

Uso de Hidroxicloroquina na COVID-19

Posicionamento da



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Edição de 08/04/2020.

Uso de Hidroxicloroquina na COVID-19

Posicionamento da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

A pandemia da COVID-19 causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 iniciada em dezembro de 2019, continua se espalhando, produzindo um número exponencialmente crescente de indivíduos infectados e óbitos em todo o mundo.

Embora possa haver diferenças nestas taxas entre diferentes países e regiões, estima-se que até 20% dos doentes possam apresentar formas graves da doença, com uma taxa de mortalidade média de 2% a 4%.

Em função destes números, além do atendimento padrão, diferentes medicamentos antivirais e imunomoduladoras vêm sendo propostos para tratar os pacientes mais graves, visando controlar a replicação viral e regular a resposta imune. No entanto, até o momento, nenhuma terapia mostrou eficácia comprovada.

A partir de dados experimentais que avaliaram as propriedades *in vitro* anti-SARS-CoV-2 da hidroxicloroquina, um pequeno ensaio clínico aberto, não randomizado, mostrou diminuição significativa da carga viral e colonização das vias áreas inferiores em pacientes COVID-19 que receberam hidroxicloroquina (600 mg/dia durante 10 dias), efeitos que foram amplificados quando combinados ao uso de azitromicina.

Os resultados do estudo foram considerados relevantes e promissores por alguns cientistas, porém questionados por vários outros, devido a importantes limitações da pesquisa, incluindo o pequeno tamanho amostral, ausência de benefício clínico, ausência de grupo controle e acompanhamento de curto prazo.

Apesar disso, interpretações precipitadas afirmando que medicamentos antimaláricos são eficazes para tratamento e prevenção de formas graves da COVID-19 ganharam uma dimensão inimaginável por meio das mídias sociais, notícias de redes de televisão, grande imprensa e imprensa *on-line*.

Em consequência, observamos a automedicação de pessoas assustadas com a doença e a prescrição indiscriminada desses medicamentos *off-label* por médicos, apesar da ausência de boas evidências científicas que sustentem seu benefício clínico no combate à COVID-19.

A cloroquina e a hidroxicloroquina são medicamentos utilizados há várias décadas como agentes antimaláricos e anti-inflamatórios em doenças reumatológicas e autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico. O efeito imunomodulador da cloroquina e hidroxicloroquina, principalmente por ação em mecanismos da imunidade inata, é bem

reconhecido, sendo estes medicamentos reconhecidamente seguros e eficazes em diversas doenças autoimunes, quando apropriadamente prescritos e monitorados por médicos.

No entanto, devido ao seu índice terapêutico relativamente estreito, pode ocorrer toxicidade cardíaca com prolongamento do intervalo QT, inibição dos canais de sódio, resultando em colapso cardiovascular. Considerando as inúmeras publicações científicas enfatizando a alta frequência e gravidade das manifestações cardíacas da COVID-19, este é um importante sinal de alerta contra o uso indiscriminado da hidroxicloroquina nos casos leves e ambulatoriais da doença.

Além disso, existe o aumento do risco de sua toxicidade devido à interação com outras drogas, morbidades cardíacas subjacentes e lesão renal aguda, cenários clínicos frequentemente observados em pacientes, particularmente os idosos, com COVID-19.

Sua capacidade de interferir na replicação de diversos vírus, por meio da interferência na sua entrada mediada por endossomos nas células ou interferência no estágios finais da replicação viral, tem sido motivo de vários estudos *in vitro* e ensaios clínicos, com resultados satisfatórios, duvidosos ou mesmo paradoxais.

Um exemplo que merece destaque, foi o relato de efeito paradoxal da hidroxicloroquina em casos de Chikungunya, aumentando a replicação viral e prejudicando a resposta humoral e celular, ainda que houvesse (ou existissem) estudos *in vitro* prévios demonstrando sua ação na redução de carga deste vírus.

Revisão sistemática rápida recente realizada por pesquisadores brasileiros, analisou 54 estudos avaliando o uso *off-label* de hidroxicloroquina da COVID-19. A conclusão baseada nos achados destes estudos apontou que “a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina e da cloroquina em pacientes com COVID-19 ainda é incerta e seu uso de rotina para esta situação não deveria ser recomendado até que os resultados dos estudos em andamento possam avaliar seus efeitos (benefícios e riscos) de modo apropriado”.

Portanto, enquanto aguardamos a emergência de novos ensaios clínicos randomizados multicêntricos para avaliar os benefícios da contribuição de cloroquina / hidroxicloroquina no tratamento do COVID-19, e em função do exposto acima, esses medicamentos não devem ser prescritos de modo generalizado e indiscriminado nos casos leves e ambulatoriais da doença. Por outro lado, podem ser prescritos com extrema cautela e em condições clínicas específicas da COVID-19.

Referências

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020. DOI:10.1001/jama.2020.2648.
2. Yao X, Ye F, Zhang M, 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. DOI:10.1093/cid/ciaa237.
3. Gautret P, Lagier JC, Parola 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. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
4. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. *JAMA Cardiol*. doi:10.1001/jamacardio.2020.1286.
5. Savarino A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003;3:722-7.
6. Roques P, et al. Paradoxical Effect of Chloroquine Treatment in Enhancing Chikungunya Virus Infection. *Viruses*. 2018 May 17;10(5). pii: E268. doi: 10.3390/v10050268.
7. Riera R, Pacheco RL. Hidroxicloroquina e cloroquina para infecção por covid-19. Revisão sistemática rápida – atualização 03/04/2020. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL) com colaboração com a Disciplina de Economia e Gestão em Saúde (DEGS), Unifesp. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/03/rapid-review-hidroxicloroquina-covid19/>
8. <https://www.gov.br/pt-br/noticias/educacao-e-pesquisa/2020/04/governo-participa-de-pesquisa-da-oms-sobre-medicamentos>. Acesso em: 07/04/2020.