

NOTA TÉCNICA 01 COVID-19

EVIDÊNCIAS ATUAIS SOBRE O USO DE HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA NA COVID-19

Data: 24 de março de 2020

Instituições: NATS-HUJM e CPFT-SES/MT

Autores: Helder Cassio de Oliveira, Amanda Colichio Bini Napoleão, Kelli Carneiro de Freitas Nakata, Luisa Daige Marques de Arruda

INTRODUÇÃO

O coronavírus é uma família de vírus causadores de importantes infecções respiratórias que em geral produzem sintomas leves e moderados. O agente da pandemia atual é uma nova cepa do vírus (SARS-CoV-2) que foi descoberta por um médico chinês ainda no final do ano de 2019 e que tem causado sintomas graves e vítimas fatais¹.

Oficialmente em fevereiro de 2020 a Organização Mundial de Saúde- OMS passou a chamar a doença de “COVID-19”, uma abreviação de Corona Virus Disease + referência ao ano de 2019. Os sintomas do COVID-19 podem aparecer após 2-14 dias de exposição e os principais sintomas são febre, tosse e dificuldade de respirar^{2,3}.

Nos últimos dias tem se ouvido falar de um experimento realizado na França que empregou hidroxiclороquina para o tratamento do COVID-19 e que parece ter resultado positivo na remissão de pacientes infectados com o vírus.

Assim, esta nota busca ser informativa aos profissionais de saúde por reunir evidências científicas recentes sobre o assunto.

METODOLOGIA DE PESQUISA

Para a busca de evidência foi realizada uma pesquisa até no dia 20/03/2020 com atualização em 24/03/2020 nas bases de dados PUBMED, COCHRANE, BVS, TRIP DATABASE e a base secundária UP TO DATE, assim, como pesquisas nos sites da OMS (Organização Mundial de Saúde), CDC (Centers

Parceria:



for Disease Control and Prevention) e FIOCRUZ. Artigos essenciais descrito nas referências bibliográficas dos artigos encontrados nessas bases também foram utilizados.

Utilizou-se os seguintes descritores:

- a) ("Hydroxychloroquine"[Mesh] or Oxychloroquine or Hydroxychloroquine Sulfate)) OR ("Chloroquine"[Mesh] or Chlorochin or Chloroquine Sulphate or Sulfate, Chloroquine or Nivaquine or Arequin)
- b) "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept] OR COVID19 virus or 2019 novel coronavirus or SARS-CoV-2 or SARS2 or 2019-nCoV or coronavirus disease 2019 virus or Wuhan coronavirus

DA TECNOLOGIA

Hidroxiclороquina

A hidroxiclороquina, cujo um dos nomes comerciais mais conhecidos é Reuquinol, é um dos derivados das 4-aminoquinolonas, que possui ação antimalárica e ação antirreumática lenta; assim como como a cloroquina, é rapidamente absorvida após administração oral e distribui-se amplamente pelo organismo, sendo acumulada nas hemácias e em alguns órgãos como os olhos, rins, fígado e pulmões, onde pode se armazenar por tempo prolongado. Possui metabolismo hepático com produção de metabólitos ativos e excreção principal por via renal. Sua meia-vida de eliminação terminal é de aproximadamente 50 dias (sangue total) ou 32 dias (plasma). A hidroxiclороquina atravessa a barreira placentária e possivelmente passa ao leite materno⁴.

Indicações: É registrado no Brasil, apenas para o tratamento afecções reumáticas e dermatológicas; artrite reumatoide; artrite reumatoide juvenil ; lúpus eritematosos sistêmicos; lúpus eritematosos discoides; condições dermatológicas provocadas ou agravadas pela luz solar e malária ⁴.

Mecanismo de ação: Possui diversos mecanismo de ação como interação com grupos sulfidríla, interferência com a atividade enzimática, ligação ao DNA, estabilização das membranas lisossômicas, elevação do pH nas vesículas ácidas intracelulares e inibição da formação de prostaglandinas e da quimiotaxia das células polimorfonucleares⁴.

Parceria:

Reações adversas principais: Retinopatia (incidência de 1% a 10%), degeneração macular, hipoglicemia, prolongamento do intervalo QT que pode causar arritmias e morte súbita, toxicidade cardíaca que pode ocasionar a insuficiência cardíaca, muitas vezes fatal, hemólise (em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato) e leucopenia⁴.

EVIDÊNCIAS

Foram selecionados 05 artigos para leitura completa e 03 notas técnicas, os quais serão descritos resumidamente, por ordem cronológica decrescente de publicação, no texto abaixo. Não foram incluídas revisões de bibliografia, opiniões de especialista e nem consensos.

