
HIDROXICLOROQUINA COMO ALTERNATIVA PARA O TRATAMENTO DA COVID-19 – EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

Ana Karoliny de Melo Silva¹ | José Leonardo Gomes Coelgo² | Iasmin Caroline de Oliveira Alves³ | Willma José de Santana⁴ | Emanuela Machado Silva Saraiva⁵

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo revisar a literatura publicada acerca de evidências sobre a utilização da hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19, levando em consideração sua toxicidade. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura através da busca de artigos publicados entre janeiro e agosto de 2020, indexados nas bases de dados SciELO, BVS e Pubmed. Foram identificados 116.359 artigos na busca inicial. Mediante o uso dos critérios de inclusão e exclusão, e leitura dos títulos, 23 artigos foram eleitos para leitura na íntegra, dos quais 7 foram selecionados para síntese final deste estudo. A urgência em encontrar um medicamento capaz de curar a COVID-19 desencadeou uma corrida entre os cientistas na busca pelo medicamento mais eficaz, entretanto nenhum estudo foi capaz de trazer evidências concretas de que a hidroxicloroquina é efetiva no tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2.

PALAVRAS-CHAVE

Cardiotoxicidade. COVID-19. Hidroxicloroquina. Efeitos Adversos.

ABSTRACT

The present study aimed to review the published literature on evidence on the use of hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19, taking into account its toxicity. This is an integrative literature review through the search for articles published between January and August 2020, indexed in the SciELO, BVS and Pubmed databases. 116,359 articles were identified in the initial search. By using the inclusion and exclusion criteria, and reading the titles, 23 articles were elected for full reading, of which 7 were selected for the final synthesis of this study. The urgency to find a drug capable of curing COVID-19 has sparked a race among scientists in the search for the most effective drug, however no study has been able to bring concrete evidence that hydroxychloroquine is effective in treating SARS-CoV-2.

KEYWORDS

Heart toxicity. COVID-19. Hydroxychloroquine. Adverse effects.

INTRODUÇÃO

O sulfato de hidroxicloroquina (HCQ) é um derivado hidroxilado da cloroquina, que foi inicialmente utilizada como agente antimalárico, todavia, observações experimentais e clínicas também descreveram a eficácia da hidroxicloroquina em várias condições, incluindo lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatóide (AR) e condições dermatológicas provocadas ou agravadas pela luz solar, podendo ser usada como tratamento primário ou terapia coadjuvante (PONTICELLI; MORONI, 2017).

Danza et al. (2016), afirma que foi com a utilização da hidroxicloroquina no tratamento de LES onde ocorreu o maior progresso de estudos clínicos sobre os benefícios terapêuticos da droga, comprovando eficácia e segurança. Estudos realizados por Wallace, D. J. *et al.* (2012) mostraram que no LES esse medicamento não apenas controla a inflamação ativa, aumentando a qualidade de vida

dos pacientes bem como melhora a sobrevida, prevenindo danos específicos de órgãos e reduzindo as morbidades.

A hidroxicloroquina também faz parte das opções terapêuticas para o tratamento da AR, apresenta benefício clínico e um bom perfil de segurança. Pode ser usada como monoterapia ou terapia combinada. Além disso, Morris *et al.* (2011) apresentou achados que apoiam o benefício desse medicamento, principalmente quanto a sua ação no metabolismo lipídico e resistência à insulina, condições comuns em pacientes com AR.

Diante da diversidade de utilização clínica da HCQ, é possível perceber que seu mecanismo de ação não se limita a um único processo, a droga possui diversas ações farmacológicas que podem estar associadas ao seu efeito terapêutico, sugere-se que ela atua por meio de diversos mecanismos de ação como: supressão das respostas dos linfócitos T a mitógenos, inibição da quimiotaxia dos leucócitos, estabilização das enzimas lisossômicas, processamento por meio do receptor Fc, inibição da síntese de DNA e de RNA; e captação de radicais livres (KATZUNG; TREVOR, 2017).

O fármaco é bem tolerado e tem um bom perfil de segurança, no entanto a HCQ pode apresentar toxicidade retiniana, associada também a perda visual irreversível, potencialmente progressiva após a suspensão do medicamento (NUNES, 2018). As alterações retinianas resultantes do uso de HCQ não tem tratamento, todavia, estudos mostram que o dano no campo visual central pode ser evitado se for reconhecido antes do comprometimento do epitélio (GAMEIRO FILHO *et al.*, 2018).

