

USO DA CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA PARA ESQUEMA TERAPÊUTICO NOS CASOS DA COVID-19

❖ Cloroquina

1) **Quais as evidências científicas que sugerem a cloroquina para uso contra a COVID-19?**

O artigo “*Cortegiani, Andrea et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. Journal of Critical Care, 2020.*” traz uma revisão sobre alguns aspectos encontrados na literatura sobre o uso da cloroquina no tratamento da COVID-19.

- possível mecanismo de ação da cloroquina trazido pelos autores destaca várias atividades da mesma, uma das quais é a alcalinização do fagolisossomo, que dificulta as etapas de replicação viral dependentes de pH baixo, incluindo a fusão e o revestimento.

Esta revisão utilizou 7 fontes de pesquisa, resultando em 234 artigos iniciais e 8 artigos finais segundo os critérios adotados. Porém, apenas 6 deles foram considerados de relevância pelos autores. Abaixo, são apresentados os principais aspectos de cada artigo analisado:

- Artigo 1: *research letter* – China – *in vitro* – eficiente redução da replicação viral com baixa citotoxicidade.

- Artigo 2: narrativa dos chineses afirmando ser eficiente para >100 pacientes. Entretanto, essa narrativa não mostra as evidências de cura, e as conclusões são passíveis de extração uma vez que a narrativa está em chinês.

- Artigo 3: Editorial escrito por pesquisadores Franceses, relato de um trabalho realizado em 2005, *in vitro*, com eficiente redução da replicação viral com baixa citotoxicidade.

- Artigo 4: Consenso lançado na China, eles afirmam que o tratamento é baseado em dados *in vitro* e testaram (*in vivo* – humanos) cloroquina 500mg/2x/dia.

- Artigo 5: Centro Holandês de Controle de Doenças, Site de recomendação. 600 mg de cloroquina (6 comprimidos A-CQ 100 mg), seguido de 300 mg após 12 h no dia 1, depois 300 mg × 2 / dado por via oral nos dias 2 a 5 dias.

- Artigo 6: Recomendação Italiana de Infectologia e doença tropical. 500 mg × 2 / dado ou hidroxicloroquina 200 mg.

- 23 estudos clínicos (*in vivo* – humanos) na China e em andamento com Hidroxicloroquina e Cloroquina: doses variando de 150mg a 1g, e posologia 2 dias, 12 dias e 14 dias.

Grupo de Estudo de Evidências Científicas em COVID-19 – UEM

Composto por Profissionais da Universidade Estadual de Maringá e Outras Instituições de Ensino do Estado do Paraná

Conclusão da revisão: Há justificativa, evidência pré-clínica (*in vivo*) da eficácia e evidência de segurança do uso clínico de longa data para outras indicações, justificando a pesquisa clínica sobre a cloroquina em pacientes com COVID-19.

Outro estudo científico “*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 Mar 16;14(1):72-73*”

- demonstrou que em mais de 100 pacientes o fosfato de cloroquina é superior ao tratamento controle em inibir a exacerbação da pneumonia, melhora nos resultados das imagens do pulmão, promover a conversão vírus-negativo e encurtar o curso da doença. Reações adversas não foram notados.

2) Quais são os esquemas terapêuticos da cloroquina relatados nos artigos/informes?

Além dos esquemas terapêuticos já citados (artigo de revisão Cortegiani, Andrea et al. 2020), o artigo “*Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020;14(1):58-60.*”

→ traz o uso do fosfato de cloroquina oralmente em doses de 500 mg (300 mg para cloroquina) para adultos, 2 vezes por dia.

*Atenção deve ser dada para a diferença da cloroquina e do fosfato de cloroquina quanto a dosagem.

❖ Hidroxicloroquina

3) Quais as evidências científicas que sugerem a hidroxicloroquina para uso na COVID-19?

A partir de 23 de fevereiro de 2020, sete registros de ensaios clínicos foram encontrados no Registro de Ensaios Clínicos Chinês (<http://www.chictr.org.cn>) para uso da hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento da COVID-19. Se a HCQ é tão eficaz como o CQ no tratamento da infecção pelo SRA-CoV-2, **ainda não existe evidência experimental** (Liu et al., 2020). Um pequeno estudo relatou que a hidroxicloroquina sozinha ou em combinação com azitromicina reduziu a detecção do RNA SRA-CoV-2 em amostras do trato respiratório superior em comparação com um grupo de controle não-aleatório, mas não avaliou o benefício clínico (Gautret et al., 2020). Porém, estudos já demonstraram atividade *in vitro* da HCQ em SARS-CoV-2. (Liu et al., 2020; Yao et al., 2020).

Grupo de Estudo de Evidências Científicas em COVID-19 – UEM

Composto por Profissionais da Universidade Estadual de Maringá e Outras Instituições de Ensino do Estado do Paraná

O estudo científico Zhou, D., Dai, S. M., & Tong, Q. (2020). *COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. Journal of Antimicrobial Chemotherapy.*”

→ propõe que a Hidroxicloroquina (HCQ) possa servir como uma melhor abordagem terapêutica que a cloroquina para o tratamento da infecção por SARS-CoV-2.

