

Atuais evidências sobre o uso de cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes com infecção por SARS-CoV-2: uma revisão narrativa

Current evidence on the use of chloroquine and hydroxychloroquine in patients with SARS-CoV-2 infection: a narrative review

DOI: <https://doi.org/10.47224/revistamaster.v6i12.185>

*Leonardo Rosa Queiroz
Marcelo Cardoso Assis
Marcio Aurélio da Silva
Graziella Cristina Dutra Ferreira
Janayna Giulia Soares dos Reis
Isadora Zupelli Rodrigues
Gustavo Louza Garcia
Amanda Figueiredo Reges
Helene Ribeiro
Nathalia Teixeira Sousa e Braganti
marcio.aurelio@imepac.edu.br*

Resumo

A pandemia da COVID 19 foi declarada em março de 2020 e embora não exista nenhum medicamento específico para tratar a doença, a cloroquina (CQ) e a hidroxicloroquina (HCQ) estão sendo clinicamente testadas após resultados positivos in vitro. Na busca de fármacos que possam auxiliar no combate a pandemia vários países lançaram diretrizes regulamentando o uso da CQ e HCQ. Este estudo tem por objetivo fazer uma revisão da literatura e identificar as evidências científicas publicadas até o presente momento sobre o uso da CQ e da HCQ no tratamento de pacientes acometidos pelo coronavírus. Os resultados encontrados apontam que apesar de uma euforia inicial com resultados positivos dos efeitos do medicamento tem-se uma tendência em que os ensaios clínicos mais atuais não recomendam o uso desses fármacos que não seja em caráter experimental devido a divergências nos resultados encontrados. São necessárias mais evidências, a partir de ensaios clínicos randomizados, para confirmar ou refutar o uso da CQ e da HCQ.

Palavras-chave: COVID-19, cloroquina, hidroxicloroquina.

Abstract

The COVID 19 pandemic was declared in March 2020 and although there is no specific drug to treat the disease, chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ) are being clinically tested after positive in vitro results. In the search for drugs that can help fight the outbreak, several countries have launched guidelines regulating the use of CQ and HCQ. This study aims to review the literature and identify the scientific evidence published to date on the use of CQ and HCQ in the treatment of patients affected by the coronavirus. The results found indicate that despite an initial euphoria with positive results from the effects of the drug, there is a tendency in which the most current clinical trials do not recommend the use of these drugs other than on an experimental basis due to divergences in the results found. More evidence is needed, from randomized clinical trials, to confirm or refute the use of CQ and HCQ.

Keywords: COVID-19, chloroquine, hydroxychloroquine.

1 INTRODUÇÃO

O primeiro caso da COVID-19 ocorreu em Wuhan, na China. Seu agente etiológico, o novo coronavírus (SARS-CoV-2), alastrou-se rapidamente e em março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou esta doença como pandêmica. Embora nenhum medicamento tenha sido aprovado para o seu tratamento vários fármacos estão sendo testados, entre eles o difosfato de cloroquina (CQ) e seu derivado o sulfato hidroxiclороquina (HCQ) (SINGH et al., 2020).

A HCQ é mais frequentemente usada em doenças inflamatórias crônicas, incluindo lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide. Recentemente, em um movimento de reposicionamento de drogas já conhecidas, foi testado e demonstrado que a CQ e a HCQ inibem o SARS-CoV-2 in vitro. Os mecanismos subjacentes são: aumento do pH intracelular, bloqueio de enzimas necessárias para o vírus fazer a fusão com a célula; efeito imunomodulante que podem neutralizar a tempestade de citocinas pró-inflamatórias em pacientes críticos com COVID-19 (ZHONG et al., 2020).

Em relação aos testes em humanos os primeiros estudos concluídos são divergentes, porém estudos pré-clínicos e clínicos estão em andamento e, novas informações serão adicionadas à literatura existente. Atualmente, 230 estudos clínicos sobre HCQ no COVID-19 foram registrados no ClinicalTrials.gov. (DAS et al., 2020).