Costa (2013) verificou que o tratamento com HCQ está associado ao risco de cardiopatia, caracterizada por insuficiência cardíaca e cardiomiopatia restritiva. Contudo, a cardiotoxicidade é um efeito secundário raro, NEWTON-CHEH *et al.*, 2011 sugeriu que seja realizado eletrocardiograma anualmente para monitorar e detectar precocemente qualquer alteração na condução cardíaca.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Lúpus eritematoso sistêmico, destaca além das reações oftalmológicas e problemas no coração, a diminuição de células brancas e vermelhas do sangue, alterações emocionais, tontura, vômitos e convulsões (OMS, 2020).

Em dezembro de 2019, uma cidade da China apresentou um surto de insuficiência respiratória por um novo coronavírus (SARS-CoV-2), o número de pessoas infectadas aumentou rapidamente, demonstrando o potencial de transmissão do novo patógeno (QUEIROZ *et al.*, 2020), diante disso em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde - OMS declarou que o surto do novo coronavírus constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) – o mais alto nível de alerta da Organização, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional.

Mesmo com a rápida disseminação do vírus e o número de estudos que estão sendo realizados sobre a sua etiologia e tratamento, até o momento não foram relatadas evidências de controle eficaz ou tratamento específico para erradicar a pandemia (OMS, 2020). Assim sendo, a busca por medidas

de prevenção contra o novo coronavírus se tornou urgência mundial, além disso ensaios clínicos estão sendo realizados para investigar intervenções eficazes e drogas que foram propostas anteriormente para o tratamento de outras patologias virais bem como surtos anteriores por outros coronavírus passaram a ser estudadas novamente, dentre elas a HCQ (IMOTO et al., 2020; DEL RIO; MALANI, 2020).

O presente estudo teve como objetivo revisar a literatura publicada acerca de evidências que justifiquem o uso da hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19, levando em consideração sua toxicidade.

REFERENCIAL TEÓRICO

COVID-19: A Pandemia do Século

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recebeu em 31 de dezembro de 2019, um alerta de que diversas pessoas na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, apresentaram pneumonia de etiologia desconhecida, que posteriormente foi elucidada como se tratando de surto de origem viral, de linhagem ainda não manifestada em humanos, o coronavírus. Trata-se de um vírus pertencente à família Coronaviridae, denominado SARS-CoV-2, que tem causado uma infecção respiratória semelhante a um resfriado comum em humanos, denominada COVID-19. Apesar de normalmente causar sintomas leves a moderados, pode ocasionar complicações como pneumonia, e até óbito, principalmente em pacientes que já possuem comorbidades (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2020).

O cenário mundial da pandemia pelo SARS-CoV-2, até o início do mês de agosto de 2020, apontava para um total de 19.358.405 casos confirmados de COVID-19 e 721.718 óbitos em todo o mundo. Os Estados Unidos configura como o detentor da maioria dos casos com 4.941.796 confirmados e 161.356 óbitos, seguido pelo Brasil que contava com 3.012.412 casos e 100.477 óbitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

O manejo da doença se baseia em suma no controle dos sintomas decorrentes da doença e em evitar o agravamento da doença em pacientes com comorbidades que representem risco ao desenvolvimento de formas mais graves. Entretanto, o tratamento farmacológico adequado ainda não foi estabelecido, gerando discussões e controvérsias (CABRAL *et al.*, 2020).

Algumas drogas antimaláricas como cloroquina e hidroxicloroquina que já foram utilizadas como tratamento alternativo em surtos virais anteriores, como SARS-CoV-1 e MERS-CoV, começaram a ser testadas também como proposta para o tratamento do SARS-CoV-2, inclusive em associação com a Azitromicina e outras medicações antivirais. Nos testes *in vitro*, a hidroxicloroquina

demonstrou-se efetiva contra o novo coronavírus, entretanto em pacientes confirmados com COVID-19 sua efetividade e segurança ainda não está esclarecida, tendo ainda estudos que levantam opiniões contrárias (IMOTO *et al.*, 2020)

Hidroxicloroquina: mecanismo de ação e efeitos adversos

A hidroxicloroquina, um análogo da cloroquina, é um fármaco utilizado no tratamento da malária, AR e LES. Embora menos tóxica que a cloroquina, durante o tratamento é necessário fazer avaliação oftalmológica periodicamente, bem como avaliar os níveis de enzimas hepáticas, e seu uso deve ser suspenso se houver indícios de ototoxicidade (MENEZES; SANCHES; CHEQUER, 2020).