- Liu J, et al. *Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discov.* 2020 Mar 18;6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0. eCollection 2020.
- Yao X, 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). Clin Infect Dis.* 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print]
- Gautret P, et al. *Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents. In Press.*

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html#r7>

4) Quais são os esquemas terapêuticos da hidroxicloroquina relatados nos artigos/informes?

Atualmente, não existem dados disponíveis de ensaios clínicos randomizados para informar orientações clínicas sobre o uso, dosagem ou duração da hidroxicloroquina para profilaxia ou tratamento da infecção por SARS-CoV-2. Embora a dosagem e a duração ideais da hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19 sejam desconhecidas, o CDC observou que alguns médicos norte-americanos relataram diferentes doses de hidroxicloroquina, como 400 mg (duas vezes ao dia) no dia 1 e depois diariamente por 5 dias; 400 mg (duas vezes ao dia) no dia 1, depois 200 mg (duas vezes ao dia) por 4 dias; Duas vezes ao dia de 600 mg no dia 1 e 400 mg por dia nos dias 2 a 5 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>).

A dose máxima tolerável para HCQ é de 1200 mg, que tem um efeito antiviral equivalente a 750 mg CQ (para a qual a dose máxima tolerável é de 500 mg) . Isso indica que o HCQ pode ser administrado em uma dosagem mais alta e, portanto, pode alcançar um efeito antiviral mais poderoso.

Zhou, D., Dai, S. M., & Tong, Q. (2020). *COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. Journal of Antimicrobial Chemotherapy.*

❖ Cloroquina/Hidroxicloroquina

5) Já existem pesquisas clínicas em andamento para testes desses fármacos?

Atualmente, a hidroxicloroquina está sob investigação em ensaios clínicos para profilaxia pré-exposição ou pós-exposição da infecção por SARS-CoV-2 e tratamento de pacientes com COVID-19 leve, moderado e grave. Nos **Estados Unidos**, vários ensaios clínicos de hidroxicloroquina para profilaxia ou tratamento da infecção por SARS-CoV-2 estão planejados ou serão incluídos em breve (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>).

23 estudos na China e em andamento com Hidroxicloroquina e Cloroquina: doses variando de 150mg a 1g, e posologia 2 dias, 12 dias e 14 dias. (*A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. Andrea Cortegiani, Giulia Ingolia, Mariachiara Ippolito, Antonino Giarratano, Sharon Einav. Article in press.*)

Brasil: Avaliação da eficácia da hidroxicloroquina, azitromicina e corticoides em pacientes com a COVID-19: **Coalizão COVID Brasil**. Este projeto irá avaliar a eficácia da hidroxicloroquina, azitromicina e corticoides em pacientes com a COVID-19. Os resultados, deverão estar disponíveis em 60 a 90 dias.

6) Alguma evidência científica para a escolha da cloroquina ou hidroxicloroquina em mulheres grávidas?

O artigo científico “Zhou, D., Dai, S. M., & Tong, Q. (2020). COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.” relata que a hidroxicloroquina tem um perfil clínico mais seguro e é mais adequado para **mulheres grávidas**.

7) Quais os efeitos colaterais já relatados com o uso de cloroquina (CQ) hidroxicloroquina (HCQ)?

As respostas gastrointestinais, como vômitos e diarreia, são os efeitos adversos mais comuns desses dois medicamentos.

A exposição a longo prazo à CQ pode causar efeitos colaterais graves, como retinopatia, maculopatia e cardiomiopatia.

Pacientes idosos e uso além dos limites de dosagem também estão associados a toxicidades de terapia com CQ.

HCQ tem um nível mais baixo de acúmulo de tecido, o que pode explicar o fato de estar associado a menos eventos adversos que o CQ.

Ingestão de HCQ em altas doses e a longo prazo (acima de 5 anos) provavelmente contribuirá para o desenvolvimento de retinopatia.

“Zhou, D., Dai, S. M., & Tong, Q. (2020). COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.”

Outro documento científico relata algumas preocupações de segurança em relação ao uso de cloroquina e hidroxicloroquina:

Risco de arritmias cardíacas
Risco de danos na retina, especialmente com uso prolongado
Cuidado em pacientes com deficiência de G6PD
Cuidado em diabéticos
Interações medicamentosas significativas

“COVID-19 Drug Therapy – Potential Options Tim Smith, PharmD, BCPS; Jennifer Bushek, PharmD; Tony Prosser, PharmD. *Clinical Drug Information | Clinical Solutions*”

Não há ensaios clínicos randomizados que comprovem o benefício claro dessas medicações para o tratamento da COVID-19. Os estudos *in vitro* começam a demonstrar a eficácia no seu emprego e os estudos clínicos (*in vivo*) estão no início em alguns países. Assim, fica sob responsabilidade do médico a prescrição, considerando a gravidade apresentada pelo paciente.

Outro alerta é que o tratamento com cloroquina/hidroxicloroquina não foi ainda totalmente avaliado clinicamente. Dessa forma, mesmo as terapias com melhores resultados nos estudos, não excluiu o uso de procedimentos importantes como uso de outras medicações associadas e o uso de dispositivos médicos como respiradores.

Maringá, 26/03/2020 15:00h