



## Cloroquina e Hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19: Sumário de Evidências

Aline Mizusaki Imoto<sup>1</sup>  
Leila Bernarda Donato Gottems<sup>2</sup>  
Hua Paiva Castelo Branco<sup>3</sup>  
Levy Aniceto Santana<sup>4</sup>  
Otávio Luis Ramos Monteiro<sup>5</sup>  
Sérgio Eduardo Soares Fernandes<sup>6</sup>  
Fábio Ferreira Amorim<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Doutora e Mestre em Medicina Interna e Terapêutica pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, Pós Doutorado em Saúde baseada em Evidências pela UNIFESP e Pela *University of Ottawa, Canada*. Docente permanente do Programa de Mestrado Profissional e Acadêmico em Ciências da Saúde e membro do Laboratório de Saúde Baseada em Evidências da Escola Superior de Ciências da Saúde - ESCS, Fisioterapeuta do Hospital das Forças Armadas – HFA.

<sup>2</sup> Doutora em Administração e Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília - UnB, Docente permanente do Programa de Mestrado Profissional e Acadêmico em Ciências da Saúde e membro do Laboratório de Saúde Baseada em Evidências da ESCS, Professora do Curso de Enfermagem da Universidade Católica de Brasília - UCB. Enfermeira da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal – SES-DF.

<sup>3</sup> Mestre em Ciências da Saúde pelo programa de mestrado profissional da ESCS, Docente do Curso de Graduação em Enfermagem da ESCS, Enfermeira da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal – SES-DF.

<sup>4</sup> Doutor e Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília - UnB. Docente permanente do Programa de Mestrado Profissional em Ciências para a Saúde e membro do Laboratório de Saúde Baseada em Evidências da Escola Superior de Ciências da Saúde - ESCS. Fisioterapeuta da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal – SES-DF.

<sup>5</sup> Mestre em *Health Informatics* pela *City University London, UK*. Chefe da Seção de Transformação Digital do Hospital das Forças Armadas – HFA.

<sup>6</sup> Mestre em Saúde Coletiva/Epidemiologia pela Universidade de Brasília - UnB, pós-graduado em clínica médica, terapia intensiva, geriatria e gestão. Docente do curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde no Distrito Federal e consultor independente de qualidade em serviços de saúde. Médico intensivista da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal – SES-DF

<sup>7</sup> Doutor em Medicina (Pneumologia), pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB. Docente do Curso de Medicina e Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e membro do Laboratório de Saúde Baseada em Evidências da Escola Superior de Ciências da Saúde - ESCS. Médico pneumologista da SES-DF.

Contato: Profa. Dra. Aline Mizusaki Imoto ; E-mail: [alinem.imoto@gmail.com](mailto:alinem.imoto@gmail.com)

Endereço: SMHN Conjunto A Bloco 01 Edifício Fepecs - Asa Norte, Brasília - DF, 70710-907

## RESUMO

O objetivo deste artigo foi identificar e sumarizar as evidências científicas publicadas sobre o uso da cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes em tratamento para o COVID 19. Por meio de uma estratégia sistemática de busca foram identificados os artigos incluídos no presente estudo, sendo o último levantamento de literatura realizado no dia 10 de abril de 2020. As bases de dados pesquisadas foram: Centre for Evidence-Based Medicine (University of Oxford), Pubmed, BVS, Biblioteca Cochrane. De forma complementar, foram consultados estudos postados no medRxiv. Conclui-se que as evidências disponíveis sobre o tratamento com o uso da cloroquina e hidroxicloroquina para pacientes em tratamento para COVID-19 são consenso de especialistas, estudos in vitro e dois estudos clínicos que apresentam sérias limitações metodológicas. Embora alguns estudos iniciais sugiram efeitos benéficos com o uso dessas drogas, ainda não há dados suficientes para afirmar que elas devam ser utilizadas de forma rotineira. **Conclusão:** Hidroxicloroquina ou cloroquina devem ser indicadas no contexto de ensaios clínicos eticamente aprovados. Não sendo possível a inclusão em um estudo, podem ser consideradas em casos selecionados, de acordo com o estado clínico e os efeitos colaterais da medicação, especialmente em infecções graves e pacientes com fatores de risco para evolução grave da doença.

## INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019, a cidade de Wuhan, na província de Hubei, China, apresentou um surto de insuficiência respiratória aguda de pessoas acometidas por um novo coronavírus, que provocou mais de 800 mortes e infectou em torno de 70.000 pessoas nos primeiros 5 dias da epidemia<sup>1</sup>. Até 27 de janeiro de 2020, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), foram confirmados 2.798 casos do novo coronavírus (SARS-CoV-2) no mundo. Desses, 2.761 (98,7%) foram notificados pela China, incluindo as regiões administrativas especiais de Hong Kong (8 casos confirmados), Macau (5 casos confirmados) e Taipei (4 casos confirmados). Fora do território Chinês, foram confirmados 37 casos, dos quais 36 apresentavam histórico de viagem para China e 34 apresentavam histórico de viagem ou vínculo epidemiológico com um caso confirmado que retornara de viagem para Wuhan, China<sup>2</sup>. Em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) em razão da disseminação do coronavírus. Naquele momento, havia 7,7 mil casos confirmados e 170 óbitos na China e 98 casos em outros 18 países. O vírus se espalhou por países de todo o mundo até que, em 11 de março de 2020, a OMS declarou pandêmico o surto de COVID-19<sup>3</sup>.

Em 04 de abril de 2020, o *Coronavirus Datacenter* do *John Hopkins Hospital* contabilizava 1.181.825 casos confirmados no mundo, 63.902 mortes e 244.246 casos curados<sup>3</sup>. No Brasil, em 3 de fevereiro de 2020, o Ministério da Saúde declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em decorrência da infecção humana pelo SARS-CoV-2, por meio da Portaria MS nº 188, e conforme Decreto nº 7.616, de 17 de novembro de 2011<sup>4</sup>.

Após o primeiro caso confirmado no Brasil em fevereiro de 2020, a situação epidemiológica segue alterações significativas semanalmente, mas apresenta até o momento, concentração de casos nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Ceará, Distrito Federal e Minas Gerais. Até aquela data, haviam sido reportados 376 óbitos no país, representando um percentual de letalidade de 4%<sup>4</sup>. Todavia, há, presumivelmente um expressivo número de portadores assintomáticos e, portanto, a taxa de mortalidade pode estar subestimada.<sup>5</sup>

Segundo estudo realizado pelo *Center for Diseases Control and Prevention* dos Estados Unidos, com base nos dados da China, a mortalidade é maior em adultos mais velhos, particularmente aqueles com sérias condições de saúde subjacentes. Embora a maioria dos casos relatados de COVID-19 na China tenha sido leve (81%), aproximadamente 80% das mortes ocorreram entre adultos com idade  $\geq 60$  anos; apenas uma (0,1%) morte ocorreu em uma pessoa com idade  $\leq 19$  anos<sup>3</sup>.

Além das medidas de suporte aos doentes, a pandemia vem sendo enfrentada com ênfase nas abordagens não farmacológicas com medidas de mitigação e supressão, que incluem o distanciamento social; a testagem dos casos sintomáticos e o isolamento dos casos, com o objetivo de suprimir a transmissão do novo coronavírus a partir de pessoas infectadas<sup>6</sup>. Apesar da aplicação dessas estratégias, observa-se saturação dos serviços de saúde em diversas partes do mundo sobretudo nos setores de cuidados críticos, que ainda discutem a melhor abordagem clínica específica. O SARS-CoV-2 pode resultar em doença grave, incluindo hospitalização, internação em unidade de terapia intensiva e óbito, principalmente entre idosos<sup>6</sup>.

