

**Estado atual do uso da cloroquina/hidroxicloroquina no tratamento da
COVID-19: uma *Overview*****Current status of the use of chloroquine/hydroxychloroquine for the treatment
of COVID-19: an *Overview***

DOI:10.34117/bjdv6n8-653

Recebimento dos originais: 21/07/2020

Aceitação para publicação: 28/08/2020

Davi da Silva Barbirato

Pos-doutorando em Cirurgia Bucomaxilofacial

Instituição: Universidade de Pernambuco

Endereço: Rua Arnóbio Marques, 310, Recife, PE, CEP 50100-130

E-mail: davibarbirato@gmail.com

Vinicius Balan Santos Pereira

Mestrando em Cirurgia Bucomaxilofacial

Instituição: Universidade de Pernambuco

Endereço: Rua Arnóbio Marques, 310, Recife, PE, CEP 50100-130

E-mail: vinicius_balan.m@hotmail.com

Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Cesar Freire de Melo Vasconcelos

Doutorando em Cirurgia

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Mariana Fampa Fogacci

Professora de Periodontia

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

E-mail: mari.fogacci@gmail.com

Amanda Freire de Melo Vasconcelos

Graduanda de Odontologia

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Belmiro Cavalcanti do Egito VasconcelosLivre docente, Professor associado, coordenador do programa de mestrado e doutorado em CTBMF
da FOP/UPE

Instituição: Universidade de Pernambuco

Endereço: Rua Arnóbio Marques, 310, Recife, PE, CEP 50100-130

E-mail: belmirovasconcelos@gmail.com

Belmiro Cavalcanti do Egito Vasconcelos

Divisão de Cirurgia Oral e Maxilofacial, Faculdade de Odontologia da Universidade de Pernambuco, Rua Arnóbio Marques, 310, Recife, PE, CEP 50100-130, Número de telefone +55 81 3184-1468

E-mail: belmirovasconcelos@gmail.com

RESUMO

Objetivos: Esta pesquisa tem como objetivo investigar a eficácia do uso da cloroquina/hidroxicloroquina no tratamento de infecções por SARS-CoV-2. **Métodos:** Essa pesquisa foi conduzida a partir de revisões sistemáticas e meta-análises publicadas nas principais bases de dados, até 26 de junho de 2020. **Pergunta norteadora:** Quais são as vantagens e malefícios do uso de cloroquina/hidroxicloroquina no tratamento de COVID-19? **Resultados:** Sete estudos foram incluídos, de 98 artigos selecionados na busca inicial. A hidroxicloroquina parece resultar na depuração viral com RT-PCR negativo nos seis primeiros dias de uso da medicação, e, na melhora clínica de pacientes hospitalizados com COVID-19, especialmente se associada à azitromicina. Os efeitos adversos dessa droga foram correlacionados com cardiopatias graves. A avaliação médica e o monitoramento cardiovascular diário ao longo de 14 dias foram reportados como condições mínimas para o uso da cloroquina ou da hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19. **Conclusões:** Dadas as incertezas e a inexistência de um protocolo medicamentoso/terapêutico para o tratamento da COVID-19, somadas ao nível de evidência científica ser limitado, mais estudos clínicos são necessários no sentido de avaliar a indicação, segurança e efetividade da HCQ associada à azitromicina para pacientes com sintomas clínicos da COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Terapia; Hidroxicloroquina.

ABSTRACT

Objectives: This research aims to investigate the effectiveness of the use of chloroquine/hydroxychloroquine in the treatment of SARS-CoV-2 infections. **Methods:** This research was conducted from systematic reviews and meta-analyzes published in the main databases, until June 26, 2020. **Guiding question:** What are the advantages and harms of the use of chloroquine/hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19? **Results:** Seven studies were included, from 98 articles selected in the initial search. Hydroxychloroquine appears to result in viral clearance with negative RT-PCR until day-6 of treatment, and in the clinical improvement of in-hospital patients with COVID-19, especially if associated with azithromycin. The adverse effects of this drug have been correlated with severe heart disease. Medical evaluation and daily cardiovascular monitoring over 14 days were reported as minimum conditions for the use of chloroquine or hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. **Conclusions:** Given the uncertainties and the lack of a drug/therapeutic protocol for the treatment of COVID-19, added to the level of scientific evidence being limited, more clinical studies are needed in order to assess the indication, safety and effectiveness of HCQ associated with azithromycin for patients with clinical symptoms of COVID-19.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Therapy; Hydroxychloroquine.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, uma pneumonia de etiologia desconhecida foi relatada pela Organização Mundial da Saúde na cidade de Wuhan, China. A análise filogenética mostrou que o

