

Do in vitro ao in vivo: a eficácia da cloroquina no tratamento da COVID-19

Filipe Mosca Guerra 

Universidade de Pernambuco (Recife). Pernambuco, Brasil. filipemosca@protonmail.com

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19. Cloroquina. Hidroxicloroquina.

A cloroquina é um medicamento da classe das 4-aminoquinolinas amplamente utilizado no tratamento de malária e de doenças reumáticas como lúpus e artrite reumatoide. Estudos recentes sugeriram que este medicamento e a sua versão menos tóxica, a hidroxicloroquina, poderiam ter efeitos benéficos no tratamento da doença do coronavírus de 2019 (COVID-19) causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). Entretanto, em meio ao caos provocado pela pandemia, a comunidade médica valorizou demais evidências de baixa qualidade.

O estudo francês

Tudo começou quando Gautret et al. disponibilizaram um *preprint* no dia 20 de março e que em menos de 48 horas foi publicado na revista *International Journal of Antimicrobial Agents*¹. O texto foi publicado ainda como um *pre-proof*, isto é, um artigo já revisado por pares e aceito para

publicação mas que ainda não está na versão final. Outros dois estudos chineses já tinham apontando a cloroquina e hidroxicloroquina como possíveis tratamentos^{2,3}, mas a grande repercussão começou mesmo após a grande divulgação do estudo francês pelos veículos de imprensa dos Estados Unidos, caindo no gosto do presidente Donald Trump que apressadamente veio a público anunciar a cloroquina como o grande “*game changer*” da pandemia⁴⁻⁷.

Quem lê rapidamente o estudo de Gautret et al. facilmente fica maravilhado com os resultados. Após 6 dias de tratamento, 100% dos pacientes tratados com hidroxicloroquina e azitromicina foram virologicamente curados, ou seja, não apresentavam vestígios do vírus nos exames; contra 57% dos tratados apenas com hidroxicloroquina e 12,5% dos controles que não receberam nenhum tratamento. E a conclusão dos autores foi a seguinte:

“Portanto, recomendamos que os pacientes com COVID-19 sejam tratados com hidroxicloroquina e azitromicina para curar sua infecção e limitar a transmissão do vírus a outras pessoas, a fim de conter a disseminação do COVID-19 no mundo.”¹

Qualquer pessoa pouco cética lendo isso com certeza vai achar o resultado fantástico e começar a divulgar a eficácia da hidroxicloroquina com azitromicina. Mas será que esse estudo foi bem feito? Antes precisamos entender o que é um ensaio clínico randomizado.

No início da medicina, os médicos embasavam suas terapias e procedimentos principalmente na sua observação e experiência prática. Com o passar dos anos, a ciência foi evoluindo e adotando cada vez mais a metodologia científica e a estatística⁸. Foi-se percebendo que nem sempre a experiência pessoal do médico permitia a avaliação dos dados de forma neutra e capaz de levar à melhor conclusão. As ações dos médicos são implicitamente influenciadas por julgamentos, chamados de vieses, que tendenciam e enviesam as conclusões. Para combater e minimizar os vieses, elaborou-se o método ensaio clínico randomizado.

Nos ensaios clínicos randomizados, os pacientes são divididos em dois grupos: um grupo teste para receber a intervenção com efeito a ser estudado; e um grupo controle, de preferência recebendo placebos, para servir de comparação com o grupo teste e demonstrar a diferença de uma evolução natural *versus* a evolução com tratamento. Além disso, a população do estudo deve ser pré-definida e randomicamente distribuída entre os grupos teste e controle, para garantir que os dois grupos de pacientes sejam bastante semelhantes, de modo que a única diferença entre eles seja apenas o tratamento ofertado, eliminando outros fatores de confusão^{9,10}.

Além disso, todo ensaio busca responder alguma pergunta, normalmente algo como “o tratamento X reduz a mortalidade?”. Para isso, os pesquisadores precisam determinar um desfecho primário (algo como um “objeto” a ser analisado pelo ensaio clínico), antes de a pesquisa começar, que torne possível responder a essa pergunta.

Os ensaios clínicos também podem ser: duplo-cego, quando nem os médicos nem os pacientes sabem quem está em qual grupo; mono-cego, quando apenas médicos ou apenas pacientes sabem quem está em cada grupo; ou aberto, quando ambos médicos e pacientes sabem quem está em cada grupo. Quanto maior o “cegamento” do estudo, menos vieses ele costuma ter⁹. E mais, alocando aleatoriamente os indivíduos em dois ou mais grupos de tratamento, esses tipos de estudos também randomizam fatores de

confusão que podem influenciar a análise dos resultados, eliminando ainda mais vieses¹¹.

