

A HIDROXICLOROQUINA É EFICAZ E SEGURA NO TRATAMENTO DA COVID-19?

Elaborado por: **Alessandra Lima** (CD, Msc, PhD)

Revisado por: **Luciana Vieira** (PT, Msc, PhD)

28 de maio de 2020

Desde dezembro de 2019, quando foram noticiados os primeiros casos de infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19) na China continental (Wuhan, província de Hubei), pesquisas têm sido conduzidas para testar opções terapêuticas para o tratamento e a prevenção desta doença, assim como prevenção de suas complicações.

Vários agentes farmacológicos estão sendo explorados para o tratamento antiviral do COVID-19. O registro internacional de ensaios clínicos pode ser encontrado no site da OMS e no clinicaltrials.gov. Certos agentes farmacológicos estão sendo utilizados a partir de descrição em séries observacionais ou com base em evidências *in vitro* ou extrapoladas. É importante frisar que não há dados controlados que suportem o uso de qualquer um desses agentes, e sua eficácia para o COVID-19 é desconhecida (McINTOSH, et al. 2020). No Brasil, a atenção voltou-se de forma enfática à cloroquina/hidroxicloroquina, cujo uso *off-label* tem sido observado na prática (PACHECO et al., 2020), e tornou-se alvo de debates políticos e populares.

O Conselho Federal de Medicina (CFM), aponta que “não existem evidências robustas de alta qualidade que possibilitem a indicação de uma terapia farmacológica específica para a COVID-19”. Mas, diante da excepcionalidade da situação declara não ser infração ética a utilização da cloroquina ou hidroxicloroquina, no tratamento da COVID-19, no período da pandemia. Desde que a decisão seja baseada em critério médico e compartilhada com o paciente. É necessário que se obtenha assinatura do Consentimento Livre e Esclarecido, que explique ao paciente ou familiares (quando for o caso) que não existe, até o momento, nenhum estudo que comprove o benefício do uso da droga para o tratamento da COVID 19; bem como os efeitos colaterais possíveis (BRASIL, 2020a).

Em abril de 2020, analisando o protocolo do Hospital da Faculdade de medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP), para o tratamento farmacológico dos casos internados com SARS-COV-2 (figura 01); a equipe técnica do Ministério da Saúde concluiu que:

As referências utilizadas para elaboração da proposta explicam acerca da tempestade inflamatória que ocorre na COVID-19 e sua semelhança à sHLH (síndrome hemofagocítica secundária linfo-histocitose), contudo, a proposta pouco fala sobre o rastreamento e a conduta de tratamento da hiperinflamação.

A hidroxicloroquina e a cloroquina são tratamento promissores, sendo encontrados 25 estudos em andamento no ClinicalTrials.gov, mas é necessária precaução, sobretudo se forem considerados o baixo nível de evidências atualmente disponível e os possíveis eventos adversos do uso dos medicamentos.

Ressalta-se que a bula da cloroquina não indica o uso concomitante da heparina devido a possíveis eventos adversos, como trombocitopenia.

Também foram encontrados estudos envolvendo o tocilizumabe e a imunoglobulina, mas sem resultados conclusivos. (BRASIL, 2020b)



ESTÁGIO	TRATAMENTO PROPOSTO
Estágio I	Repouso e alívio dos sintomas.
Estágio II	Hidroxiclороquina 400 mg ou Cloroquina 250 mg; Heparina sódica.
Estágio III	Hidroxiclороquina 400 mg ou Cloroquina 250 mg; Heparina sódica; Dexametasona; Imunoglobulina G humana; Tocilizumabe.

Figura 01 – Estágios da SARS-COV-2 e os tratamentos propostos pelo Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (BRASIL, 2020b)

No que se refere aos *Guidelines* publicados por diversas organizações de saúde, com objetivo de auxiliar profissionais de saúde na tomada de decisão e atualizados conforme surjam novas evidências científicas; em abril, foi elaborado pelo MS um documento sintetizando as principais recomendações de *guidelines* internacionais para o enfrentamento da COVID-19, quais sejam: *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE – Reino Unido), *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC – Estados Unidos), Organização Mundial de Saúde (OMS), Comissão Nacional da Saúde da China, Agência de Saúde Pública do Canadá, *Infectious Disease Society of America*, *International Global Initiative for Asthma* (GINA), *Guidelines for Critical Care of Seriously Ill Adult Patients with Coronavirus (COVID-19) in the Americas* (BRASIL, 2020c).