novo vírus (SARS-CoV-2) se enquadra na família dos betacoronavírus e, a alta semelhança com um coronavírus semelhante ao SARS do morcego. Um dos mecanismos putativos da entrada viral depende da ligação das proteínas do pico viral (S) aos receptores celulares da enzima conversora de angiotensina 2 e à ativação da proteína S pela serina protease celular do hospedeiro^{1,2}.

Muitos sistemas de saúde entraram em colapso e falharam em absorver a demanda de pacientes pela eficiência de transmissão/infecção do SARS-CoV-2 observada no indicador R em vários países, e, pela velocidade com que casos incidentes da doença buscam as unidades de saúde e hospitais para atendimento. Um número significativo de pessoas necessita cuidados hospitalares com internação em enfermaria ou unidade de terapia intensiva (UTI). O isolamento social tem sido recomendado para o controle da transmissão viral e o achatamento da curva epidemiológica, com o objetivo principal de oportunizar aos hospitais ter condições de absorver e tratar os doentes ao longo do tempo³.

A descoberta de uma medicação ou protocolo terapêutico eficientes no tratamento da COVID-19 poderiam resultar em menor número de internamentos e menor tempo de permanência hospitalar. O impacto disso seria de grande relevância tanto para a sobrevida/cura dos pacientes, quanto para a diminuição dos custos e aumento da eficiência dos serviços de saúde envolvidos no enfrentamento da doença. Inúmeros estudos clínicos têm testado possíveis drogas e protocolos terapêuticos para tratar essa doença, mas os resultados são controversos em razão de limitações metodológicas, não comparabilidade entre estudos, e, pelo nível de evidência científica ser baixo ou limitado⁴.

Dentre as drogas testadas destacam-se os antimaláricos de 4-aminoquinolina, cloroquina (CQ) e seu derivado hidroxicloroquina (HCQ). A HCQ é conhecida pelo seu uso contra doenças inflamatórias como o incluindo lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide, como também no combate à malária em países tropicais onde a doença ainda assola a população. Nos estados da Amazônia, por exemplo, CQ e HCQ são amplamente utilizados há anos no tratamento da malária, principalmente nas áreas rurais e em populações tradicionais como os ribeirinhos. Não existem relatos de complicações médicas graves e do impacto epidemiológico do uso da CQ e HCQ no tratamento da malária, nessas regiões^{5,6}.

Diferentes hipóteses de mecanismos de ação da HCQ foram propostas. Acreditava-se que era decorrente da inibição da ligação do vírus às células hospedeiras, e inibição da liberação de citocinas pró-inflamatórias. Porém, estudos *in vitro* demonstraram uma ação na inibição da ligação da proteína S do SARS-CoV-2 com a membrana da célula do indivíduo infectado. A HCQ também demonstrou eficácia anti-inflamatória, inibindo a grande quantidade de citocinas liberadas pela infecção pelo coronavírus, o que ocasiona uma menor severidade na agressão ao organismo. Quando

usada nos estágios iniciais, pode desencadear uma diminuição nos quadros de desconforto respiratório ocasionado pelas citocinas inflamatórias^{7,8}.

A maior efetividade da CQ e HCQ no tratamento da COVID-19 foi observada quando utilizada em doses mais elevadas do que o habitual para as doenças inflamatórias crônicas, e essas doses podem levar a uma maior taxa de toxicidade que pode ser prejudicial para um organismo já debilitado pela infecção do SARS-CoV-2. Apesar do uso seguro para outras doenças, a CQ e HCQ foram questionadas para o tratamento do COVID-19^{9,10}. Apesar disso, estudos como os de Gautret et al. (2020)¹¹ e outros autores reportaram uma depuração viral observada após 4 a 6 dias de tratamento com a HQA associada à azitromicina, e, uma redução significativa do tempo de internamento hospitalar. Talvez o uso da HCQ no tratamento da COVID-19 sofra influência do estado clínico do paciente, em especial para as cardiopatias, bem como do protocolo utilizado (benefícios e efeitos adversos dose-dependentes).