Quando os ensaios clínicos randomizados cumprem todos esses critérios, são considerados o padrão ouro para obter o melhor nível de evidência na medicina¹⁰⁻¹². Entretanto, o estudo de Gautret et al., apesar de ser um ensaio clínico, não é randomizado e também não possui nenhuma forma de “cegamento”, o que por si só já compromete bastante a qualidade das conclusões obtidas.

No dia 20 de março, o médico Luis Correia publicou em seu blog o excelente artigo “Hidroxicloroquina: o dia em que a ciência parou”¹³. Nele, o autor descreveu as fraquezas metodológicas do estudo em questão. Dentre as principais, destacam-se: amostra pequena, apenas 26 pacientes no grupo teste e 16 no grupo controle; os pacientes do grupo teste e do grupo controle foram acompanhados em hospitais diferentes – gerando atendimentos diferentes e possíveis fatores de confusão; pacientes que se recusaram a integrar o grupo teste foram aceitos no grupo controle; pacientes com critério de exclusão para o grupo teste foram aceitos no grupo controle; 6 pacientes do grupo teste foram excluídos da análise final, 3 deles foram para UTI e 1 morreu; o desfecho final foi carga viral laboratorial e não melhora clínica, isto é, a conclusão principal do estudo não é a de que os pacientes são curados pela medicação, mas que eliminam o vírus mais rápido. E mais, pelas falhas do estudo, não fica claro que a intervenção — hidroxicloroquina e azitromicina — realmente negativa o vírus. É provável que a negatificação tenha ocorrido por qualquer outra razão não controlada, inclusive a história natural — o percurso normal e regular da doença.

Percebem que os critérios para selecionar os integrantes do grupo teste – recebendo o tratamento – e do grupo controle – sem tratamento – foram diferentes? Então, na verdade o grupo controle não está agindo como um controle de verdade, pois possui diferenças em relação ao grupo teste. A randomização, quando realizada, serve justamente evitar esse tipo de problema. E pior, os autores do infame estudo excluíram os pacientes graves da análise, inclusive um paciente que morreu. Se os pacientes que pioram são removidos da análise, é esperado que no final o resultado seja positivo. Mesmo assim, o assunto viralizou e rapidamente pessoas correram para comprar o remédio milagroso que iria acabar com a pandemia. Em várias farmácias, o estoque da droga esgotou e pessoas que realmente

precisavam dela, para tratar doenças autoimunes, não conseguiram acesso ao remédio¹⁴.

Ação *in-vitro*

A ideia de testar a cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19 surgiu após estudos *in vitro* verificarem sua eficácia contra o SARS-CoV-2. Um estudo chinês de Wang et al. demonstrou que tanto o remdesivir quanto a cloroquina apresentaram ação *in vitro* contra o SARS-CoV-2¹⁵.

O que é um estudo *in vitro*? É quando fazemos testes fora de seres vivos, no laboratório. Por exemplo, o estudo de Wang et al.¹⁵ utilizou células infectadas com o SARS-CoV-2 suspensas em soluções contendo as drogas. Nessas condições de testagem a cloroquina apresentou boa capacidade de diminuir a replicação viral. Mas será que a ação *in vitro* é suficiente para sugerir que o tratamento clínico seja efetivo?

No dia 8 de abril, o *British Medical Journal* (BMJ) publicou um excelente editorial sobre a cloroquina¹⁶. Parafraseando algumas das observações do editorial, a ação *in vitro* da cloroquina já foi testada para vários outros vírus. Em estudos laboratoriais, o uso de cloroquina contra Zika, Ebola, Influenza, Chikungunya e Dengue até chegou a mostrar resultados promissores. Contudo, quando realizados estudos em animais ou em seres humanos, os efeitos não foram os mesmos. E pior, em alguns casos, a cloroquina piorou o quadro clínico. Por exemplo, porquinhos-da-índia infectados com Ebola que receberam cloroquina tiveram agravamento da doença. Já para a Chikungunya, o medicamento piorou o estado de macacos infectados¹⁶. Ou seja, nós já tínhamos registros de esperanças desmanchadas de que a cloroquina seria efetiva contra infecções virais e mesmo assim a comunidade depositou as fichas no que provavelmente seria mais uma falsa esperança.

