Med Fam Comunidade*. 2015 [6 jun 2020];10(35):1-5. Disponível em: <https://www.rbmf.org.br/rbmfc/article/view/1069> DOI: [https://doi.org/10.5712/rbmfc10\(35\)1069](https://doi.org/10.5712/rbmfc10(35)1069)
2. Jamouille M. Prevenção quaternária: primeiro não causar dano. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. 2015 [6 jun 2020];10(35):1-3. Disponível em: <https://www.rbmf.org.br/rbmfc/article/view/1064/697>
3. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Latino-am Enfermagem*. 2007 [14 jun 2020]; 15(3). Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rlae/v15n3/pt_v15n3a23.pdf
4. Jamouille M. Quaternary prevention, an answer of family doctors to overmedicalization. *Int J Health Policy Manag*. 2015 [6 jun 2020];4(2):61-64. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15171/ijhpm.2015.24>. DOI: <https://doi.org/10.15171/ijhpm.2015.24>
5. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy. RECOVERY [V6.0 2020-05-14]. University of Oxford. 2020: 4 [06 jun 2020]. Disponível em: <https://www.recoverytrial.net/files/recovery-protocol-v6-0-2020-05-14.pdf>
6. World Health Organization. [07 jun 2020]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 [14 jun 2020]; 323(13): 1239-1242. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130> PMID: 32091533 DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
8. BMJ. BMJ Best Practice - COVID-19. 2020 [14 jun 2020]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/3000168/pdf/3000168/COVID-19.pdf>
9. Esposito S, Noviello S, Pagliano P. Update on treatment of COVID-19: ongoing studies between promising and disappointing results. *Le Infezioni in Medicina*. 2020 [10 jun 2020]; 2:198-211. Disponível em: https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_28_2_2020_10.pdf PMID: 32335561
10. Touret M, Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Elsevier*. 2020 [07 jun 2020]; 177:104762. Disponível em: <http://doi.org/10.101016/j.antiviral.2020.104762>
11. Gross DMP, Camacho ACLF, Lage LR, Daher DV, Mota CP. Prevenção Quaternária na Gestão da Atenção Primária à Saúde: Revisão Integrativa. *Rev enferm UFPE on line*. 2016 [5 jun 2020]; 10(4):3608-19. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bde-29974>
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2019 [07 jun 2020]; 21(7):e1000097. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2707599/> DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>

13. Singh S. How to Conduct and Interpret Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Journal of the American College of Gastroenterology*. 2017 [14 jun 2020]; 8, e93. Disponível em: <www.nature.com/ctg>
14. Modesto AADA. Nem tudo que reluz é ouro. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. 2019 [6 jun 2020]; 14(41):1781. Disponível em: <https://rbmfc.org.br/rbmfc/article/view/1781/968> DOI: [https://doi.org/10.5712/rbmfc14\(41\)1781](https://doi.org/10.5712/rbmfc14(41)1781)
15. Matthieu M, Viet-Thi T, Mathilde R, Amélie C, Romain P, Constance G et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020 [7 jun 2020]; 369:m1844. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/bmj/369/bmj.m1844.full.pdf>
16. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020 [7 jun 2020]; 41(2): 145-151. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dkaa114/5810487>
17. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). 2020 [07 jun 2020]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150618/> DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
18. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19. *The New England Journal of Medicine*, 2020 [07 jun 2020]. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2012410> DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>
19. Rosenberg ES et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020 [06 jun 2020]. Disponível em: <https://jamanetwork.com/> DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>
20. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020 [8 jun 2020]; 369:m1849. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849.long> PMID: 32409561 DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>
21. David R. Boulware, M.D. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for COVID-19. *The New England Journal of Medicine*, 2020 [06 jun 2020]. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638>
22. Menezes CR, Sanches C, Chequer FMD. Efetividade e toxicidade da cloroquina e da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para o tratamento da COVID-19. O que sabemos até o momento?. *J. Health Biol Sci*. 2020 [14 abr 2020]; 8(1): 1-9. Disponível em: <http://doi.10.12662/2317-3206jhbs.v8i1.3206.p1-9.2020> DOI: <https://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v8i1.3206.p1-9.2020>
23. Cardoso RV. Prevenção quaternária: um olhar sobre a medicalização na prática dos médicos de família. *Rev. Bras. Med. Fam. Comunidade*. 2015 [7 jun 2020]; 10(35): 1-10. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc10\(35\)1117](http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc10(35)1117) DOI: [https://doi.org/10.5712/rbmfc10\(35\)1117](https://doi.org/10.5712/rbmfc10(35)1117)
24. Lopes JMC, Dias LC. Princípios da medicina de família e comunidade. In: *Tratado de Medicina de Família e Comunidade*. Cap 1. Artmed. Porto Alegre. 2019.
25. Gao Q, Hu Y, Dai Z, Xiao F, Wang J, Wu J. Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020[J]. *China CDC Weekly*, 2020 [7 jun 2020] 2(8): 113-122. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32064853/> DOI: <https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.032>
26. De Jonghe M. (2015). Prevenção quaternária como diretriz para a equipe editorial de uma revista de medicina baseada em evidência. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. 2015 [7 jun 2020]; 10(35): 1-7. Disponível em: [https://doi.org/10.5712/rbmfc10\(35\)1067](https://doi.org/10.5712/rbmfc10(35)1067) DOI: [https://doi.org/10.5712/rbmfc10\(35\)1067](https://doi.org/10.5712/rbmfc10(35)1067)
27. Assistente de Pesquisa Científica, Centro Cochrane do Brasil. Sentinel reader dos comentários dos artigos do The Evidence Based Journals Group McMaster Online Rating of Evidence. Doutoranda em Medicina Interna e Terapêutica, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/PM), São Paulo, SP. *J Vasc Bras* 2007;6(1):1-4.
28. Jamoulle M, Gomes LF. Prevenção Quaternária e limites em medicina. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. 2014 [6 jun 2020]; 9(31):186-91. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc9\(31\)867](http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc9(31)867) DOI: [https://doi.org/10.5712/rbmfc9\(31\)867](https://doi.org/10.5712/rbmfc9(31)867)
29. Banden LR, Rubin EJ. Covid-19 — The Search for Effective Therap. *The New England Journal of Medicine*. 2020 [7 jun 2020]; 382:1851-1852. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2005477>
30. Merhy E. Vida e Resistência Frente a COVID-19 - TV REDE UNIDA. [07 jun 2020]. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=qY5GB32dOLU&t=3635s>
31. Rother ET. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta paul. enferm.* [Internet]. 2007 June [cited 2021 Feb 04]; 20(2): v-vi. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002007000200001&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001> DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>