Considerando os vários estudos atuais que apresentam resultados controversos relacionados ao tratamento da COVID-19, esta pesquisa tem como objetivo investigar a eficácia do uso da CQ e HCQ e suas associações no tratamento de infecções por SARS-CoV-2, na forma de uma *Overview* de revisões sistemáticas (SR) e meta-análises (MA) de estudos publicados sobre o tratamento de COVID-19.

2 METODOS

2.1 DESENHO DO ESTUDO

Uma *Overview* de SR e MA sobre o uso de CQ e HCQ no tratamento da COVID-19. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed.gov|NIH, Web of Science, SciELO.org, Scopus, and Cochrane Library databases. Estratégia PICO/PECO: P, pacientes com COVID-19; I/E, tratamento com CQ e HCQ e suas associações; C, comparação entre diferentes abordagens terapêuticas; e O, cura, alta hospitalar, depuração viral de SARS-CoV-2, sobrevida e mortalidade. Pergunta norteadora: Quais são as vantagens e malefícios do uso de CQ/HCQ no tratamento da COVID-19? A estratégia de busca foi desenvolvida com base nos *entry terms* estabelecidos a partir das ferramentas MeSH|PubMed e DeCS|bvs, associadas pelos operadores booleanos "OR" e "AND" (Figura S1- Material suplementar).

2.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois pesquisadores (D.S.B e V.B.S.P) aplicaram independentemente os critérios de elegibilidade na triagem inicial, após avaliar títulos, resumos e textos completos. Nos casos de

divergência, um terceiro pesquisador (AEC) foi consultado. Os critérios de elegibilidade não restringiram o período ou o idioma da publicação. Os critérios de inclusão consistiram em SR e MA no uso de CQ/HCQ no tratamento da COVID-19. Após a exclusão dos artigos duplicados, foram aplicados os critérios de exclusão: i) estudos não relacionados ao tratamento da infecção por COVID-19 ou SARS-CoV-2, e; ii) artigos baseados em estudos não publicados (*unpublished data/ongoing*).

2.3 ANÁLISE DE DADOS

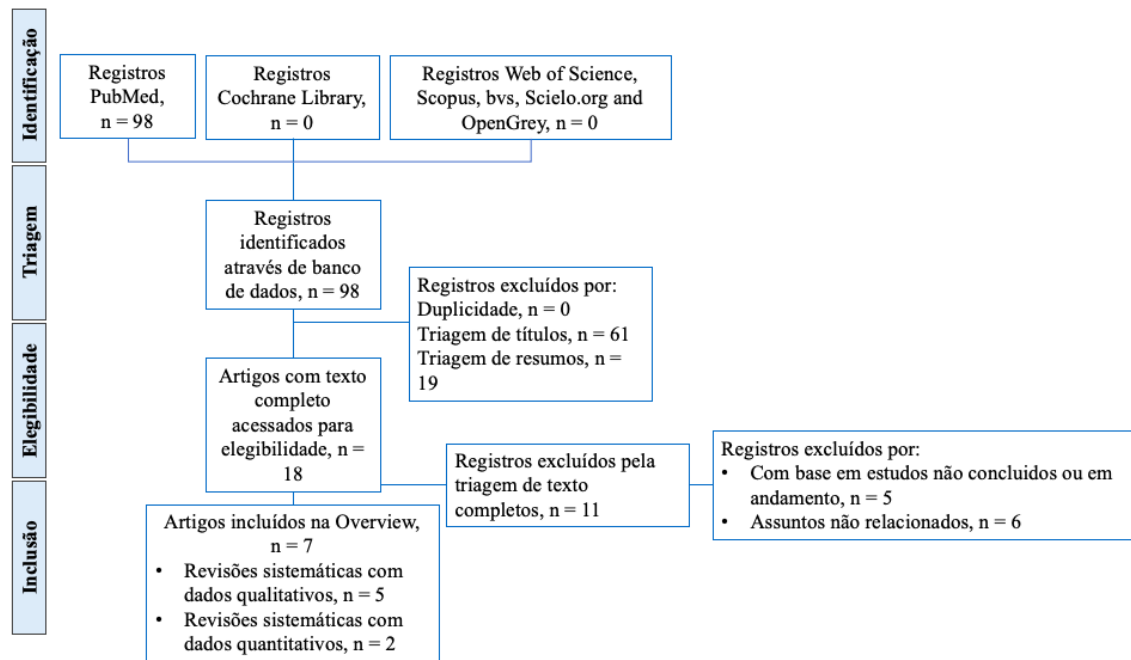
Foram realizadas avaliações e descrições de dados qualitativos e quantitativos (medidas de tendência central (frequência relativa e média) e dispersão (desvio padrão da média)). Dados sobre risco relativo e intervalo de confiança, taxa de mortalidade e significância estatística também foram relatados. Estudos em andamento e/ou não publicados e dados repetidos reportados em mais de uma SR/MA, não foram considerados. Todos os pesquisadores participaram da discussão da análise dos dados e do relatório final.