Nessa perspectiva, a definição de um tratamento eficaz tornou-se imperativo, e, no atual contexto da pandemia, há urgência mundial por uma terapia antiviral segura capaz de tratar casos confirmados, e reduzir as complicações e a mortalidade, assim como o consumo de recursos de saúde. Drogas anteriormente propostas para tratamento de doenças virais, incluindo surtos anteriores por outros coronavírus (SARS-CoV-1 e MERS-CoV), começaram a ser testadas, destacando-se a cloroquina e seu análogo a hidroxicloroquina, associados ou não à Azitromicina e outras medicações antivirais, em pacientes com COVID-19.<sup>7-9</sup>

A cloroquina é utilizada há mais de 70 anos em todo o mundo para tratamento da malária e de doenças reumatológicas. Entretanto, a eficácia e efetividade da cloroquina para tratamento de pacientes acometidos pela COVID-19 ainda não está clara<sup>10</sup>.

Embora a hidroxicloroquina e a cloroquina tenham demonstrado atividade antiviral contra SARS-CoV-2 em estudos *in vitro*, a hidroxicloroquina parece ter uma ação mais potente<sup>11</sup>. Ademais, a hidroxicloroquina apresenta uma segurança clínica superior à da cloroquina com o uso a longo prazo<sup>12</sup>. Em estudo clínico não randomizado de Gautret et al (2020)<sup>7</sup>, a azitromicina adicionada à hidroxicloroquina foi significativamente mais eficiente na eliminação do vírus.

Pelo fato de não existir consenso e os dados de pesquisas em humanos ainda estarem em andamento, é importante que as evidências sobre o tratamento para a COVID-19 sejam identificadas e discutidas. A pergunta da presente pesquisa foi: Quais as evidências sobre o uso da cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes em tratamento para COVID-19?

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi identificar e sumarizar as evidências científicas publicadas sobre o uso da cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes em tratamento para o COVID-19.

## MÉTODOS

### Busca por estudos

Por meio de uma estratégia de busca elaborada com os termos relacionados a COVID-19 e hidroxicloroquina/cloroquina/azitromicina foram identificados os artigos incluídos no presente estudo, sendo o último levantamento de literatura realizado no dia 10 de abril de 2020.

### Bases de dados

As bases de dados pesquisadas foram: *Centre for Evidence-Based Medicine (University of Oxford)*, Pubmed, BVS, Biblioteca Cochrane. De forma complementar, foram consultados estudos postados no medRxiv.

### Estratégia de busca

("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept] OR Wuhan coronavirus OR Wuhan seafood market pneumonia virus OR COVID19 virus OR COVID-19

virus OR coronavirus disease 2019 virus OR SARS-CoV-2 OR SARS2 OR 2019-nCoV OR 2019 novel coronavirus)) AND ("Chloroquine"[Mesh] OR chlorochin OR chingamin OR khingamin OR nivaquine OR chloroquine sulfate OR sulfate, chloroquine OR chloroquine sulphate OR sulphate, chloroquine OR aralen OR requin OR arechine)

("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept] OR Wuhan coronavirus OR Wuhan seafood market pneumonia virus OR COVID19 virus OR COVID-19 virus OR coronavirus disease 2019 virus OR SARS-CoV-2 OR SARS2 OR 2019-nCoV OR 2019 novel coronavirus)) AND ("Hydroxychloroquine"[Mesh] OR oxychloraphin OR oxychloroquine OR hydroxychlorochinum OR plaquenil OR hydroxychloroquine sulfate OR hydroxychloroquine sulfate (1 1) OR salt)

("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept] OR Wuhan coronavirus OR Wuhan seafood market pneumonia virus OR COVID19 virus OR COVID-19 virus OR coronavirus disease 2019 virus OR SARS-CoV-2 OR SARS2 OR 2019-nCoV OR 2019 novel coronavirus)) AND ("Azithromycin"[Mesh] OR azithromycin OR summed OR veraseptol OR vinjam OR CP-62993 OR CP 62993 OR CP62993 OR zithromax OR azitrocin OR aza dose OR ultron OR zithromax OR azithromycin dihydrate OR dihydrate, azithromycin OR azithromycin monohydrate OR monohydrate, azithromycin OR goal cetavlon)

### **Crêterios para sele o dos estudos**

Um avaliador realizou a sele o dos estudos de acordo com os seguintes cr terios de inclusão: estudos de todos os desenhos metodológicos que avaliaram ou emitiram opinião sobre o tratamento de pacientes diagnosticados com a COVID-19 e o uso da cloroquina/hidroxicloroquina, azitromicina. Outros dois avaliadores analisaram os achados e a sua interpreta o.