Tratando do uso da cloroquina ou hidroxiclороquina, o referido documento cita (BRASIL, 2020c):

- O *Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment* publicado pela Comissão Nacional de Saúde da China que recomenda: “a terapia antiviral com ilnterferon-alfa e lopinavir/ritonavir. Outros antivirais também podem ser experimentados, como a ribavirina, a cloroquina e o abidol”.
- *Infectious Disease Society of America*, a partir de um painel de especialistas, recomenda o uso de hidroxiclороquina/cloroquina unicamente no contexto de um ensaio clínico (lacuna do conhecimento); tanto para pacientes internados como para pacientes admitidos em hospital com COVID-19.

Considerando a velocidade de evolução da pandemia e quantidade de publicações e estudos que tem surgido, com qualidade metodológica variável; o MS atualiza as evidências descritas na literatura internacional sobre a COVID-19, resumindo cada estudo identificado e também avaliando a qualidade metodológica dos mesmos, publicando Informes Diários de Evidências. Ressalta-se que a avaliação da qualidade metodológica é essencial, pois aponta para o grau de confiança de uma pesquisa. Analisou-se os Informes Diários de Evidências, da primeira quinzena do mês de maio, que traziam estudos sobre a cloroquina e/ou a hidroxiclороquina no tratamento da infecção pelo SARS-COV-2. Neste período foram publicados 08 informes diários de evidências, todos eles incluíam publicações que abordavam o uso da cloroquina (CQ) e/ou hidroxiclороquina (HCQ) no tratamento da COVID-19, totalizando 43 publicações sobre o tema. Nenhuma das publicações abordadas apresentou resultados conclusivos quanto ao uso das drogas em questão.

Utilizando-se a classificação metodológica proposta em tais publicações ministeriais distribuiu-se aquelas que tratavam da CQ e HCQ por classes de estudos, conforme a pirâmide de evidências (Figura 02). Os aspectos tratados nas sínteses do MS estão apresentados no Anexo 01.

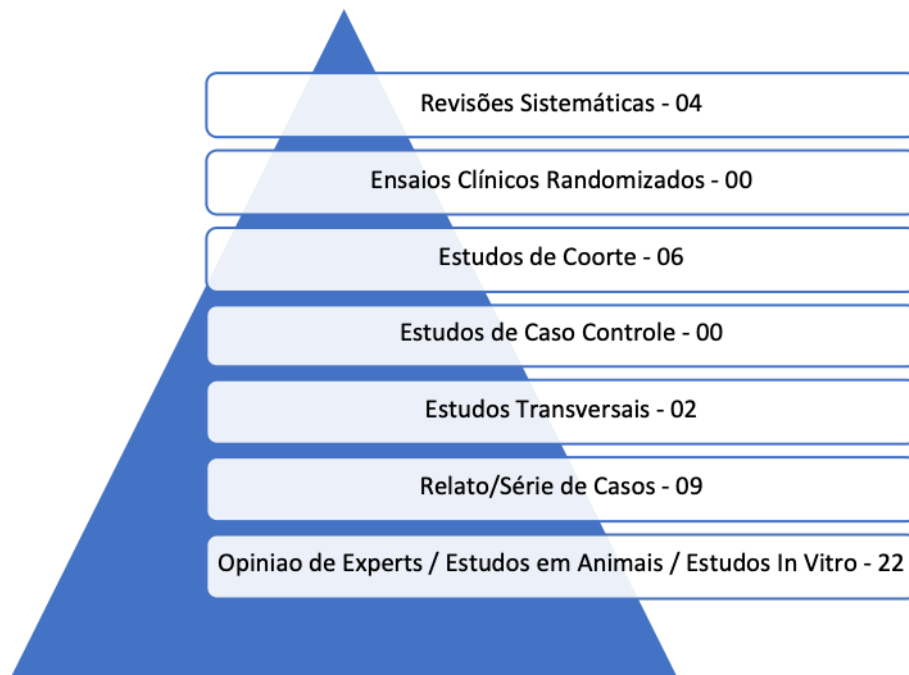


Figura 02 – Pirâmide de Evidência

Em sequência cronológica, dia 20 de maio de 2020, foi publicado o documento “Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19”, no qual o Difosfato de Cloroquina (500mg) ou Sulfato de Hidroxicloroquina (400mg) associados à Azitromicina (500mg) foram os dois únicos protocolos medicamentosos apresentados; para pacientes com sintomas leves, moderados ou graves; sem variação na dose indicada (BRASIL, 2020d).