- 1) **Publicação 18/03/2020:** Liu, et al, 2020. *Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro*⁵.

Trata-se de um Estudo *In vitro* que avaliou o efeito antiviral e citotoxicidade da Hidroxicloroquina comparada a cloroquina em células VERO (Células originária de rim de macaco *Cercopithecus aethiops*) infectadas por SARS-CoV-2.

Os resultados da pesquisa demonstram que não houve diferença estatística de citotoxicidade entre os dois fármacos avaliados, nas células VERO. Quanto a atividade antiviral concluiu-se que ambas medicações tiveram efeitos significativos na diminuição da carga viral, em diferentes concentrações do vírus; entretanto, quando comparados entre si não houve diferença entre eles.

Avaliação crítica do NATS-HUJM

Embora o estudo Liu, et al (2020) tenha apontado para a existência de atividade antiviral com hidroxicloroquina e cloroquina; sendo tal efeito equivalente entre os dois fármacos deve-se sopesar que foram resultados *in vitro* e não devem ser extrapolados para condições *in vivo*.

Parceria:

2) **Publicação 17/03/2020:** Gautret et al, 2020. *Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial*⁶.

Esse estudo é um ensaio clínico com o objetivo de avaliar o efeito da hidroxicloroquina em pacientes infectados com SARS-CoV-2, cujo resultados parciais com base em dados virológicos, foram publicados no International Journal of Antimicrobial Agent.

Foram incluídos no estudo 36 pacientes (20 no grupo intervenção e 16 no grupo controle) com idade > 12 anos; com SARS-CoV-2 documentado por PCR (reação em cadeia da polimerase) em amostra nasofaríngea na admissão, independentemente do seu estado clínico. Clinicamente os pacientes foram agrupados em três categorias: (a) infecção assintomática do trato respiratório superior (ITRI); (b) quando se apresenta com rinite, faringite ou febre baixa isolada e mialgia, (c) infecções do trato respiratório inferior (ITRI) ao apresentar sintomas de pneumonia ou bronquite. Após as perdas, restaram 20 pacientes tratados com hidroxicloroquina 200 mg 3 vezes ao dia e 16 pacientes controle.

Os resultados apresentados pelos autores demonstram que após 6 dias, 70% dos pacientes tratados com hidroxicloroquina foram curados virologicamente comparando com 12,5% no grupo controle ($p = 0,001$), e quando esse fármaco foi dado em combinação com a azitromicina 500 mg no primeiro dia seguido de 250 mg diária nos próximos quatro dias, 100% dos pacientes foram curados.

Assim conclui-se que a hidroxicloroquina é eficaz na remoção do transporte viral nasofaríngeo de SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19, na maioria dos pacientes e os resultados melhoram com a adição de azitromicina.

Os pesquisadores recomendam o uso das intervenções nos seguintes termos: *“Recomenda-se 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. Trabalhos adicionais também são necessários para determinar se esses compostos podem ser úteis como quimioprofilaxia para impedir a transmissão do vírus, especialmente para profissionais de saúde”*.

Avaliação crítica do NATS-HUJM

O estudo tem um “n” amostral pequeno, não foi randomizado e teve perda de seguimento superior a 10%. Também não foram estudados nenhum desfecho clínico, apenas desfechos intermediários relacionados a carga viral. Embora tenha sido um estudo não cego; os desfechos avaliados sofrem pouca influência do cegamento. Muito embora a qualidade da evidência não seja alta, o estudo traz resultados promissores e abre caminho para estudos futuros. Ademais a importância dos resultados se dá pelo contexto atual de pandemia onde muitas pessoas são afetadas e várias mortes registradas sem tratamento ou cura. Neste momento esta é a melhor evidência disponível.

- 3) **Publicação 09/03/2020:** Yao et al, 2020. *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)*⁷.

Trata-se de um estudo *In vitro* que investigou a atividade antiviral e profilática da hidroxiclороquina e cloroquina em células Vero (Células originária de rim de macaco *Cercopithecus aethiops*) infectadas com SARS-CoV-2. Para a atividade profilática ambos fármacos foram adicionados 02 horas antes das células serem infectadas pelo vírus SARS-Cov-2, já para a atividade antiviral as células infectadas foram tratadas com cloroquina ou hidroxiclороquina em várias concentrações e em ambas as situações foram avaliadas por 24 ou 48 horas.

Esse estudo concluiu que a atividade profilática da hidroxiclороquina foi superior a cloroquina, ficando mais evidente nas primeiras 24 horas. Já os resultados da atividade antiviral foram semelhantes para os dois fármacos.