Diante das hipóteses levantadas a partir de estudos in vitro, pelas divergências entre estudos clínicos e pelas implicações da pandemia no sistema de saúde, o estudo sobre a CQ e HCQ no tratamento da COVID 19 torna-se relevante, pois esses fármacos estão sendo amplamente utilizados a partir de regulamentações ou off-label. Sendo assim, o conhecimento acerca de sua segurança e possível eficácia contra a COVID-19 podem orientar novas práticas, reduzir o agravamento da doença e contribuir com indivíduos que não desenvolverem imunidade contra o vírus.

Esta proposta trata-se de um artigo de revisão narrativa da literatura, a qual apresenta como finalidade descrever e discutir o conhecimento científico já produzido acerca das evidências sobre o uso da cloroquina e hidroxiclороquina em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 e analisar qualitativamente o material pesquisado. A base eletrônica pesquisada foi a PubMed. Para procurar os artigos foram utilizados os descritores Cloroquine e COVID-19, sendo realizado um levantamento bibliográfico de artigos dos últimos 12 meses (entre 08 de junho de 2019 a 08 de junho de 2020). Foram ;.13 artigos provenientes desta combinação. Os critérios de inclusão foram: análises focadas principalmente no uso de CQ e HCQ e que sua utilização fosse exclusivamente no tratamento da COVID-19, resultando em uma seleção de 5 artigos, utilizados nesta pesquisa.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A CQ e HCQ são fármacos da classe das aminoquinolonas, sendo suas estruturas e mecanismos de ação praticamente os mesmos. De acordo com Shah et al (2020) a dose diária máxima de CQ é de 500 mg enquanto o HCQ pode ser administrado com uma dose diária mais alta de 1200 mg, o que equivale a 750 mg de CQ. A

HCQ, em doses mais altas, pode ter uma atividade antiviral mais potente em comparação com a do CQ. Outra característica é que o mecanismo de ação do medicamento pode alterar de acordo com o patógeno, na COVID-19 a alcalinidade de ambos pode alterar o pH de organelas intracelulares ácidas, incluindo endossomos e lisossomos, ao elevar o PH endossômico o vírus não consegue adentrar a célula ocorrendo o bloqueio da infecção.

Estudos experimentais anteriores também demonstraram que a cloroquina tem efeitos anti-SARS-CoV-1 potentes *in vitro*, atribuíveis principalmente a um déficit nos receptores de glicosilação na superfície celular do vírus, de modo que não pode se ligar à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) expresso no pulmão, coração, rim e intestino. Como o SARS-CoV-2 utiliza o receptor de superfície semelhante ACE2 acredita-se que a cloroquina também possa interferir na glicosilação do receptor ACE2, impedindo assim a ligação do SARS-CoV-2 às células alvo. Além disso, a cloroquina tem efeitos imunomoduladores, suprimindo a produção / liberação do fator de necrose tumoral e da interleucina 6, que medeia as complicações inflamatórias de várias doenças virais (SINGH et al., 2020).

Os achados dos estudos em laboratório encorajaram o primeiro ensaio clínico com humanos, foi um estudo chinês realizado por Gao et al (2020) com a contribuição de dez hospitais chineses obteve o resultado de 100 pacientes com COVID-19 que demonstrou que a CQ foi superior ao tratamento controle ao inibir a exacerbação da pneumonia, incluindo melhora nos achados de imagens e promoção de soroconversão negativa para vírus com redução do tempo da doença.

Outro estudo que teve impacto na literatura é o de Gautret et al (2020) que relataram que a HCQ isolada ou combinada com azitromicina obteve melhor capacidade de erradicação da SARS-CoV-2. No sexto dia após o tratamento, 100% dos pacientes tratados com a combinação de HCQ e azitromicina foram curados virologicamente em comparação com 57,1% nos pacientes tratados apenas com HCQ e 12,5% no grupo controle. Estudos como estes levaram diversos países como a China, Holanda, Bélgica, França, Canada, EUA entre outros a criarem protocolos e diretrizes indicando o uso da CQ ou HCQ desde os casos leves até os mais graves (DAS et al., 2020).