Os estudos foram categorizados e sumarizados quanto ao local de realiza o do estudo, tipo de estudo. O resultado e conclusão de cada estudo foi descrita.

### **RESULTADOS**

Após a sele o dos estudos, foram incluídas duas revisões narrativas, uma revisão sistemática, dois estudos clínicos, um estudo *in vitro*, um consenso de especialistas e um editorial. Todos os estudos foram publicados em 2020. O sumário dos estudos incluídos sobre o uso da cloroquina/ hidroxicloroquina e azitromicina podem ser visualizados no Quadro 1.

Quadro 1-Síntese dos estudos incluídos sobre COVID-19 e Hidroxicloroquina e Cloroquina

<b>Autor, ano</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Mecanismo de ação da medicação</b>	<b>Resultado</b>	<b>Limitações</b>
Duan (2020) <sup>19</sup>	China	Revisão, acesso apenas ao abstract (limitação – idioma)	Revisar os efeitos farmacológicos e tóxicos relacionados à cloroquina	Não relata no resumo	Existe o risco de fosfato de cloroquina causar intoxicação aguda ou até a morte. A dosagem usada de acordo com a dosagem clínica atual recomendada e o curso do tratamento são maiores do que a do tratamento anterior para malária. É preciso um acompanhamento clínico rigoroso das reações adversas.	Não aborda a terapêutica específica para o novo coronavírus, apenas revisa efeitos farmacológicos, metabolismo, distribuição, e mecanismos toxicológicos relacionados à cloroquina hidroxiclороquina. Artigo completamente escrito em chinês, comprometendo a interpretação precisa dos pesquisadores.
Zhou (2020) <sup>14</sup>	China	Revisão	Identificar medicamentos seguros e efetivos para tratamento de pacientes com COVID-19	Os mecanismos dão forte apoio à hipótese de que a hidroxicloroquina atenua a progressão da COVID-19 de leve a grave, inibindo a superativação do sistema imunológico.	A cloroquina exibe um efeito inibitório promissor, entretanto apresenta efeitos colaterais graves. A hidroxicloroquina apresenta um efeito antiviral semelhante a cloroquina e pode ser uma melhor abordagem terapêutica que é a inibição das citocinas, suprimindo a ativação das células T. Há a necessidade de ensaios clínicos de melhor esclarecimento do papel da hidroxicloroquina na infecção e progressão da doença.	Sugere a realização de ensaios clínicos para avaliar os efeitos da hidroxicloroquina na prevenção e na limitação da progressão da SARS-CoV-2.

Gautret, (2020) <sup>7</sup>	França	Estudo clínico com alocação não aleatória comparando dois serviços (intervenção e controle)	Avaliar o papel da hidroxicloroquina nas cargas virais respiratórias	Não foram descritos os mecanismos pelo qual a Hidroxicloroquina age reduzindo a carga viral e nem o efeito sinérgico da combinação da Hidroxicloroquina e Azitromicina.	Amostra do estudo 36 pacientes, destes 6 eram assintomáticos, 22 apresentavam sintomas de infecção do trato respiratório superior e 8 apresentavam sintomas de infecção do trato respiratório inferior. Vinte casos foram tratados com hidroxicloroquina e 16 foram compuseram o grupo -controle. No sexto dia pós-inclusão, 70% dos pacientes tratados com hidroxicloquina foram virologicamente curados em comparação com 12,5% do grupo controle. 100% dos indivíduos tratados com azitromicina associada à hidroxicloroquina (6 pacientes) negativaram sua carga viral no sexto dia. O tratamento com hidroxicloroquina está significativamente associado à redução / desaparecimento da carga viral em pacientes com COVID-19 e seu efeito é reforçado pela azitromicina.	Amostra de tamanho pequeno; acompanhamento até o desfecho de longo prazo limitado e a perda de pacientes no decorrer do estudo. Não foram apontados efeitos secundários.
Cortegiani, (2020) <sup>10</sup>	Itália	Revisão sistemática	Sumarizar as evidências relativas à cloroquina para o tratamento de	A Cloroquina bloqueia a infecção viral aumentando o pH endossômico	Foram incluídos seis artigos (uma carta ao editor, um estudo in vitro, um editorial, trabalho	Ausências de critérios de avaliação da qualidade metodológica e

