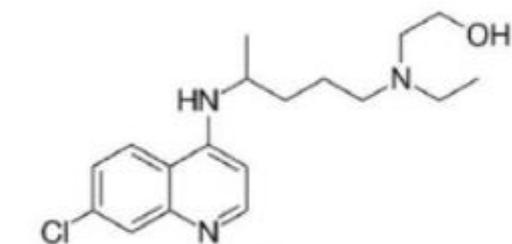
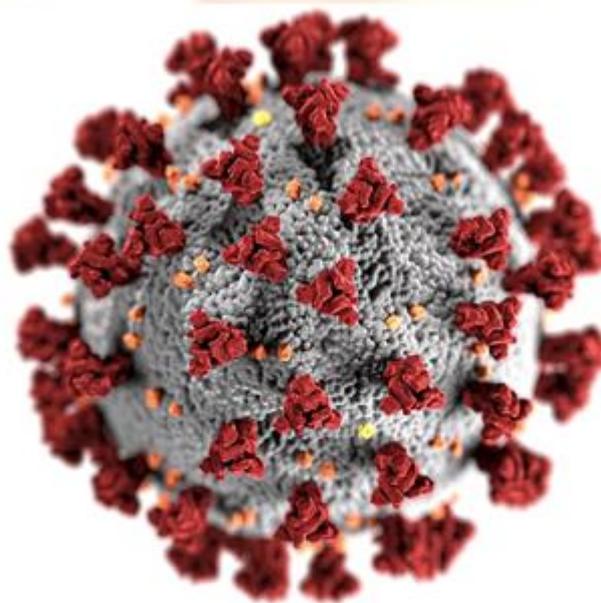
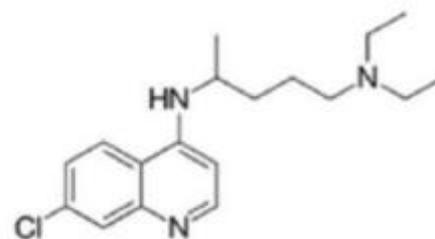


# Informativos sobre o uso da cloroquina no enfrentamento da COVID-19

ISSN 2675-4045



HIDROXICLOROQUINA



CLOROQUINA

VOLUME I  
INFORMATIVO Nº 05

**Uso na COVID-19 - Risco  
terapêutico e Toxicidade (A)**

MAIO/2020

CiPharma - Ciência em Ação

**CLOROQUINA**

No enfrentamento da COVID-19



2020 PPG CiPharma.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

### **Elaboração, distribuição e informações**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPG CiPharma

Escola de Farmácia

Universidade Federal de Ouro Preto

Campus Morro do Cruzeiro s/n, CEP: 35400-000 – Ouro Preto/MG

Tel: (31) 3559-1054

Site: <https://covid19.cipharma.ufop.br>

E-mail: [cipharmarespondesobrecloroquinacovid-19@ufop.edu.br](mailto:cipharmarespondesobrecloroquinacovid-19@ufop.edu.br)

### **Equipe responsável**

Prof. Dr. André Luís Morais Ruela (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

MSc. Débora Priscila de Campos (PPG CiPharma/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Dênia Antunes Saúde Guimarães (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof. MSc. Euler Horta Marinho (DECSI/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Flávia Dias Marques Marinho (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Jacqueline de Souza (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lorena Ulhôa Araújo (DEFAR/Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Mônica Cristina Teixeira (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Neila Márcia Silva Barcellos (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Dr<sup>a</sup>. Tamires Guedes Caldeira (PPG CiPharma/Universidade Federal de Ouro Preto)

Este informativo contou com a colaboração especial da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Andrea Grabe-Guimarães (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto) e da Farmacêutica e doutoranda do PPG-CiPharma Luana Amaral Pedroso.

### **Coordenação e supervisão**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Jacqueline de Souza (DEFAR/UFOP)

## Uso Terapêutico

A cloroquina (CQ) e a hidroxicloroquina (HCQ) são fármacos imunomoduladores utilizados terapeuticamente, até o momento, no tratamento da malária, artrite reumatoide e lúpus. Na COVID-19, estudos *in vitro* sugerem uma possível inibição da replicação do SARS-CoV-2 pela glicosilação terminal da enzima conversora de angiotensina 2, produzida pelos vasos pulmonares, inibindo a ligação do vírus ao receptor que permite a entrada do mesmo nas células hospedeiras. Em adição, é relatada inibição da infecção viral por meio da elevação do pH endossômico, interferindo, assim, na fusão viral/celular; bem como a contribuição destes fármacos para a prevenção da disseminação do vírus em culturas celulares (RAINSFORD et al., 2015; ROSA; SANTOS, 2020). Por outro lado, há que se considerar que os efeitos imunomoduladores conhecidos e potentes da CQ e HCQ, motivos pelos quais são usadas no tratamento de doenças autoimunes e vem justificando a lógica original para seu uso em pacientes com COVID-19, podem inversamente minar sua utilidade no contexto do tratamento desta grave infecção viral respiratória. Especificamente, o impacto da HCQ na produção de citocinas e na supressão da apresentação de antígenos pode ter consequências imunológicas que dificultam respostas imunes antivirais inatas e adaptativas para pacientes com COVID-19. A atividade da HCQ no contexto de inflamação induzida por vírus, atividade imune inata e respostas adaptativas cria um ambiente complexo; o qual requer estudo cuidadoso para decifrar e discernir quais pacientes, dosagem e estágio da doença podem se beneficiar dessa intervenção (MEYEROWITZ; VANNIER; FRIESEN, 2020).