No Brasil, a HCQ é indicada em todos os graus da doença (sinais e sintomas leves, moderados e grave) enquanto a CQ é recomendada em casos leves e moderados desde que utilizadas entre o primeiro e quinto dia do aparecimento dos sintomas. As doses são distribuídas em cinco dias: HCQ no primeiro dia 400 mg de 12/12h e do segundo ao quinto dia dose única de 400mg; CQ no primeiro dia 500 mg de 12/12h e do segundo ao quinto dose única 500mg (MINISTERIO DA SAÚDE, 2020).

Bolware et al (2020), observou, em um estudo duplo-cego, com 821 indivíduos, com exposição ocupacional ou doméstica à SARS-CoV-2, que a HCQ administrada em quatro dias não reduziu a taxa de COVID-19 confirmado por PCR ou sintomas consistentes com COVID-19 durante os 14 dias subsequentes em comparação com o placebo. Ainda são relatados na literatura resultados pouco significativos que sugerem a descontinuação do tratamento com CQ e HCQ. Recentemente a FDA recomendou a revogação do uso emergencial destes medicamentos nos EUA, utilizando, para tanto, ensaios clínicos.

Acrescente-se às incertezas da prescrição destes fármacos em propiciar melhora clínica nos pacientes com COVID-19, o risco de os pacientes apresentarem alterações cardiovasculares como aumentos do intervalo QT, o que aumenta o risco de morte súbita induzida por essas drogas com ou sem associação com azitromicina em paciente com COVID-19 (LIU et al., 2020). Além dos efeitos adversos como prolongamento do intervalo QT, foram ainda relatadas complicações dermatológicas e alterações na visão.

3 DISCUSSÃO

Dos artigos selecionados, Singh a et al (2020) e Chowdhury et al (2020) relataram possível eficácia da CQ e HCQ, no entanto o primeiro produziu outra revisão (Singh b et al., 2020) não encontrando benefícios no uso do fármaco e o segundo autor não recomenda seu uso que não seja em caráter experimental. As demais revisões não encontraram diferenças em relação à depuração viral, melhora nos sintomas ou redução da mortalidade. Os artigos selecionados nesta revisão narrativa encontram-se compilados e sistematizados neste quadro:

Quadro 1- Apresentação dos artigos da revisão narrativa.

Autor/ano	Objetivos	Resultados/conclusão	Amostra
Singh a et al. 2020	Revisar a literatura existente e os sites relevantes sobre esses medicamentos e o COVID-19.	Melhora significativa. Uso clínico experimental.	Gao et al. (n=100), Gautret et al. (n=36)
Singh b et al. 2020	Estudar a eficácia do HCQ em comparação com o controle em indivíduos com COVID-19 em - a. depuração viral) e, b. morte por qualquer causa.	Não mostrou benefício na depuração viral e aumento na morte.	Chen et al. (n=62), Jun et al. (n=30), Tang et al. (n=150), Gautret et al. (n=36), Barbosa et al. (n=63), Magagnoli et al. (n=68), Molina et al. (n=11), Millions et al. (n=1061), Gautret et al. (n=80), Mahevas et al. (n=60).
Das et al. 2020	Revisar sistematicamente o papel terapêutico do HCQ no COVID-19 a partir da literatura disponível.	Resultados de segurança e eficiência não são satisfatórios.	Chen et al. (n=62), Tang et al. (n=150), Gautret et al. (n=36), Magagnoli et al. (n=68), Molina et al. (n=11), Millions et al. (n=1061), Gautret et al. (n=80), Mahevas et al. (n=60), Mercurio et al. (n= 90), Geleris et al. (n=1376), Chen et al. (n=30), Ramireddy et al. (n=98).
Chowdhury et al. 2020	Revisar a literatura atualmente disponível sobre o uso clínico de CQ e HCQ como tratamento em pacientes com COVID - 19.	5 estudos favoráveis e 2 sem alterações. Adiar uso rotineiro.	Chen et al. (n=62), Tang et al. (n=150), Huang et al. (n=22), Chen et al. (n=30), Gautret et al. (n=42), Gautret et al. (n=80), Gao et al. (n=100).
Patel et al. 2020	Descobrir tendências precoces de mortalidade em pacientes com COVID-19 tratados com hidroxicloroquina, com base na literatura publicada.	Não melhorou mortalidade. Sugere evitar uso do fármaco.	Gautret et al. (n=36), Geleris et al (n=1376), Magagnoli et al. (n=368), Rosenberg et al. (n=1468), Mahevas et al. (n=181), Yu et al. (n=568).