Considerando que existe uma dissonância entre as publicações federais, optou-se por buscar Revisões Sistemáticas e/ou Revisões Rápidas, para melhor análise. Segundo o Guia Preliminar da Cochrane, as Revisões Rápidas são adequadas para: subsidiar a tomada de decisão, abordar questões de saúde urgentes e emergentes e de alta prioridade (GARRITTY et al., 2020); estando adequadas para a situação atual vivenciada frente a pandemia de SARS-COV-2.

Busca realizada na base Cochrane localizou 04 publicações (Quadros 01, 02, 03, 04), e a busca manual, 01 publicação (Quadro 05).

1. CORTEGIANI et al. 2020 (10 de março de 2020)

Bases pesquisadas	PubMed e EMBASE Chinese Clinical Trial Registry, ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Data limite da busca	01 de março de 2020
PICO	Não apresentada
Tipo de estudo buscado	Nenhuma restrição
Restrição de língua	Nenhuma restrição
Número de estudos incluídos	06 publicações e 23 estudos registrados em andamento
Conclusões	Há evidências que justificam pesquisas clínicas sobre o tema. Embora sustentado por opinião de especialistas o uso clínico da cloroquina deve ser precedido de aprovação ética. Dados de alta qualidade, provenientes de ensaios clínicos, são urgentemente necessários.

2. TAO et al. 2020 (17 de março de 2020 – data de registro PROSPERO)

Bases pesquisadas	MEDLINE, PubMed, EMBASE e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) ISRCTN Register, ClinicalTrials.gov, JAPIC Clinical Trials Information, EU Clinical Trials Register, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Biomedical Literature Database (CBM), Wanfang, WanFang Data e VIP Database
Data limite da busca	Em andamento
PICO	P- Homens e mulheres, 18 a 75 anos, COVID-19 confirmada por RT-PCR ou CT de pulmão, início a no máximo 12 dias. I- Fosfato de cloroquina ou sulfato de hidroxicloroquina. C- Tratamento padrão conforme guidelines O- Tempo de recuperação clínica, negatização de carga viral, tempo de hospitalização
Tipo de estudo buscado	Ensaio controlado randomizado
Restrição de língua	Não apresentada
Número de estudos incluídos	Em andamento
Conclusões	Em andamento

3. FRIE e GBINIGIE 2020 (25 de março de 2020)

Bases pesquisadas	Pubmed e Google Scholar
Data limite da busca	21 de março de 2020
PICO	Não apresentada
Tipo de estudo buscado	Ensaio controlado randomizado
Restrição de língua	Não apresentada
Número de estudos incluídos	Não apresentada
Conclusões	Há evidências in vitro quanto a habilidade da CQ e HCQ em inibir a atividade do vírus SARS-COV-2. A evidência de efetividade da CQ e HCQ na COVID-19, oriunda de ensaios clínicos in vivo é muito limitada. Quanto aos efeitos adversos, consideram ambas as drogas seguras, considerando seu uso clínico de vários anos.

4. KAPOOR e KAPOOR 2020 (preprint. 30 de março de 2020)

Bases pesquisadas	Pubmed e Google Scholar
Data limite da busca	23 de março
PICO	Não apresentada
Tipo de estudo buscado	Não apresentada
Restrição de língua	Não apresentada
Número de estudos incluídos	19 publicações
Conclusões	Há evidência teórica, experimental, pré-clínica e clínica de eficácia da hidroxicloroquina e cloroquina em pacientes COVID-19. E há evidência adequada de segurança da droga em outras indicações. São necessários mais dados sobre as drogas na COVID-19.

