

Panorama mundial de estudos com a hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19

Global perspective of studies with hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19

Thyago José Arruda Pacheco¹ , Danielle Galdino de Souza¹ , Luiza Ianny de Lima¹ , João Paulo Figueiró Longo² 

1. Discente do Programa de Pós-graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia pela Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil. 2. Docente do Programa de Pós-graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia pela Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Resumo

Objetivo: analisar os recentes estudos com a hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19. **Métodos:** comunicação breve relatando os principais resultados com o uso da hidroxicloroquina em ensaios clínicos e o panorama mundial desses estudos. **Resultados:** a maioria dos ensaios clínicos no mundo é com a hidroxicloroquina, e os resultados com o seu uso são variados. **Conclusão:** é urgente avaliar melhor a eficácia da hidroxicloroquina no possível tratamento da COVID-19 em pacientes não severos.

Palavras-chave: Hidroxicloroquina. Coronavírus. Saúde Global.

Abstract

Objective: analyze the most recent studies with hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. **Methods:** brief communication reporting the main results with the use of hydroxychloroquine in clinical trials and the global panorama of these studies. **Results:** the majority of clinical trials in the world are with hydroxychloroquine, and the results with its use are varied. **Conclusion:** it is urgent to better evaluate the efficacy of hydroxychloroquine in the possible treatment of COVID-19 in non-severe patients.

Keywords: Emergence of COVID-19. Hydroxychloroquine. Coronavirus. Global health.

Pandemia da COVID-19

No final de dezembro de 2019, houve um surto de uma doença emergente (COVID-19) devido a um novo coronavírus, chamado SARS-CoV-2, que começou em Wuhan, na China, disseminando-se globalmente. Logo, o estado de pandemia foi declarado pela OMS (Organização Mundial de Saúde) em 11 de março de 2020. De acordo com um estudo recente da China, cerca de 80% dos pacientes apresentam a doença de forma leve, e a taxa geral de letalidade é de 2,3%, mas atinge 8,0% em pacientes com idades entre 70 e 79 anos e 14,8% com idade ≥ 80 anos¹.

Importante ressaltar neste ponto que a letalidade da doença pode ser muito diferente desse apresentado devido ao número de pacientes assintomáticos. Como exemplo, em um estudo, os autores detectaram que a frequência de indivíduos que desenvolveram anticorpos contra o SARS-CoV-2 chegava a 1,5% da população². Esse dado é muito interessante, pois demonstra que o número de indivíduos expostos e assintomáticos pode ser, significativamente, maior o que reduziria muito os valores de letalidade da doença.

Considerando as possíveis inconsistências no diagnóstico da doença apresentados acima, até 30 de abril de 2020, 3.249.667 casos foram confirmados globalmente, com 232.817 mortes, enquanto 986.042 pessoas foram recuperadas em

todo o mundo, segundo <https://coronavirus.jhu.edu/MAP.HTML>. Os maiores números de infectados eram dos Estados Unidos (1.067.061 casos confirmados, 62.870 óbitos e 125.949 pacientes recuperados), seguida pela Espanha (213.435 casos confirmados, 24.543 óbitos e 137.984 pacientes recuperados) e Itália (205.463 casos confirmados, 27.967 óbitos e 75.945 recuperados). No entanto, acredita-se que existam portadores assintomáticos na população e, conseqüentemente, os números de casos podem estar sendo subestimados, e a taxa de mortalidade superestimada. Mesmo assim, com tantos casos e mortes no mundo inteiro, há uma necessidade urgente de um tratamento eficaz para tratar pacientes sintomáticos, sem deixar de, também, diminuir a transmissão do vírus com medidas preventivas de isolamento.

Entre os potenciais medicamentos ao tratamento da COVID-19, está o reposicionamento de fármacos antigos para uso como tratamento antiviral, pois se tem um melhor conhecimento sobre perfil de segurança, efeitos colaterais, posologia e interações medicamentosas³.

Ensaios clínicos contra a COVID-19

Até o momento não existem tratamentos efetivos para a

COVID-19. Neste contexto, alguns grupos ao redor do mundo têm proposto alguns protocolos para aliviar os sintomas da COVID-19. Uma amostra dessas iniciativas pode ser acessada na plataforma LitCovid (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/>), um banco de dados da NCBI que reúne grande número de informações sobre a doença.