			COVID-19	e interferindo com a glicosilação do receptor celular de SARS-CoV.	de consenso de especialistas, dois documentos de diretrizes nacionais). A cloroquina parece ser eficaz na limitação da replicação de SARS-CoV-2 (vírus que causa COVID-19) in vitro. Existem 23 ensaios clínicos em andamento na China. Há evidência pré-clínica da eficácia, porém o uso clínico deve 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.	das evidências das publicações incluídas na revisão.
Multicenter collaboration group, (2020) <sup>15</sup>	China	Consenso de “experts” acesso apenas ao abstract (limitação – idioma)	Opinar sobre o tratamento de pacientes com cloroquina	Efeitos antivirais	A cloroquina pode melhorar a taxa de sucesso do tratamento, diminuir a internação e melhorar o resultado do paciente. O presente consenso recomendou de fosfato de cloroquina, 500 mg duas vezes por dia, durante 10 dias, para pacientes diagnosticados como casos leves, moderados e graves de nova pneumonia por coronavírus e sem	Embora seja tecnicamente embasado por estudos in vitro, é um consenso de especialistas. Artigo completamente escrito em chinês, comprometendo a interpretação precisa dos pesquisadores.



					contraindicações à cloroquina.	
Yao (2020) <sup>16</sup>	China	Estudo in vitro	Verificar o apoio ao uso de hidroxicloroquina na infecção por SARS-CoV-2	O mecanismo molecular de ação da cloroquina e a hidroxicloroquina ainda não estão claramente elucidados.	Sugere-se que pode inibir o coronavírus a partir de alterações no pH da superfície da membrana celular e, assim, inibir a fusão do vírus com a célula humana. A hidroxicloroquina mostrou-se uma atividade antiviral, profilática e perfil de segurança superior a cloroquina in vitro.	Estudos in vitro apresentam baixo nível de evidência.
Ferner, (2020) <sup>18</sup>		Editorial	Fornecer um editorial com visão ampla sobre os estudos de cloroquina e hidroxicloroquina	Explicação com base pouco consistente de que há um aumento do pH intracelular inibindo a fusão Auto fagolisossômica e enzimas inativadoras as quais os vírus necessitam para replicação. A cloroquina também pode afetar a glicosilação da conversão da angiotensina enzima-2, o receptor usado pelo SARS-CoV-2 para entrar nas células.	Os resultados alertam para uma disparidade entre os estudos laboratoriais e humanos. Os estudos em humanos apresentam sérias falhas metodológicas e não explicam o mecanismo de ação da cloroquina. Há uma necessidade de um tratamento efetivo para a covid-19 como uma vacina ou medicamento específico. Até o momento nenhuma intervenção deve ser assumida como eficaz. Exceto para suporte, a infecção com SARS-CoV-2 é "essencialmente intratável."	Trata-se de uma opinião de especialista com baixo nível de evidência.