Fonte: os autores (2020)

Singh et al. (2020) fizeram a primeira revisão sistemática realizada dentre os artigos selecionados, como foi realizada apenas dez dias após a declaração da pandemia por parte da OMS, existiam apenas dois ensaios

clínicos concluídos que foram analisados, encontrando resultados altamente significativos para HCQ isolada ou associada a azitromicina.

Já em seu segundo trabalho Singh et al. (2020) analisaram os resultados de 10 estudos disponíveis que estudaram a eficácia e segurança do HCQ em pacientes com COVID-19, e não encontraram benefício da HCQ e constataram um aumento de duas vezes na morte em comparação com o braço controle. No entanto, segundo o autor, isso poderia ter sido distorcido por um único estudo maior que mostrou um dano significativo com o HCQ. Assim, o pretense benefício do HCQ na COVID-19 inicial ou leve, como observado em sua primeira revisão não pode ser totalmente descartado, mas possivelmente possa ser prejudicial na COVID-19 moderada a grave.

Das et al (2020), procurando encontrar o papel terapêutico da HCQ, analisou uma amostra de 3543 pacientes referentes a doze estudos. Nesta revisão sistemática, descobriram que os resultados de eficácia e segurança da HCQ na COVID-19 não são satisfatórios. Entretanto, acreditam que o potencial da HCQ como agente quimioprolático contra o COVID-19 precisa ser explorado.

Ainda sobre a eficácia da CQ e HCQ, Chowdhury et al (2020) identificou sete ensaios clínicos concluídos avaliando a eficácia da CQ e HCQ como terapia para COVID - 19. Os resultados dos ensaios mostraram que a CQ ou HCQ são eficazes em comparação com os cuidados de suporte e com o lopinavir / ritonavir no tratamento de COVID - 19. Entretanto, ressaltam que todos os estudos analisados apresentaram risco significativo de viés e apresentaram falhas metodológicas significativas.

O estudo de Patel et al. (2020) demonstrou a partir de um resumo meta-analítico de seis estudos observacionais, que o uso de HCQ não reduziu a mortalidade em pacientes com COVID-19. A análise de sensibilidade de estudos baseados em dados demográficos, status de gravidade e acompanhamento de menor duração não mostram benefício com o uso da HCQ. Estudos de seguimento mais prolongado, maiores que quatorze dias, demonstram tendências de maior mortalidade no braço da HCQ. Eles enfatizam a necessidade de monitoramento ativo dos dados de mortalidade e da relação risco-benefício dos estudos randomizados em andamento com HCQ em pacientes com COVID-19.

Dentro dos cinco estudos sobre tratamento da Covid-19 com CQ e HCQ foram revisados ao todo vinte ensaios clínicos diferentes sendo o mais citado o de Gautret et al (2020). Este estudo, segundo Singh et al. (2020) tem sido amplamente criticado devido ao desenho inadequado, conclusões não confiáveis e nenhum desfecho clínico.

A maioria dos ensaios clínicos realizaram-se com um desenho observacional prospectivo ou retrospectivo exceto 4 estudos controlados randomizados ou não. Os ensaios clínicos randomizados tiveram principalmente vieses de seleção, desempenho e detecção, enquanto os estudos observacionais tiveram predominantemente comparabilidade, exposição e viés de resultado.