A Hidroxicloroquina possui diversos mecanismos de ação, dentre elas interação com grupos sulfidríla, interferência com atividade enzimática, ligação ao DNA, estabilização das membranas lisossômicas, inibição a formação de prostaglandinas, quimiotaxia das células polimorfonucleares e fagocitose, provável transferência com a produção de interleucina 1 dos monócitos, e inibição da liberação de superoxidase dos neutrófilos, além disso ela atua como imunomodulador no tratamento de doenças reumáticas (KATZUNG; TREVOR, 2017).

A cloroquina e a hidroxicloroquina viraram alvo de debates científicos e políticos acerca de sua efetividade no combate ao novo coronavírus, chegando inclusive a ser incluído no protocolo de manejo em pacientes que apresentassem quadros graves da doença. Entretanto devido sua margem terapêutica estreita e seus potenciais efeitos adversos, muitas foram as controvérsias sobre a relação risco-benefício de sua utilização, o que levou a dúvidas sobre sua segurança no tratamento da COVID-19 (CABRAL *et al.*, 2020).

Dentre os efeitos adversos mais frequentes ocasionados pela hidroxicloroquina estão: neutropenia, trombocitopenia, agranulocitose, aplasia anêmica, irritação gastrointestinal, neuromiopia, ototoxicidade, polineurites, convulsões, danos no campo visual como ceratopatia ou retinopatia, precipitação de crises de psoríase e danos hepáticos o que pode levar a acúmulo da droga potencializando ainda mais o risco de eventos adversos. Sabe-se também que a hidroxicloroquina pode provocar arritmias cardíacas bem como prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes, parada cardíaca e até mesmo morte súbito principalmente quando associada a outros medicamentos como a azitromicina (KATZUNG; TREVOR, 2017).

Uso *off-label* na COVID-19

O uso *off label* pode ser definido como a utilização do produto ou medicamento em circunstâncias que diferem da sua finalidade registrada e orientada pela agência reguladora do país

no que diz respeito à idade do usuário, dose a ser administrada, indicação ou via de administração (DIEL *et al.*, 2020).

Desde quando os surtos do novo coronavírus começaram a dar indícios de uma potencial pandemia, a ciência vem alavancando esforços na busca de um tratamento seguro e eficaz capaz de tratar a doença. Levando em consideração que a Hidroxicloroquina já havia sido utilizada no protocolo de tratamento de outros surtos virais, foi lançada a proposta de que a hidroxicloroquina poderia ser utilizada como alternativa em casos mais graves da COVID-19 (MEHRA *et al.*, 2020).

Um dos supostos mecanismos de ação contra o SARS-CoV-2 tem a haver com a inibição da replicação viral pela glicosilação terminal da enzima conversora de angiotensina 2, que é produzida no pulmão, conseqüentemente o vírus não consegue acoplar a esta enzima (MENEZES; SANCHES; CHEQUER, 2020).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura de abordagem qualitativa, realizada entre os meses de maio e agosto do ano de 2020, seguindo seu desenho em seis etapas: Formação da questão de pesquisa; busca na literatura; categorização dos estudos; avaliação dos incluídos; interpretação dos resultados; e, síntese do conhecimento.

Para a busca dos artigos, foram utilizadas as seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SCIELO); Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), utilizando os descritores em DeCS – Descritores em Ciências da Saúde – foram utilizados “hidroxicloroquina”, “coronavírus”, “covid-19” com o uso do operador Booleano OR foi utilizado um fluxograma para demonstrar de maneira mais explícita a busca e seleção dos estudos, conforme a figura 01.

Os critérios de inclusão foram estabelecidos no início da pesquisa, quando foi definido o tema a estudar: optou-se por incluir estudos, no período de janeiro a agosto de 2020, por apresentarem resultados mais atualizados acerca da temática. Na elegibilidade foram incluídos artigos originais, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol; e, excluídos estudos que se encontrassem repetidos entre as bases de dados pesquisadas, estudos inconclusivos ou que identificassem descontextualização em relação ao uso da Hidroxicloroquina com possível terapêutica para o tratamento da COVID-19.