É sabidamente sedimentado o conhecimento de que o uso de um fármaco não deve ser justificado unicamente por seus potenciais mecanismos de ação e observações obtidas em estudos experimentais pré-clínicos. Para alcance do objetivo de oferecer um tratamento seguro ao paciente com COVID-19, com maior probabilidade de benefícios do que riscos, torna-se necessário o emprego de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos controlados por placebo; ou seja, estudos com qualidade metodológica adequada para minimizar a incerteza de seus resultados.

Atualmente, no enfrentando da pandemia causada pela infecção pelo SARS-CoV-2, causador da COVID-19, para a qual não existem terapias específicas comprovadas, além de cuidados de suporte; no entanto, um grande número de pacientes recebeu terapias de uso *off-label* e compassivo, como CQ, HCQ, azitromicina, lopinavir-ritonavir, remdesivir e outros. Esta indicação teve como base as suas propriedades antivirais e/ou anti-inflamatórias detectadas *in vitro*. Essas terapias foram inicialmente realizadas sem grupos controles, no entanto, com o avançar do tempo de experiência com a doença, os estudos procuram se aproximar dos métodos corretos; como é o caso de alguns estudos

mais recentes realizados na China e nos EUA (CLINICAL TRIALS, 2020; GELERIS et al., 2020).

Muitas revisões sistemáticas têm sido realizadas no intuito de identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso da HCQ e CQ para COVID-19 (PRINCIPI; ESPOSITO, 2020; MENEZES; SANCHES; CHEQUER, 2020; PACHECO et al., 2020). Contudo, todas estas revisões concluem não haver evidências suficientes para o uso da CQ e HCQ no tratamento da COVID-19, principalmente preventivamente.

Na Índia, contudo, o uso profilático de CQ e HCQ para profissionais da saúde que tiveram contato com pessoas com COVID-19 foi recomendado. A decisão foi baseada em estudos experimentais e a eficiência da medida ainda não foi relatada; desencorajando assim, a utilização ampla, mesmo para profissionais da saúde (INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH-ICMR, 2020).

Neste contexto, ressalta-se a atual necessidade da realização de ensaios clínicos pragmáticos, envolvendo um número maior de pacientes, para que seja possível analisar a efetividade no combate ao SARS-CoV-2, bem como a segurança do uso desses fármacos.

## **Método Utilizado**

Uma breve revisão foi realizada no Medline, base de dados de artigos científicos considerada a mais completa para a área da saúde, a qual engloba jornais de estudos não clínicos e clínicos, artigos originais, revisões, ensaios clínicos randomizados, opiniões, entre outros. Para a busca das publicações foram utilizados os unitermos cloroquina, hidroxicloroquina, segurança terapêutica (ou toxicidade) e toxicidade cardíaca (ou cardiotoxicidade). Até o dia 12 de maio de 2020, os seguintes números foram encontrados:

1. Para a CQ e seu uso na COVID-19, doença respiratória aguda causada pelo novo coronavírus, oficialmente denominado SARS-CoV-2, foram publicados 183 artigos. O primeiro deles foi publicado em março de 2020, abordando os mais diversos aspectos clínicos e não clínicos buscando o racional para o seu uso na pandemia. Dentre os 183 registros encontrados, 46 são revisões e cerca de 100 apresentam considerações e resultados sobre o uso clínico da CQ na COVID-19. Considerando a segurança terapêutica (toxicidade) destes medicamentos foram encontrados cerca de 1400 artigos de caráter mais geral mostrando dados e informações de seus efeitos em humanos. Dentre estes, 36 dedicaram-se especificamente aos estudos relativos à COVID-19, 34 foram voltados para a segurança cardíaca ou



## Referências

ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2020. Feb21 -Identifier NCT04280705, Adaptive COVID-19 Treatment Trial. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705> Acesso em 19 de maio de 2020.

GELERIS, J.; SUN, Y.; PLATT, J.; ZUCKER, J.; BALDWIN, M.; HRIPCSAK, G.; LABELLA, A.; MANSON, D. K.; KUBIN, C.; BARR, G.; SOBIESZCZYK, M. E.; SCHLUGER, N. W. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>

MENEZES, C. R.; SANCHES, C.; CHEQUER, F. M. D. Efetividade e toxicidade da cloroquina e da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da COVID-19. O que sabemos até o momento? *Journal of Health & Biological Sciences*. v. 8, n. 1, p. 1-9, 2020. <https://doi.org/10.12662/2317-3206jhbs.v8i1.3206.p1-9.2020>

MEYEROWITZ, E. A.; VANNIER, A. G. L.; FRIESEN, M. G. N.; SCHOENFELD, S.; GELFAND, J. A.; CALLAHAN, M. V.; KIM, A. Y.; REEVES, P. M.; POZNANSKY, M. C. Rethinking the role of hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *FASEB Journal*. v. 24, n. 5, p. 6027-6037, 2020. <https://doi.org/10.1096/fj.202000919>

PACHECO, R. L.; PACHITO, D. V.; BAGATTINI, A. M.; RIERA, R. Hidroxicloroquina e cloroquina para COVID-19. Revisão sistemática rápida. 2020. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/19/rapid-review-hidroxicloroquina-covid19/> Acesso em 15 de maio de 2020.

PRINCIPI, N.; ESPOSITO, S. Chloroquine or hydroxychloroquine for prophylaxis of COVID-19. *The Lancet*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30296-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30296-6)

RAINSFORD, K. D.; PARKE, A. L.; CLIFFORD-RASHOTTE, M.; KEAN, W. F. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. v. 23, n. 5, p. 231-269, 2015. <https://doi.org/10.1007/s10787-015-0239-y>

ROSA, S. G. V.; SANTOS, W. C. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Revista Panamericana de Salud Publica*. v. 44, p. 1-7, 2020. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.40>