3 RESULTADOS

3.1 REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISE

Dos 98 estudos identificados na busca inicial, sete (cinco SR e duas MA) atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta pesquisa (Figura 1), descritos na (Tabela S1- Dados suplementares). No total, mais de 10.000 pacientes tratados para COVID-19 foram analisados. As terapias mais utilizadas foram HCQ associada ou não à azitromicina; um número pequeno de casos recebeu a CQ.

Figura 1 – Diagrama de fluxo PRISMA mostrando a seleção e triagem dos artigos para visão geral.



Em uma série de casos reportados por Gautret P, et al. (2020)¹¹, um número significativo de pacientes apresentou resultados negativos no teste RT-PCR de *swabs* da mucosa nasofaríngea, tratados com HCQ, nas avaliações com 3, 4, 5 e 6 dias pós-início da medicação. Após seis dias de uso da HCQ isolada, 70 % dos pacientes apresentaram cura virológica da doença. Quando comparado o uso da HCQ isolada, sua associação com azitromicina se mostrou mais eficiente, com 100 % dos pacientes com cura virológica da doença no sexto dia de tratamento, contra 57,1 % do grupo que usou a HCQ isoladamente.

A CQ foi eficaz na redução da duração dos sintomas e da exacerbação da pneumonia, incluindo melhora radiológica, bem como na promoção da soroconversão negativa do vírus, sem efeitos colaterais graves¹². A monoterapia com 200 mg de HCQ oral três vezes ao dia por dez dias ou associada à azitromicina (500 mg no primeiro dia seguido de 250 mg por dia nos quatro dias seguintes) resultou em uma cura virológica entre o terceiro e o oitavo dias de tratamento¹³.

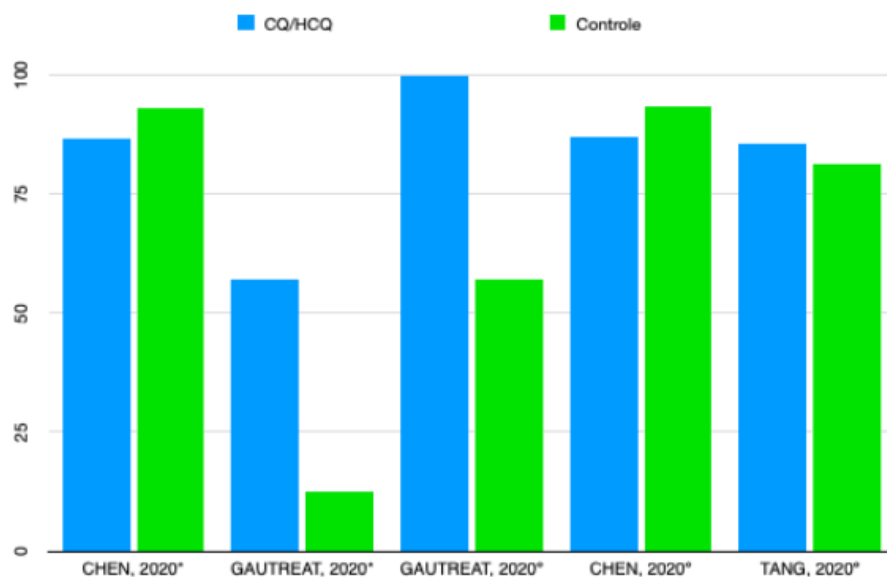
A avaliação clínica diária incluiu eletrocardiograma e RT-PCR para monitoramento da infecção viral por SARS-CoV-2 de amostras nasofaríngeas. Foram feitos e retestes de RT-PCR mesmo após resultado negativo no sexto dia de tratamento para confirmação da cura virológica. Os principais eventos adversos da droga foram diarreia transitória, função hepática anormal, erupção cutânea, dor de cabeça, náusea e vômito, diarreia, visão turva e morte¹⁴. A HCQ reduziu o número de casos de progressão radiológica de doença pulmonar (OR, 0,31; IC95 %, 0,11 a 0,9), mas não houve diferença na cura virológica (OR, 2,37; IC95 %, 0,13 a 44,53), morte ou piora clínica da