5. PACHECO et al. 2020 (25 de maio de 2020)

Bases pesquisadas	Cochrane Library (via Wiley), EMBASE (via Elsevier), LILACS (via BVS), MEDLINE (via PubMed). Opengrey, Medrxiv e busca manual ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Register Platform (ICTRP/WHO), que inclui entre outros registros o Chinese Clinical Trial Registry (http://www.chictr.org.cn).
Data limite da busca	22 de maio de 2020
PICO	P- Pessoas com suspeita (incluindo exposição) ou infecção confirmada por COVID-19 I- Hidroxicloroquina ou cloroquina C- Medidas gerais de suporte, placebo, nenhuma intervenção ou qualquer outro tratamento ativo. O- Desfechos de eficácia e segurança detalhados adiante.
Tipo de estudo buscado	ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos <i>quasi</i> -randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos de coorte e estudos caso-controle. Estudos sem um grupo comparador não foram considerados.
Restrição de língua	Nenhuma restrição
Número de estudos incluídos	119 estudos (11 já publicados e 109 em andamento)
Conclusões	Os estudos sugerem: (a) algum benefício da hidroxicloroquina na redução do tempo até a melhora da febre e da tosse, mas não na probabilidade de melhora clínica global; (b) maior tempo de permanência em UTI, maior risco de ventilação mecânica, maior risco de eventos adversos graves (como arritmia ventricular e parada cardiorrespiratória) e de morte associados com a exposição á cloroquina e/ou hidroxicloroquina. Não foi identificado benefício da hidroxicloroquina quanto à negatização da carga viral e à melhora do aspecto radiológico. Os efeitos do uso da hidroxicloroquina quanto ao tempo de hospitalização foram divergentes entre os estudos.

Considerando que apenas duas das referências localizadas apresentaram todos os requisitos metodológicos dos protocolos de revisão sistemática ou revisão rápida da Cochrane, e que uma delas trata-se de registro de protocolo de pesquisa, ainda sem resultados, discute-se com mais ênfase os resultados apresentados por PACHECO et al. (2020). O fato de ser a publicação mais recente também é relevante, uma vez que se percebe um aumento diário de publicações sobre o tema.

Com o objetivo de identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina (HCQ) e da cloroquina (CQ) para Covid-19; os autores realizaram Revisão

Rápida, atualizando-a periodicamente. Os estudos incluídos foram submetidos a avaliação metodológica e/ou de risco de viés: ROBINS-I (ensaio clínico não randomizado ou *quasi*-randomizado, estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte) e Tabela de Risco de Viés da Cochrane (ensaio clínico randomizado). Quando possível (resultados de estudos homogêneos) foi realizada metanálises dos dados. Foi utilizada a abordagem GRADE para avaliar o grau de certeza das evidências (PACHECO et al. 2020).

Os 11 estudos incluídos (03 ensaios clínicos randomizados, 01 ensaio clínico não randomizado, 01 coorte prospectivo e 06 coortes históricos) compararam HCQ ou CQ com a terapia padrão, em 100.497 adultos hospitalizados com Covid-19. Os resultados encontrados pelos autores, segundo desfecho, estão relatados abaixo (PACHECO et al. 2020).