Também foi recomendado para tratar a infecção por SARS-COV-2 o regime posológico, baseados em modelos farmacocinéticos, de Sulfato de hidroxiclороquina 400 mg administrado duas vezes ao dia, seguido de 200 mg duas vezes ao dia por mais 4 dias

Avaliação crítica do NATS-HUJM

Apesar do estudo ser promissor, deve se atentar que os efeitos *In vitro* nem sempre se reproduzem no sistema *In vivo*.

- 4) **Publicação 05/03/2020:** Cortegiani et al, 2020. *A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19*⁸.

Esta revisão sistemática teve como objetivo resumir as evidências sobre a cloroquina para o tratamento de COVID-19 que buscou artigos até 01/03/2020. Foram incluídos 06 artigos (01 carta narrativa, 01 estudo *in vitro*, 01 editorial, 02 trabalho de consenso de especialistas, 02 documentos de diretrizes nacionais) e 23 ensaios clínicos em andamento na China.

Os autores concluíram “*Há justificativa de evidência pré-clínica da eficácia e segurança do uso clínico prolongado para outras indicações para justificar a pesquisa clínica sobre cloroquina em pacientes com COVID-19. No entanto, o uso clínico deve aderir à estrutura de Monitoramento de Emergência de Intervenções Não Registradas (MEURI) ou ser eticamente aprovado como um estudo, conforme declarado pela Organização Mundial da Saúde. Dados de segurança e dados de ensaios clínicos de alta qualidade são urgentemente necessários*”.

Avaliação crítica do NATS-HUJM

O estudo reúne diferentes desenhos de estudos epidemiológicos por meio de metodologia de revisão narrativa. Juntos os estudos incluídos na revisão não são “capazes” de recomendar com veemência o uso de cloroquina para o combate ao novo coronavírus. Entretanto suas conclusões são cautelosas e estão em consonância com o tipo de estudo realizado

- 5) **Publicação 04/02/2020:** Wang et al, 2020. *Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro*⁹.

Parceria:

Trata-se de um estudo *In vitro* que avaliou a citotoxicidade e eficácia antiviral por meio do rendimento de vírus e diminuição de taxas de infecção, de cinco medicamentos aprovados pelo Food Drugs Administration- FDA (ribavirina, penciclovir, nitazoxanida, nafamostat, cloroquina, remdesivir e favipiravir). Foram utilizadas células Vero E6 infectadas com nCoV-2019BetaCoV / Wuhan / WIV04 / 2019.

A principal conclusão dos autores foi que o remdesivir e a cloroquina bloquearam a infecção por vírus em baixa concentração mostrou alto índice de seletividade, portanto, altamente eficazes no controle da infecção por 2019-nCoV *in vitro*.

Avaliação crítica do NATS-HUJM

Apesar do estudo ser promissor, deve-se atentar que os efeitos *In vitro* nem sempre se reproduzem no sistema *In vivo*.

6) **Publicação 19/03/2020:** ANVISA. Nota Técnica sobre Cloroquina e Hidroxicloroquina¹⁰.

Essa nota técnica da ANVISA reforça que, para a inclusão de indicações terapêuticas novas, é necessário conduzir estudos clínicos em uma amostra representativa de seres humanos, demonstrando a segurança e a eficácia para o uso pretendido. Foram incluídos como referência bibliográfica os artigos 01, 02, 04, acima descritos.

Parceria:

Avaliação crítica do NATS-HUJM

Apesar da medicina baseada em evidência ter como premissa a indicação de fármacos cujo o efeito terapêutico e segurança, esteja devidamente comprovada, por meio de ensaio clínicos randomizados de preferência duplo cego.

Deve-se esclarecer alguns pontos a serem discutidos pela comunidade científica e equipes de saúde que estão na linha de frente dessas doenças.

1º Estudos com amostras representativas e conduzidos de acordo com todas as regras previstas, podem demorar muito.

2º Existem diversos estudos de segurança e toxicidade da Hidroxicloroquina demonstrando sua segurança, tanto é verdade, que o mesmo já possui registro no País para diversas doenças.

3º Optar por uma terapia de uso *off label* com resultados promissores *in vitro* e com boa resposta em um pequeno ensaio clínico não randomizado em detrimento da ausência de tratamento e risco de agigantamento da pandemia seria a melhor escolha?

7) **Publicação 20/03/2020:** ANVISA. Nota Técnica sobre Cloroquina e Hidroxicloroquina¹¹.