Entre os principais, podemos citar os resultados dos ensaios clínicos randomizados de lopinavir – ritonavir, por exemplo, que investigaram sua eficácia no tratamento contra a COVID-19⁴. Também foram feitos estudos com a hidroxicloroquina (HCQ) na clínica⁵ e favipiravir em comparação com arbidol⁶. Outros estudos não randomizados investigaram HCQ e HCQ combinada com azitromicina^{7,8}. Mas ainda há muitos estudos sendo cadastrados para testes clínicos, como terapias com remdesivir, medicamentos tradicionais chineses, inibidores da IL-6 (tocilizumabe e sarilumabe), terapia com plasma convalescente, transfusão de células-tronco, candidatos à vacina, entre outros, perfazendo um total de 687 testes clínicos até a data da coleta desses dados, segundo o rastreador de Ensaios Clínicos Global CovidTrials (<https://www.covid-trials.org/>).

Panorama mundial de número de testes clínicos e pesquisas com hidroxicloroquina e cloroquina

Graças a ferramentas que permitem uma análise mais rápida e apurada atual da COVID-19, é possível analisar os diversos testes clínicos em andamento, bem como tratamentos e a avaliação da pandemia internacionalmente⁹. Segundo o <https://www.covid-trials.org/>, até a data da coleta dos dados aqui apresentados (30/04) 687 testes clínicos estavam em andamento com diversas drogas no mundo inteiro, sendo a maioria (147–21.3%) desses testes com hidroxicloroquina/cloroquina. Dos 13 estudos clínicos no Brasil, 8 estão usando a HCQ (61,5%), além de ser a maioria das publicações em LitCovid quando se pesquisa por tratamentos, sendo 98 publicações com o termo “Hydroxychloroquine” e 81 com “Chloroquine” até a coleta dos dados. Também, de acordo com uma pesquisa on-line do fim de março, 37% dos que trataram a COVID-19 em pacientes acreditam que a HCQ é a terapia mais eficaz. Os dois regimes de tratamento mais comuns com a HCQ foram: (38%) 400 mg duas vezes ao dia no primeiro dia; 400 mg por dia durante cinco dias (26%) 400 mg duas vezes ao dia no primeiro dia; 200mg duas vezes ao dia por quatro dias (<https://publiccdn.sermon.com/covid19/c8/be4e/4edbd4/dbd4ba4ac5a3b3d9a479f99cc5/wave-i-sermo-covid-19-global-analysis-final.pdf>).

Cloroquina e hidroxicloroquina

A cloroquina foi usada, inicialmente, para o tratamento da malária, mas o *Plasmodium falciparum* desenvolveu resistência. Com o subsequente desenvolvimento de novos antimaláricos, esse medicamento está agora sendo usado para a profilaxia da malária¹⁰; mas também a cloroquina é usada para tratar a amebíase que se espalhou para fora do intestino. Em 1946, pela introdução do grupo hidroxila na cloroquina, um derivado foi produzido conhecido como HCQ, e foi relatada uma menor

toxicidade que o anterior¹¹. A HCQ é amplamente usada no tratamento do lúpus eritematoso e da artrite reumatoide. Ela possui atividade antimalárica semelhante à cloroquina, mas é menos tóxica, permitindo o uso em doses mais altas por períodos mais longos¹¹.

A história moderna do desenvolvimento de fármacos para prevenir a malária cresceu quase inteiramente da necessidade de proteger o pessoal militar e mantê-los saudáveis para realizarem operações de combate em áreas endêmicas da malária. Esses esforços maciços financiados pelos governos produziram fármacos usados até hoje para manter os viajantes civis modernos a salvo das doenças e mortes que marcam a marcha da malária por meio do tempo¹⁰. Contudo, atualmente, devido à crise da pandemia, a cloroquina e a hidroxicloroquina estão sob investigação para o tratamento da COVID-19³.

Mecanismo de funcionamento

Os dois medicamentos compartilham um mecanismo de ação e estrutura semelhantes. Esses fármacos tendem a aumentar o pH dentro nos vacúolos intracelulares, agindo como base fraca, alterando processos como degradação de proteínas por hidrolases ácidas no lisossomo. Além disso, eles são conhecidos por causar modificações pós-traducionais de proteínas no aparelho de Golgi¹¹. Nas últimas décadas, esse medicamento recebeu maior atenção, como um potencial medicamento antiviral, pois estudos revelaram que a HCQ ativa a resposta imunitária inata. Esse medicamento se acumula nas organelas celulares, criando um ambiente para inibir a replicação de diferentes vírus, interferindo no tráfico de endossomos/lisossomos ou maturação proteica viral durante a maturação dos vírus¹².