Já sabíamos do efeito *in vitro* da cloroquina contra vírus desde a década de 1960¹⁷. Mas até hoje não temos evidências de que este medicamento é eficaz no tratamento de viroses. Analisando o histórico da droga para outros vírus, tínhamos algum pressuposto para acreditar que com o SARS-CoV-2 iria funcionar?

Não, não tínhamos.

Farmacologia

Existe alguma explicação de porque uma droga com boa ação *in vitro* não necessariamente é eficaz nos tratamentos em seres humanos (*in vivo*)? Sim. Quando administramos um fármaco em um ser humano, essa droga precisa vencer várias etapas. Ela precisa ser bem absorvida pelo corpo, ela sofre alterações do nosso metabolismo, ela precisa ser bem distribuída pelos tecidos, precisa durar tempo suficiente na circulação antes de ser excretada. Todos esses tópicos são o objetivo de estudo da farmacologia, a ciência que estuda os efeitos dos fármacos no funcionamento de sistemas vivos¹⁸.

Quando verificamos uma ação *in vitro*, a droga está em contato direto com o vírus, em concentrações controladas. Isso está longe de refletir a realidade do corpo humano que é muito mais complexo¹⁹. Ou seja, verificar que um fármaco é capaz de inativar um vírus em laboratório é apenas o pontapé inicial para supor que esse composto pode vir a ser um remédio para uma doença viral.

Um raciocínio exagerado que podemos fazer seria: desinfetante inativa o vírus, logo, beber desinfetante pode curar a doença? Claro que não. O mais chocante é que esse exato mesmo raciocínio já foi proposto pelo próprio presidente dos Estados Unidos, Donald Trump, que sugeriu injeções de desinfetante na população. O mais grave é que sua fala repercutiu e pessoas beberam produtos químicos²⁰. Não tem maior ironia com a narrativa da cloroquina e hidroxicloroquina do que essa situação trágica de pessoas bebendo um composto químico que sabidamente inativa o vírus mas claramente faz mal ao organismo humano.

Os novos estudos clínicos

Após a euforia inicial, valorizando demais estudos de péssima qualidade, começaram a surgir estudos maiores e mais sérios sobre a possível eficácia do medicamento. No dia 24 de abril, o *Journal of the American Medical Association* (JAMA) publicou um estudo de Borba et al. realizado no Brasil, no Hospital e Pronto-Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz de Manaus, Amazonas²¹. O estudo dividiu 81 pacientes em dois grupos: 41 destes sendo tratados com altas

doses de cloroquina e os outros 40 recebendo baixas dosagens. Além disso, ambos os grupos também receberam azitromicina. Para que nem os pacientes e nem os médicos identificassem quem estava em cada grupo pela quantidade de comprimidos que ingeriam, os pesquisadores adicionaram comprimidos de placebo nas administrações. Assim, os dois grupos recebiam sempre 4 comprimidos. Dessa forma, esse foi um estudo randomizado e duplo-cego.

Ao fim do estudo, a mortalidade no grupo de alta dosagem foi maior, de 39% contra 15% no grupo de baixa dosagem. Além disso, o grupo de alta dosagem apresentou mais episódios de alargamento do intervalo QT nos eletrocardiogramas, um distúrbio de ritmo cardíaco.

Uma das limitações deste estudo é a de que o grupo de pacientes em alta dosagem era mais velho e tinha mais problemas cardíacos. Contudo, fazendo a correção estatística por idade, verificaram que a mortalidade era praticamente a mesma nos dois grupos. Ou seja, de qualquer forma, mesmo sem ter malefício, a alta dosagem não mostrou benefício e o hospital removeu as altas doses do protocolo de tratamento.

Infelizmente, esse estudo não teve um grupo controle sem receber o tratamento. Os autores alegaram que não seria ético negar o tratamento a pacientes graves uma vez que vários países incluíram a droga nos protocolos de manejo clínico. É uma pena ainda maior pois, se tivessem incluído um grupo de controle recebendo apenas placebos, Manaus poderia ter sido palco de um belo ensaio clínico de relevância mundial. Na ausência de grupos sem tratamento, compararam a letalidade total dos pacientes graves, de 27%, com dados de meta-análises mundiais sobre pacientes internados que não receberam as medicações. A taxa de mortalidade é praticamente a mesma.

No dia 7 de maio foi publicado um estudo observacional no *New England Journal of Medicine* (NEJM)²². Avaliando 1376 paciente divididos em dois grupos: 811 recebendo hidroxicloroquina e 565 representando o grupo controle. Esse estudo verificou que não houve diferença estatística significativa nas taxas de intubação e morte entre os grupos. Após esses resultados, o hospital de Manhattan, Nova Iorque, Estados Unidos, sede da pesquisa, removeu a hidroxicloroquina do protocolo de tratamento padrão.