Após o aumento pela procura dos medicamentos Hidroxicloroquina e cloroquina nas farmácias e drogarias, a Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA) determinou a categorização desses medicamentos como de controle especial, assim, só poderão ser entregues mediante receita branca especial, em duas vias. Médicos que fazem a prescrição de hidroxicloroquina ou cloroquina já devem começar a utilizar este formato. A hidroxicloroquina já estava enquadrada como medicamento sujeito à prescrição médica, no entanto, a venda sem retenção da receita passar a ser um ato irregular pelas farmácias e passa a ser considerada infração grave.

Os pacientes que já fazem uso dos medicamentos poderão continuar utilizando sua receita simples para comprar o produto, durante o prazo de 30 dias. A receita será registrada pelo farmacêutico, que já está obrigado a fazer o controle do medicamento no momento da venda.

8) **Publicação 22/03/2020:** SBI. Nota de esclarecimento 22 de março de 2020 (Uso de hidroxicloroquina para COVID-19)¹².

Parceria:

Essa nota técnica só acrescentar o já descrito acima, porém acrescenta que o uso de Hidroxicloroquina ou cloroquina é considerada uma “terapia de salvamento experimental”, e seu uso deve ser individualizado e avaliado pelo médico prescritor, preferencialmente com a participação de um infectologista, avaliando seus possíveis efeitos colaterais e eventuais benefícios

CONCLUSÃO

Não há evidências robustas para recomendar o uso de hidroxicloroquina como terapia de escolha no combate ao COVID-19. Isso porque até o momento essa droga tem se mostrado promissora apenas em testes *in vitro*. O único ensaio em seres humanos, embora tenha demonstrado um efeito importante em relação a carga viral está em curso e possui algumas limitações. Ademais alertamos que o uso de hidroxicloroquina no Brasil só está liberado para afecções reumáticas e dermatológicas (reumatismo e problemas de pele); artrite reumatoide (inflamação crônica das articulações); artrite reumatoide juvenil (em crianças); lúpus eritematosos sistêmicos (doença multissistêmica); lúpus eritematosos discoides (lúpus eritematodo da pele); condições dermatológicas (problemas de pele) provocadas ou agravadas pela luz solar; malária (doença causada por protozoários) mediante prescrição médica em receita branca especial, em duas vias.

Entretanto, nesse momento de risco de agigantamento da pandemia os resultados parciais apresentados pelo estudo de Gautret et al. (2020) são relevantes para a comunidade científica e da saúde.

REFERÊNCIA

1. Ministério da Saúde (Brasil), O que é coronavírus? (COVID-19). Brasília: Ministério da Saúde; [internet], 2020. [citado em 2020 Mar 21]. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/>
2. Centers for disease control and prevetion (CDC). [internet], 2020. [citado em 2020 Mar 21]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/index.html>
3. Word Health Organization (WHO). Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19) [internet], 2020. [citado em 2020 Mar 21]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>

Parceria:

4. ANVISA. Consultas. [internet], 2020. [citado em 2020 Mar 21]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp
5. Liu, J., Cao, R., Xu, M. et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discov 6, 16 (2020)
6. Gautret et al. (2020) 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 17 March 2020
7. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. 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
8. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020 Mar 10
9. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020 Mar;30(3):269-271.
10. ANVISA. Nota técnica Nota Técnica sobre Cloroquina e Hidroxicloroquina. [internet], 2020 Mar 19. [citado em 2020 Mar 21]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Nota+Te%C2%B4cnica+sobre+Cloroquina+e+Hidroxicloroquina.pdf/659d0105-60cf-4cab-b80a-fa0e29e2e799>
11. ANVISA. Consultas. Hidroxicloroquina e cloroquina viram produtos controlados [internet], 2020 Marc 20. [citado em 2020 Mar 21]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/hidroxicloroquina-vira-produto-controlado/219201?p_p_auth=HE9ErQ8z&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp_p_auth%3DHE9ErQ8z%26p_p_id%3D101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3D118_INSTANCE_KzfwbqagUNdE_column-2%26p_p_col_count%3D2
12. SBI. Sociedade Brasileira de Infectologia. Consultas. Nota de esclarecimento 22 de março de 2020 (Uso de hidroxicloroquina para COVID-19) [internet], 2020 Marc 22. [citado em 2020 Mar 24]. Disponível em: <https://www.infectologia.org.br/ad-min/zcloud/125/2020/03/c9b8d4f743ac65349e051b8638af7ee90d9a41f2f09a84f0ff83fc559fdf8b5f.pdf>

Caso necessite de informações adicionais, contate-nos novamente.



Dr. Helder Cassio de Oliveira
Coordenador do NATS-HUJM

Parceria:

CPFT-MT
Comissão Permanente de Farmácia
e Terapêutica de Mato Grosso