Tratamento da COVID-19 com hidroxicloroquina

Durante a recente pandemia da síndrome respiratória aguda grave, causada pelo SARS-CoV-2, foi encontrado que a HCQ pode atuar como um potencial agente terapêutico no combate à COVID-19. Alguns dados in vitro e ensaios clínicos randomizados ou não randomizados revelaram que esse fármaco tem atividade contra a SARS-CoV-2^{5,6,7,13}.

Antes de descrever os principais achados relacionados à HCQ, apresentaremos uma pequena discussão sobre o nível de evidência científica para a adoção de determinado procedimento terapêutico. Sobre esse tema, desde a década de 1990, existe um movimento, na pesquisa clínica, denominado Medicina Baseada em Evidências (MBE). Esse movimento teve como objetivo parametrizar, de forma objetiva, e com metodologia padronizada, que a prática médica clínica deveria ser baseada em um conjunto de evidências de alta qualidade. Em geral, o movimento visa mudar a prática médica baseada na experiência do clínico para uma conduta baseada em informações clínicas e epidemiológicas de alta qualidade.

Nesse sentido, a MBE possui diferentes níveis de evidência, ou

seja, qualidade de informações que baseiam a prática médica. Como exemplo, a opinião ou observação isolada de um médico ou grupo de médicos experientes seria a evidência inicial para uma determinada prática ou tratamento. Todavia, se essa evidência inicial não for provada em estudos posteriores, ela perde por completo a sua validade em termos de MBE. Em contrapartida, os estudos clínicos randomizados são o nível mais alto de evidência científica, em que uma terapêutica deve ser aplicada de forma aleatória em um grupo de participantes voluntários a pesquisa¹⁴. Nesse caso, é possível avaliar, realmente, se a terapêutica proposta é eficaz ou não para o tratamento de uma doença, por exemplo.

Dito isso, temos que ter ciência de que a COVID-19 é uma doença muito recente, e que estudos clínicos randomizados levam algum tempo para ser realizados com um número significativo de indivíduos. Esse aspecto gera um impasse na adoção de novos tratamentos para COVID-19. Temos de um lado vários tratamentos com evidências científicas iniciais, porém não totalmente confirmadas, e, por outro lado, não temos pacientes sofrendo e morrendo pela doença. É um dilema complexo de ser administrado e que está gerando muitas dúvidas na adoção dos novos procedimentos terapêuticos. No caso da HCQ, só existe dois estudos clínicos randomizados publicados até o momento da coleta dos dados, todas as outras evidências são de séries de casos que possuem evidência científica mais frágil.

Um desses estudos clínicos randomizados foi realizado no hospital de Wuhan, tratando pacientes com HCQ, 62 pacientes com um quadro leve da COVID-19 fizeram parte do experimento: 31 no grupo controle (sem tratamento com HCQ) e 31 tratados com HCQ (400 mg/d) durante 5 dias. Mais de 80% dos pacientes que foram tratados com HCQ recuperaram-se melhor com significativa redução da pneumonia. Quatro pacientes do grupo controle (sem tratamento com HCQ) tiveram seu estado de doença agravado. Duas pessoas do grupo que foram tratadas com HCQ tiveram efeitos adversos ao uso do medicamento: uma sentiu cefaléia, e a outra apresentou uma erupção cutânea. Nem um dos pacientes tratados desenvolveu efeitos colaterais graves⁵.

Em outro experimento não randomizado, feito em um hospital da França, 36 pacientes franceses, com COVID-19 não severos, foram incluídos neste estudo. Vinte pacientes receberam HCQ (200 mg, três vezes por dia, durante dez dias), e 16 estavam no grupo controle (sem tratamento). Os pacientes testados com a HCQ eram, aproximadamente, 15 anos mais velhos que o grupo controle, mesmo assim, já, no sexto dia do tratamento, 57%

dos pacientes testaram negativo para o vírus. Seis pacientes do grupo tratado com HCQ também receberam azitromicina (500mg no dia 1, seguidos por 250mg por dia, nos outros quatro dias) para prevenir a superinfecção bacteriana. No dia 6, 100% dos pacientes tratados com HCQ em combinação de azitromicina foram curados virológicamente⁷. Em estudos feitos pelo mesmo grupo francês, todos os pacientes melhoraram clinicamente, exceto um paciente de 86 anos que faleceu e um de 74 anos paciente ainda em terapia intensiva. Observou-se queda rápida da carga viral nasofaríngea, com 83% negativo no dia 7 e 93% no dia 8. As culturas de vírus das amostras respiratórias dos pacientes foram negativas em 97,5% dos pacientes no dia 5. Consequentemente, os pacientes foram capazes de receber, rapidamente, alta da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com tempo médio de permanência de cinco dias⁸. Resultados importantes também têm sido verificados com pacientes imunocomprometidos com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) submetidos ao tratamento da COVID-19 com a HCQ¹⁵.