Chen (2020) <sup>13</sup>	China	Ensaio clínico randomizado	Avaliar a eficácia de hidroxicloroquina no tratamento de pacientes com COVID-19.	Efeito antiviral e regulação do sistema auto imune.	O grupo que foi submetido ao uso de hidroxicloroquina apresentou: menor tempo de remissão da tosse; maior proporção de melhora da pneumonia. .	Tempo de seguimento curto, apenas até o 5º dia de tratamento. Não menciona se o avaliador foi mascarado. Estudo não publicado em revista revisada por pares até a data da elaboração do sumário de evidências.
---------------------------	-------	----------------------------	--	---	--	--

Apenas dois estudos em humanos foram publicados. O estudo realizado na França por Gautret et al (2020)<sup>7</sup> mostrou uma redução significativa do transporte viral da COVID-19 no 6º dia após a comparação com os controles e uma duração média de transporte muito menor do que a relatada na literatura por pacientes não tratados. A azitromicina adicionada à hidroxicloroquina foi significativamente associada a eliminação do vírus. O estudo apresenta sérias considerações metodológicas como viés pela perda de pacientes, pouco tempo de seguimento e pequeno tamanho amostral.

O estudo de Chen et al (2020)<sup>13</sup> é um ensaio clínico randomizado em que 31 pacientes foram designados para receber um HCQ adicional de 5 dias (400 mg / d). Os desfechos foram: tempo de recuperação clínica (TTCR), características clínicas e resultados radiológicos. O momento de avaliação foi no início e 5 dias após o tratamento para avaliar o efeito do HCQ. Todos receberam o tratamento padrão (oxigenoterapia, antivirais, antibacterianos e imunoglobulina, com ou sem sem corticosteróides). Houve melhora dos desfechos avaliados de forma favorável ao uso da hidroxicloroquina. Entretanto, o tempo de seguimento foi curto (cinco dia após início do tratamento), não há menção se o avaliador tinha conhecimento do grupo ao qual o paciente pertencia, e como outros agentes antivirais também foram utilizados não há como afirmar que o efeito observado tenha sido associado ao uso da hidroxicloroquina e não a um fator confundidor. Esse estudo foi disponibilizado no medRxiv em 10 de abril de 2020, não publicado em revista revisada por pares até o momento da elaboração do sumário de evidências.

O estudo in vitro de Zhou et al (2020)<sup>14</sup> mostra que a cloroquina exibe um efeito inibitório promissor, entretanto apresenta efeitos colaterais graves e propõe o uso da hidroxicloroquina no lugar da cloroquina, pois apresenta um efeito antiviral semelhante e pode

ser uma melhor abordagem terapêutica que é a inibição das citocinas, suprimindo a ativação das células T.

A revisão de Cortegiani et al (2020)<sup>10</sup> demonstra que há evidência pré-clínica da eficácia, porém o uso clínico da hidroxicloroquina deve ser eticamente aprovado como um estudo, conforme declarado pela OMS. Dados de segurança e dados de ensaios clínicos de alta qualidade são urgentemente necessários.

Com base no consenso de especialistas do *Multicenter Collaboration Group* (2020)<sup>15</sup> e no estudo *in vitro* de Yao et al (2020)<sup>16</sup>, o esquema terapêutico sugerido para a cloroquina foi de 500 mg duas vezes por dia, durante 10 dias, para pacientes diagnosticados como casos leves, moderados e graves de nova pneumonia por COVID-19 e sem contraindicações à cloroquina. O esquema terapêutico para a hidroxicloroquina foi de 400 mg duas vezes ao dia de sulfato de hidroxicloroquina administrada por via oral, seguida de uma dose de manutenção de 200 mg administrada duas vezes ao dia por 4 dias para a infecção por SARS-CoV-2<sup>11</sup>. O estudo de Yao et al (2020)<sup>16</sup> mostrou que a hidroxicloroquina apresentou um efeito antiviral maior que a cloroquina.

Segundo o *Centre for Evidence-Based Medicine* da *University of Oxford*, publicado em 25 de março de 2020, mais pesquisas devem abordar a dose e a duração ideais do tratamento com a cloroquina/hidroxicloroquina, explorar os efeitos colaterais e os resultados a longo prazo<sup>12</sup>. Verificou-se que existe um maior risco de efeitos colaterais em casos de comprometimento renal e hepático e houve relatos isolados de lesão renal e hepática causadora da doença de COVID-19<sup>17</sup>. Evidências empíricas sugerem que a hidroxicloroquina tem um melhor perfil de segurança e, portanto, pode ser preferível concentrar os esforços de pesquisa nesse metabólito menos tóxico.