Dos vinte estudos analisados, nove (Gao et al., Gautret a e b et al., Chen a e b et al., Jun et al., Millions et al., Huang et al., Yu et al.) encontraram resultados significativos para o tratamento da COVID-19 com HCQ e CQ isoladas ou combinadas com azitromicina e outros medicamentos. A dose diária dividida de HCQ estudada no COVID-19 foi entre 400 mg e 1200 mg por 5 a 10 dias e foi utilizada desde os casos com sintomas leves até os mais graves de COVID-19 (DAS et al., 2020).

Devido à divergência de resultados dos ensaios clínicos e suas limitações metodológicas, os trabalhos analisados concordam que são necessárias mais evidências para confirmar ou refutar o uso da CQ e HCQ. Chowdhury et al. (2020) pontua que atualmente, existem vários ensaios clínicos randomizados em andamento com um design de estudo mais rigoroso e um número maior de participantes. Em uma busca na plataforma ClinicalTrials.gov., foram encontrados 230 registros de pesquisas em diversas fases de andamento.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O papel da cloroquina e hidroxicloroquina no combate à infecção pelo SARS-COV-2 é ainda incerto. Apesar da meia vida desses medicamentos ser longa, um pequeno número de eventos recém-observados pode mudar consideravelmente as estimativas de risco e, portanto, as análises de risco-benefício. A partir de uma revisão bibliográfica acerca do assunto, conclui-se que existe uma opinião mista sobre o uso profilático de CQ e HCQ em diversos países.

Não obstante, as evidências não são suficientes para sustentar a recomendação do uso dessas drogas no tratamento da COVID 19. Há de se considerar que o entusiasmo dos primeiros resultados positivos em testes in vitro levaram a esperanças que o feito fosse repetido in vivo – mas não foram estes os resultados obtidos.

Recomenda-se realizar um estudo multicêntrico bem coordenado, randomizado e duplo-cego, com protocolos de gerenciamento semelhantes em todos os países, para que seja alcançado um resultado melhor e mais decisivo. Assim, espera-se que, com novos estudos pré-clínicos e clínicos sendo realizados com essas drogas, novas informações sejam adicionadas à literatura, até mesmo acerca de outros possíveis medicamentos potencialmente mais eficazes contra a COVID 19.

5 REFERÊNCIAS

BOULWARE, David et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. **New England Journal of Medicine**, 2020.

CHOWDHURY, Sadakat et al. A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19. **Academic Emergency Medicine**, v. 27, p. 493-504, 2020.

DAS, Saibal et al. An Updated Systematic Review of the Therapeutic Role of Hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). **Clinical Drug Investigation**, p. 1–11, 2020.

GAO, Jianjun et al. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. **BioScience Trends**, v.14, n.1, p. 72-73, 2020.

JANKELSON, Lior et al. QT prolongation, torsades de pointes and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. **Heart Rhythm**, 2020.

LIU, Wei et al. Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: A systematic review and meta-analysis. **CMAJ**, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19**. Disponível em

<<https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/20/orientacoes-manuseio-medicamentoso-covid19.pdf>>.
Acesso em: 29 jun. 2020.

PATEL, Tejas et al. Does Adding of Hydroxychloroquine to the Standard Care Provide any Benefit in Reducing the Mortality among COVID-19 Patients?: a Systematic Review. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, 2020.

REN, Lu et al. Assessment of Hydroxychloroquine and Chloroquine Safety Profiles – A Systematic Review and Meta-Analysis. **medRxiv**, 2020.

SHAH, Sanket et al. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease-19 (COVID-19). **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 23, n. 5, p. 613-619, 2020.

SINGH, Awadhesh Kumar et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v.14, n.3, p. 241-246, 2020.

ZHONG, Han et al. Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19-lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis. **Pharmacological research**, v.157, p. 104872, 2020.