Todavia, em altas dosagens, tanto a cloroquina como a HCQ podem ser mortais¹¹. Além disso, a literatura ainda mostra poucas evidências com estudos em humanos, sendo necessários maiores dados de segurança e eficácia para que seja garantido às comunidades médicas, às agências de saúde e aos governos em todo o mundo o uso generalizado do HCQ na profilaxia e no tratamento COVID-19.

Sendo assim, o uso da hidroxi(cloroquina) pode estar associado a efeitos colaterais perigosos, se a dosagem não for cuidadosamente controlada. O seu uso descontrolado também pode levar à escassez significativa para pacientes que dependem desses medicamentos para tratar outros distúrbios como malária, artrite reumatoide, entre outros. Todavia, foi demonstrado que a hidroxi(cloroquina) tem uma potencial resposta antiviral *in vitro* contra o SARS-CoV2 causador da COVID-19 e um aparente bom resultado na clínica. Portanto, é urgente avaliar melhor a eficácia desse possível tratamento de baixo custo para curar pacientes em um estágio inicial, antes das complicações respiratórias graves irreversíveis.

AGRADECIMENTO

As instituições de fomento públicas são: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Distrito Federal, FAPDF.

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* [Internet]. 2020 Fev [acesso 2020 Mar 23]; 323(13): 1239–1242. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>. doi: 10.1001/jama.2020.2648.

2. Bendavid E, Mulaney B, Sood N, Shah S, Ling E, Bromley-Dulfano R, et

al. COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California. *MedRxiv* [Internet]. 2020 Abr [acesso 2020 Maio 4]. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.14.20062463v2>. doi: 10.1101/2020.04.14.20062463.

3. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents* [Internet]. 2020 Abr [acesso 2020 Abr 12]; 55(4): 105932. Disponível em: <https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/32145363/>

4 Hidroxicloroquina e COVID-19

Chloroquine_and_hydroxychloroquine_as_available_weapons_to_fight_COVID-19. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932.

4. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir--ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Maio [acesso 2020 Abr 14]; 382(19): 1787-1799. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.

5. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv* [Internet]. 2020 Abr [acesso 2020 Abr 28]. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758.

6. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv* [Internet]. 2020 Abr [acesso 2020 Abr 14]. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4>. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037432.

7. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 Mar [acesso 2020 Abr 15]; 105949. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996>. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

8. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020 Abr [acesso 2020 Abr 17]; 101663. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32289548>. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101663.

9. Thorlund K, Dron L, Park J, Hsu G, Forrest JI, Mills EJ et al. A real-time

dashboard of clinical trials for COVID-19. *Lancet Digital Health* [Internet]. 2020 Abr [acesso 2020 Abr 27]. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500\(20\)30086-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500(20)30086-8/fulltext). doi: 10.1016/S2589-7500(20)30086-8.

10. Magill AJ. For the record: a history of malaria chemoprophylaxis Yellow Book. Oxford: University Press New York; 2016.

11. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2020 Mar [acesso 2020 Abr 20]; 16(3): 155-166. Disponível em :<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32034323>. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x.

12. Chang T-H, Lin Y-S, Wang L-F, Yang C-S. Hydroxychloroquine activates host antiviral innate immunity. *Cytokine* [Internet]. 2014 Nov [acesso 2020 Abr 24]; 70(1): 33-34. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/278217108_Hydroxychloroquine_activates_host_antiviral_innate_immunity. doi: 10.1016/j.cyto.2014.07.032.

13. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, 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* [Internet]. 2020 Mar [acesso 2020 Abr 20]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150618>. doi: 10.1093/cid/ciaa237.

14. Lopes A.A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 2000 Set [acesso 2020 Maio 4]; 46(3): 285-288. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-4230200000300015&lng=en. doi: 10.1590/S0104-4230200000300015.

15. Altuntas Aydin O, Kumbasar Karaosmanoglu H, Kart Yasar K. HIV/SARS-CoV-2 co-infected patients in Istanbul, Turkey. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Abr [acesso 2020 Abr 30]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32347975>. doi: 10.1002/jmv.25955.

Como citar este artigo/How to cite this article:

Pacheco TJA, Souza DG, Lima LI, Longo JPF. Panorama mundial de estudos com a hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19. *J Health Biol Sci.* 2020 J; 8(1):1-4.