doença (OR, 1,37; IC95 %, 1,37 a 21,97) e segurança (OR, 2,19; IC95 %, 0,59 a 8,18), em comparação ao controle/tratamento de suporte padrão¹⁵. A concentração sérica média de HCQ foi de 0,46 µg/ml ± 0,2. A HCQ associada à azitromicina resultou em 100 % de cura virológica a partir do sexto dia de terapia ($p < 0,001$)¹⁶. Para SINGH AK et al. (2020)¹⁷, não houve benefício da HCQ para a taxa de RT-PCR negativa (RR, 0,99; IC95 %, 0,69 a 1,42; ajustando o viés de publicação), mas ocorreu um aumento significativo de mortalidade associada a medicamentos (RR, 2,17; IC95 %, 1,32 a 3,57; $p = 0,002$).

As metas-análises não acharam resultados significativos na melhora dos pacientes que utilizaram CQ/HCQ quando comparado ao grupo de controle, os autores sugeriram que alguns fatores podem ter influenciado negativamente nos resultados, porem sem evidencias científicas para afirmar essas sugestões. Foram apontados como fatores negativos: o pequeno numero de pacientes incluídos nos estudos; seleção populacional inadequada; escolha inadequada do desfecho a ser estudado; como também múltiplas associações com antivirais, o que leva a um descredito quanto a CQ/HCQ^{15, 20}.

Foi evidenciado uma cura virológica nos dias seis a sete da terapia, independentemente da hidroxicloroquina. 83 % a 93 % dos pacientes tiveram uma cura virológica entre o sexto e o oitavo dias, respectivamente. 65 de 80 (81,25 %) pacientes receberam alta com um tempo médio de hospitalização de 4,6 dias, e 0,47 % dos pacientes morreram (Figura 2)²⁰.

Figura 2: % de pacientes com cura virológica (6-8 dia de tratamento).



LEGENDA: * = Referencia as revisões sistemáticas incluídas na meta-analise de SARMA et al, 2020; † = Referencia as revisões sistemáticas incluídas no artigo de ZHONG et al, 2020.

Os resultados reportados em cada um dos artigos publicados contemplados nas RS e MA selecionadas para esta pesquisa (*overview*) estão descritos na (Tabela S1 - Dados suplementares).

4 DISCUSSÃO

O foco da intervenção terapêutica no COVID-19 tem sido não apenas reverter a hipoxemia e fornecer suporte adequado aos órgãos, mas também diminuir a carga viral e, assim, limitar a gravidade da doença.

Os benefícios da terapia com hidroxicloroquina para COVID-19 em um estudo inicial exibiram um pequeno tamanho de amostra, falta de um grupo de controle randomizado e a omissão de seis pacientes da análise¹¹. Um estudo clínico que testou duas doses de cloroquina em pacientes com COVID-19 planejou incluir 440 pacientes, mas foi interrompido após a inclusão de 81 pacientes devido ao prolongamento excessivo do QTc e à maior mortalidade no grupo de altas doses (600 mg duas vezes ao dia por 10 dias)¹⁵.

As abordagens analíticas de uma coorte observacional e ensaios clínicos não relataram associação significativa entre o uso de hidroxicloroquina e o risco de intubação ou morte, ajustado para incluir idade, raça e grupo étnico, índice de massa corporal, diabetes, rim subjacente doença pulmonar crônica, hipertensão, sinais vitais basais, PaO₂: FIO₂ e marcadores inflamatórios da gravidade da doença. Um estudo de coorte multicêntrico realizado na região metropolitana de Nova York não relatou diferenças entre o tratamento de COVID-19 com hidroxicloroquina, azitromicina, ou ambos, em comparação com nenhum dos tratamentos, na mortalidade hospitalar^{2, 21}.