Em seguida, no dia 11 de maio, foi publicado outro estudo observacional na JAMA²³. Este analisou dados de 1438 pacientes de 25 hospitais de Nova Iorque que recebiam hidroxicloroquina e azitromicina, só cloroquina, só azitromicina ou nenhum dos dois. As probabilidades de óbito foram: 25,7% para os pacientes que recebiam hidroxicloroquina e azitromicina; 19,9% no grupo que recebia apenas hidroxicloroquina; 10% no grupo de apenas azitromicina; 12,7% no grupo que não recebeu nenhuma das drogas. Aplicando modelos estatísticos, a diferença nessas taxas de óbitos não foi significativa.

No dia 14 de maio, o BMJ publicou um estudo clínico randomizado e com controles, mas não duplo cego²⁴. O estudo envolveu 150 pacientes de 16 hospitais chineses. Estes foram divididos em dois grupos: 75 recebendo hidroxicloroquina e 75 recebendo apenas o tratamento não farmacológico. O estudo concluiu que não houve diferença na taxa de negatificação viral após 28 dias de hospitalização entre os dois grupos. Esse talvez seja o estudo mais interessante, pois avaliou o mesmo desfecho do estudo francês que deu início a tudo: a cura virológica. Enquanto o estudo francês mostrou excelentes resultados de cura virológica, o estudo publicado pelo BMJ não mostrou nenhum benefício da droga em relação ao grupo sem tratamento. Além disso, os eventos adversos foram muito mais comuns no grupo fazendo uso da hidroxicloroquina, principalmente os episódios de diarreia.

Fim da discussão?

Sendo bem rigoroso, os estudos citados ainda não dão a resposta definitiva. São necessários mais ensaios clínicos randomizados, com grupos de controle recebendo placebo. Estudos observacionais não são adequados para avaliar desfechos individuais pois estão sujeitos a vários vieses; por exemplo, o viés do médico que está escolhendo para quais pacientes vai dar os medicamentos, sendo possível que estes estejam dando a medicação para os pacientes que eles julgam serem os mais graves.

Entretanto, até o momento as evidências disponíveis nos mostrando cada vez mais que o resultado do estudo francês foi influenciado por falhas metodológicas. Nenhum estudo foi capaz de reproduzir as impressionantes taxas de recuperação apresentadas

por eles. Além disso, como comentei anteriormente, a cloroquina já tem um histórico de falsas esperanças. Apesar de não podermos afirmar categoricamente que tanto a cloroquina como a hidroxicloroquina são ineficazes – aliás, provar a ineficácia não é o objetivo dos estudos clínicos –, não temos evidências de boa qualidade para supor que sejam efetivas no tratamento.

Mesmo com a ciência desmitificando a cloroquina, políticos continuam insistindo no uso do fármaco para todos os pacientes com COVID-19. Essa discussão inclusive serviu de pivô para a demissão do ministro da saúde brasileiro, Nelson Teich^{25,26}. Sem evidências confiáveis de um possível benefício, defender a utilização em massa dessas drogas aumenta os custos do sistema de saúde e expõe os pacientes a um risco desnecessário, além de desperdiçar os recursos de saúde e de pesquisa²⁷. Até o presente momento, não existe tratamento farmacológico para a COVID-19, infelizmente.

Referências

1. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M et al. 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. doi: [10.1016/j.ijantimicag.2020.105949](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949)
2. 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. doi: [10.5582/bst.2020.01047](https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047)
3. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. Version 2. medRxiv. 2020. doi: [10.1101/2020.03.22.20040758](https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758)
4. Pillar C. 'This is insane!' Many scientists lament Trump's embrace of risky malaria drugs for coronavirus. *Science* [Internet]. 2020 [acesso em 2020 ago. 08]. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/insane-many-scientists-lament-trump-s-embrace-risky-malaria-drugs-coronavirus>
5. Grady D, Thomas K. With Minimal Evidence, Trump Asks F.D.A. to Study Malaria Drugs for Coronavirus. *The New York Times* [Internet]. 2020 [acesso em 2020 ago. 08]. Disponível em: <https://www.nytimes.com/2020/03/19/health/coronavirus-drugs-chloroquine.html>