Ferner et al (2020)<sup>16</sup> e Duan et al (2020)<sup>19</sup> advertem quanto aos eventos adversos. Segundo esses estudos, o uso amplo da hidroxicloroquina irá expor os pacientes a consequências fatais, incluindo reações cutâneas, falência hepática e arritmia ventricular principalmente se prescrita associada a azitromicina<sup>18</sup>. Ademais, existe o risco de fosfato de cloroquina causar intoxicação aguda ou até a morte<sup>19</sup>.

## CONCLUSÕES

As evidências disponíveis sobre o tratamento com o uso da cloroquina e hidroxicloroquina para pacientes em tratamento para COVID-19 são consenso de especialistas, estudos *in vitro* e dois estudos clínicos que apresentam sérias limitações metodológicas. Desse

modo, embora alguns estudos iniciais sugiram efeitos benéficos com o uso dessas medicações, ainda não há dados suficientes para afirmar que elas devam ser utilizadas de forma rotineira. Os efeitos são mais favoráveis para o uso da hidroxicloroquina por seu maior efeito antiviral *in vitro* e segurança em estudos a longo prazo. O número de pacientes tratados em estudos publicados são 26 no estudo de Gautret et al (2020)<sup>7</sup> realizado na França e 31 no estudo de Chen et al (2020)<sup>11</sup>. Face as evidências atuais, o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina deve ser indicado no contexto de ensaios clínicos eticamente aprovados conforme orientação da OMS. Não sendo possível a inclusão em um estudo, o uso pode ser considerado em casos selecionados, de acordo com o estado clínico e os efeitos colaterais da medicação, especialmente em infecções graves e pacientes com fatores de risco para evolução grave da doença.

## REFERÊNCIAS

- 1- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. J Adv Res 2020;24:91-98. doi:10.1016/j.jare.2020.03.005.
- 2- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico 6. Doença pelo Coronavírus 2019. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/03/BE6-Boletim-Especial-do-COE.pdf>. Acessado em: 10 de abril de 2020.
- 3- CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69(12):343-346. doi:10.15585/mmwr.mm6912e2.
- 4- Coronavirus Resource Center. John Hopkins University. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acessado em 04 de abril de 2020.
- 5- Arentz M, Yim E, Klaff L, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. JAMA; 2020. doi:10.1001/jama.2020.4326
- 6- Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. Report 9. Imperial College COVID-19. Response Team. March 16, 2020. Disponível em: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial->

- college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf. Acessado em: 11 de abril de 2020.
- 7- Gautret P, Lagier JC, 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* 2020:105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
  - 8- de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(8):4875-84. doi:10.1128/AAC.03011-14.
  - 9- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005 Aug 22;2:69. doi:10.1186/1743-422X-2-69.
  - 10- 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; pii:S0883-9441(20)30390-7. doi:10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
  - 11- Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D, et al. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem* 2006;49:2845-2849.
  - 12- Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF, American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016;123(6):1386-94. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.058.
  - 13- 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*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>. Acessado em: 10 de abril de 2020.
  - 14- Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020; pii:dkaa114. doi:10.1093/jac/dkaa114.
  - 15- Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the

- treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(3):185-188. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009
- 16- 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* 2020; pii:ciaa237. doi:10.1093/cid/ciaa237.
- 17- Frie K, Gbinigie K. Oxford COVID-19 Evidence Service Team: Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19. Disponível em: <https://www.cebm.net/covid-19/chloroquine-and-hydroxychloroquine-current-evidence-for-their-effectiveness-in-treating-covid-19>. Acessado em: 10 de abril de 2020.
- 18- Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ* 2020;369:m1432. doi: 10.1136/bmj.m1432
- 19- Duan YJ, Liu Q, Zhao SQ, Huang F, Ren L, Liu L et al. The Trial of Chloroquine in the Treatment of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) and Its Research Progress in Forensic Toxicology. *Fa Yi Xue Za Zhi* 2020;36(2). doi:10.12116/j.issn.1004-5619.2020.02.001