As diretrizes publicadas da Surviving Sepsis Campaign sobre o manejo de pacientes críticos com COVID-19 consideraram insuficientes as evidências para oferecer qualquer recomendação sobre o uso rotineiro desses medicamentos em pacientes internados na unidade de terapia intensiva. Os estudos não suportam o uso de hidroxicloroquina atualmente, fora de ensaios clínicos randomizados testando sua eficácia^{20, 21, 22}.

Evidências empíricas de estudos em animais com outros vírus sugerem que a cloroquina e a hidroxicloroquina podem ter um efeito paradoxal indesejável. No entanto, a cloroquina pode aumentar a gravidade da doença e prejudicar os pacientes e os esforços de saúde pública para conter a pandemia de COVID-19. Recomenda-se que este medicamento seja utilizado apenas em casos intra-hospitalares / unidades de terapia intensiva, monitorados diariamente^{5, 7, 10, 23}.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas evidências científicas atuais, concluímos que apesar de CQ/HCQ apresentarem baixo custo e fácil acesso, e, estudos demonstrarem benefícios desses medicamentos no tratamento da COVID-19, não é possível afirmar sobre sua efetividade. O nível de evidência limitado pode ser atribuído aos desenhos e falhas metodológicas dos estudos. Dadas as incertezas e a inexistência de um protocolo medicamentoso/terapêutico para o tratamento da COVID-19, mais estudos clínicos são necessários no sentido de avaliar a indicação, segurança e efetividade da HCQ associada à azitromicina para pacientes com sintomas clínicos da COVID-19.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Gostaríamos de agradecer à CAPES, CNPq e FACEPE pela apoiar programas de pós-graduação e estudantes no Brasil, contribuindo para a desenvolvimento em ciência e tecnologia, de maneira imparcial, livre e autônoma (sem conflito de interesses). Gostaríamos também de agradecer à Universidade de Pernambuco, Universidade Federal de Pernambuco, Hospital Universitário Oswaldo Cruz e o Hospital Getúlio Vargas, por todo o apoio. Não houve fonte de financiamento.

REFERÊNCIAS

1. CUI J, et al. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-192.
2. HUANG C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
3. WILDER-SMITH A, FREEDMAN DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med.* 2020;27(2):020.
4. LUK HKH, et al. Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of SARS coronavirus. *Infection, Genetics and Evolution.* 2019; 71:21-30.
5. ZHU N, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733.
6. CAO B, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(19).
7. TAY MZ, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020, Apr 28.
8. MOMATTIN H, et al. Therapeutic Options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) - possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *International Journal of Infectious Diseases.* 2013;17(10):792-798.
9. WANG Z, et al. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Bioscience trends.* 2020;14(1):64-68.

10. HUNG IF, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020; pii: S0140-6736;(20):31042-4.
11. GAUTRET P, 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 Mar 20:105949.
12. DAS S, et al. An Updated Systematic Review of the Therapeutic Role of Hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Clin Drug Investig*. 2020;40(7):591-601.
13. JANKELSON L, 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 [published online ahead of print, 2020 May. *Heart Rhythm*. 2020; S1547-5271(20)30431-8.
14. PATEL TK, et al. Does Adding of Hydroxychloroquine to the Standard Care Provide any Benefit in Reducing the Mortality among COVID-19 Patients?: a Systematic Review [published online ahead of print, 2020 Jun 9]. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;1-9.
15. SARMA P, et al. Virological and clinical cure in Covid-19 patients treated with hydroxychloroquine: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020:1-10.
16. ALHAZZANI W, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020.
17. SINGH AK, et al. "Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: A Systematic Review and meta-analysis." *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):589-596.
18. SINGH AK, 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 MetabSyndr*. 2020;14(3):241-246.
19. ZHONG H, 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. *Pharmacol Res*. 2020 Apr 30.S1043-6618(20)31180-4.
20. GELERIS J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020, May 7.
21. CHOWDHURY MS, et al. A Rapid systematic review of clinical trials utilizing chloroquine and hydroxychloroquine as a treatment for COVID-19. *Acad Emerg Med*. 2020, May 2.
22. TACCONI FS, et al. Hydroxychloroquine in the management of critically ill patients with COVID-19: the need for an evidence base. *The Lancet*. April 15, 2020:1-3.
23. SHARMA A. Chloroquine paradox may cause more damage than help fight COVID-19. *Microbes Infect*. 2020, Apr 17.