6. Wise J. How Donald Trump's Chloroquine Campaign Started. *Vanity Fair* [Internet]. 2020 [acesso em 2020 ago. 08]. Disponível em: <https://www.vanityfair.com/news/2020/03/trumps-touting-of-an-untested-coronavirus-drug-is-dangerous>
7. Raoult D. Hydroxychloroquine-COVID-19 study did not meet publishing society's "expected standard". *Retraction Watch* [Internet]. 2020 [acesso em 2020 ago. 12]. Disponível em: <https://retractionwatch.com/2020/04/06/hydroxychlorine-covid-19-study-did-not-meet-publishing-societys-expected-standard/>
8. Vieira RR, Couto CRO. Pandemia de Covid-19: como pensam e decidem os médicos? *Slow Medicine Brasil* [Internet]. 2020 [acesso em 2020 ago. 12]. Disponível em: <https://www.slowmedicine.com.br/pandemia-de-covid-19-como-pensam-e-decidem-os-medicos/>
9. Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M. Randomized controlled trials. *Deutsches Aerzteblatt Online*. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(39):663-8. doi: [10.3238/arztebl.2011.0663](https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0663)
10. Cartwright N. What are randomised controlled trials good for? *Philos Stud*. 2010;147:59-70. doi: [10.1007/s11098-009-9450-2](https://doi.org/10.1007/s11098-009-9450-2)
11. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(1):305-310. doi: [10.1097/PRS.0b013e318219c171](https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318219c171)
12. Hariton E, Locascio JJ. Randomised controlled trials - the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials. *BJOG*. 2018;125(13):1716. doi: [10.1111/1471-0528.15199](https://doi.org/10.1111/1471-0528.15199)
13. Correia LC. Hidroxicloroquina: o dia em que a ciência parou. *Medicina Baseada em Evidências* [Internet]. 2020 [acesso em 2020 mai. 14]. Disponível em: <http://medicinabaseadaemevidencias.blogspot.com/2020/03/hidroxicloroquina-o-dia-em-que-ciencia.html>
14. Entini CE. Depoimento: 'Comprava tranquilamente uma ou duas caixas de cloroquina, mas tudo mudou'. *Estadão* [Internet]. 2020 [acesso em 2020 mai. 15]. Disponível em: <https://saude.estadao.com.br/noticias/geral,depoimento-comecei-a-percorrer-as-farmacias-atras-da-hidroxicloroquina,70003242390>
15. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271. doi: [10.1038/s41422-020-0282-0](https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0)
16. Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ*. 2020;369. doi: [10.1136/bmj.m1432](https://doi.org/10.1136/bmj.m1432)
17. Inglot AD. Comparison of the antiviral activity in vitro of some non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Gen Virol*. 1969;4(2):203-214. doi: [10.1099/0022-1317-4-2-203](https://doi.org/10.1099/0022-1317-4-2-203)

18. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
19. Sung JH, Esch MB, Shuler ML. Integration of in silico and in vitro platforms for pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. *Expert Opinion Drug Metab Toxicol.* 2010;6(9):1063-81. doi: [10.1517/17425255.2010.496251](https://doi.org/10.1517/17425255.2010.496251)
20. Rogers K, Hauser C, Yuhas A, Haberman M. Trump's Suggestion That Disinfectants Could Be Used to Treat Coronavirus Prompts Aggressive Pushback. *The New York Times* [Internet]. 2020. [acesso em 2020 mai. 15]. Disponível em: <https://www.nytimes.com/2020/04/24/us/politics/trump-inject-disinfectant-bleach-coronavirus.html>
21. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M 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;3(4):e208857. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.8857](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857)
22. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2411-2418. doi: [10.1056/NEJMoa2012410](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410)
23. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with covid-19 in new york state. *JAMA.* 2020;323(24):2493-2502. doi: [10.1001/jama.2020.8630](https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630)
24. 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;369. doi: [10.1136/bmj.m1849](https://doi.org/10.1136/bmj.m1849)
25. Murakawa F. Bolsonaro 'exige' que ministro da Saúde recomende a cloroquina. *Valor Econômico* [Internet]. 2020 [acesso em 2020 mai. 15]. Disponível em: <https://valor.globo.com/politica/noticia/2020/05/14/bolsonaro-exige-que-ministro-da-sade-recomende-a-cloroquina.ghtml>
26. Jardim L. Teich pede demissão. *O Globo.* [Internet]. 2020. [acesso em 2020 mai. 15]. Disponível em: <https://blogs.oglobo.globo.com/lauro-jardim/post/teich-pede-demissao.html>
27. Glasziou PP, Sanders S, Hoffmann T. Waste in covid-19 research. *BMJ.* 2020; 369:1847. doi: [10.1136/bmj.m1847](https://doi.org/10.1136/bmj.m1847)