1. **Negativação de carga viral (% de participantes):** nesse aspecto foi possível realizar metanálise de dois estudos randomizados e não encontrou diferença significativa entre o grupo HCQ e o grupo que recebeu terapia padrão, após 7 e 14 dias. Os três estudos comparativos não randomizados avaliaram a negativação da carga viral em diferentes momentos, impossibilitando a análise quantitativa. Relataram taxa de negativação mais elevada no grupo CQ ou HCQ quando comparadas com a terapia padrão.
2. **Tempo para negativação da carga viral:** foi avaliado por quatro estudos, não foi possível a metanálise. Os ensaios clínicos (02) não identificaram diferença entre HCQ e a terapia padrão, enquanto os estudos comparativos não randomizados (02) sugeriram um menor tempo até a negativação viral com o uso de CQ ou HCQ.
3. **Melhora clínica (tempo para melhora clínica, melhora da tosse e melhora da febre):** esse desfecho foi analisado de formas distintas por dois estudos. Um deles identificou menor intervalo de tempo até a melhora da febre e da tosse com o uso da HCQ. O outro não encontrou benefícios com o uso da HCQ quanto à proporção de participantes com melhora clínica após 28 dias, nem tão pouco no tempo para atingir a melhora clínica.
4. **Necessidade de ventilação mecânica:** metanálise, de 04 coortes retrospectivos, mostrou aumento do risco de ventilação mecânica associado à exposição à HCQ quando comparado com a terapia padrão, houve alta heterogeneidade estatística. Um estudo avaliou a CQ e mostrou aumento do risco de ventilação mecânica quando comparado com a terapia padrão.
5. **Progressão radiológica:** metanálise, de 02 ensaios clínicos randomizados, não identificou diferença entre HCQ e terapia padrão após 3 a 5 dias ou após 14 dias
6. **Tempo de hospitalização:** 05 estudos observacionais analisaram esse desfecho, mas não foi possível realizar metanálise pois os resultados foram apresentados em medianas e intervalos interquartil em 03 deles. Os resultados foram inconsistentes, 02 estudos sugeriram um benefício e 03 não identificaram qualquer benefício dos medicamentos quando comparados a terapia padrão.
7. **Tempo de permanência em UTI:** Os resultados mostraram, em média, um tempo mais longo de permanência em UTI entre os pacientes que usaram CQ e HCQ. Este desfecho foi analisado por apenas um estudo (coorte retrospectivo).
8. **Eventos adversos:** A metanálise dos estudos randomizados (03) mostrou maior risco de qualquer evento adverso com o uso da HCQ quando comparado com a terapia padrão. Os resultados dos estudos de coorte (03), também submetidos a metanálise, mostraram que a CQ e a HCQ se associaram a maior risco de tontura

(um estudo/373 participantes), alteração eletrocardiográfica (um estudo/492 participantes), arritmia ventricular (um estudo/84.160 participantes para HCQ e um estudo/83.012 participantes para CQ), prolongamento do intervalo QT (um estudo/492 participantes) e parada cardiorrespiratória (um estudo/492 participantes).

9. **Mortalidade:** 03 ensaios clínicos randomizados (242 participantes) não observaram mortes em nenhum dos grupos durante o período do estudo. A metanálise dos estudos não randomizados (05) sobre HCQ identificou um risco aumentado de morte em comparação com a terapia padrão, mas com alta heterogeneidade estatística (inconsistência). Um estudo não randomizado não foi considerado na metanálise pois apresenta incongruências na apresentação dos dados e na análise da mortalidade e está sendo revisado pelos autores. Os resultados dos estudos não randomizados sobre CQ (02) mostrou aumento da mortalidade associada à exposição ao medicamento

A certeza da evidência, avaliada pela metodologia GRADE, foi considerada “muito baixa” para todos os desfechos avaliados, exceto para o tempo de permanência em UTI (baixa). As limitações inerentes ao delineamento e a qualidade metodológica (risco alto ou crítico de viés) dos estudos reduzem muito a confiança em todos os resultados apresentados (PACHECO et al. 2020).

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Conselho Federal de Medicina. Parecer CFM n 4 de 16 de abril de 2020a. (acessado em 22 de maio de 2020)
- BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica – Tratamento farmacológico para casos internados com SARS-COV-2, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. 2020b. (acessado em 22 de maio de 2020)
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Informativo – Guidelines. 2020c. (acessado em 22 de maio de 2020)
- BRASIL. Ministério da Saúde. Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19. 2020d. (acessado em 22 de maio de 2020)
- BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. Informe Diário de Evidências – COVID-19 (15 de maio de 2020). 2020.
- CORTEGIANI A. et al. A Systematic Review on the Efficacy and Safety of Chloroquine for the Treatment of COVID-19. Epub 2020.
- FRIE K, GBINIGIE K. Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19. CEBM. 2020.
- GARRITY C. et al. Cochrane Rapid Reviews. Interim Guidance from the Cochrane Rapid Reviews Methods Group. 2020.
- McINTOSH, K.; HIRSCH, M.S.; BLOOM, A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). UpToDate. 2020.
- OLIVEIRA H.C. et al. Nota Técnica 01 COVID-19. Hospital Universitário Júlio Müller / Universidade Federal do Mato Grosso. 2020.
- PACHECO RL. et al. Hidroxicloroquina e cloroquina para COVID-19. Revisão sistemática rápida. 2020 (acessado em 28 de maio de 2020).
- TAO L et al. Efficacy and safety of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia 2019. PROSPERO 2020. (acessado em 22 de maio de 2020)