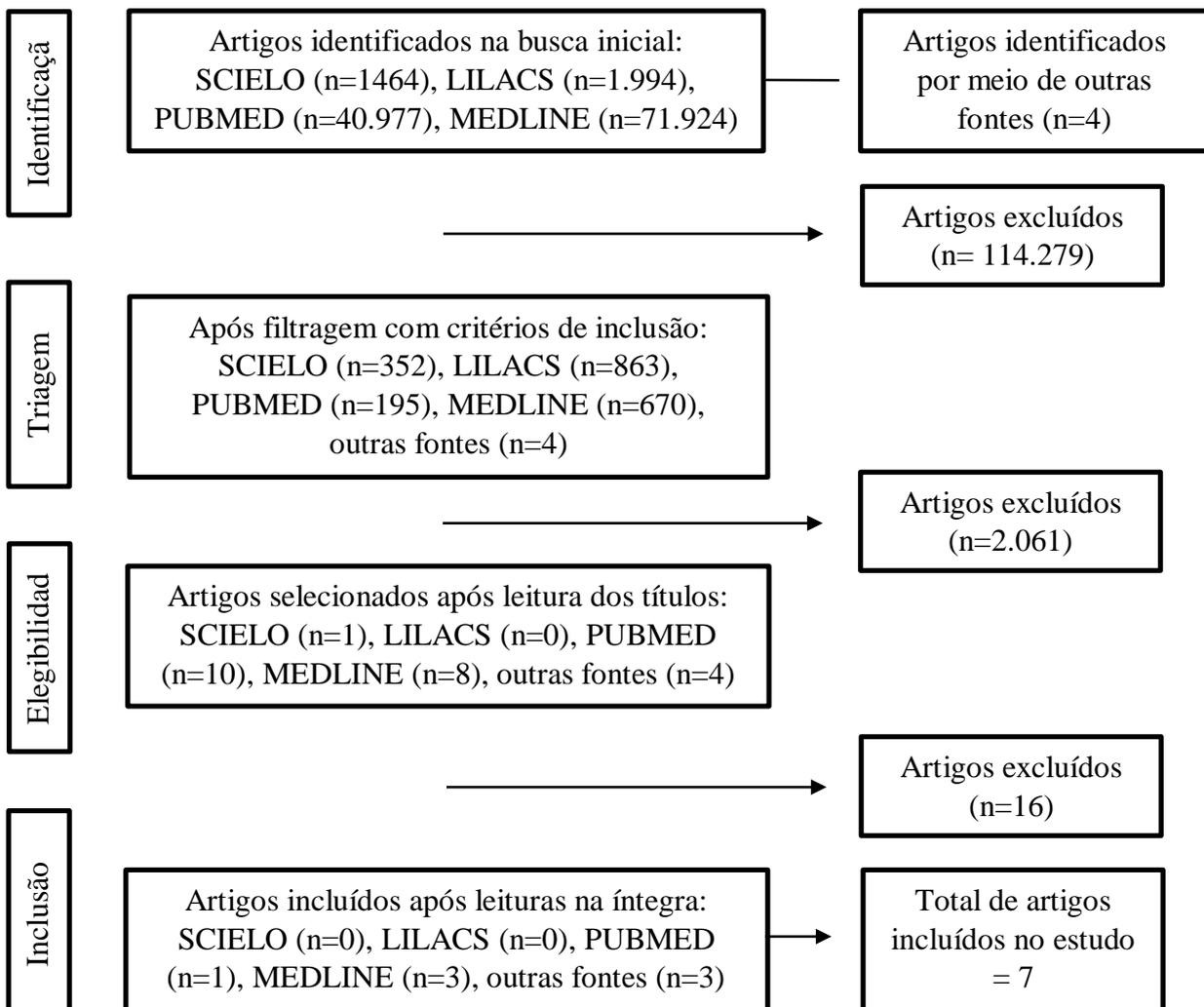
Os dados foram coletados e organizados através de instrumentos construídos para este fim seguindo as recomendações metodológicas deste tipo de pesquisa, contemplando os seguintes itens: identificação do artigo original, características metodológicas do estudo, avaliação do rigor metodológico e avaliação dos resultados encontrados.

Os resultados são apresentados de forma descritiva por meio de tabela, objetivando-se captar evidências que justifiquem ou não a utilização da hidroxicloroquina como alternativa para o tratamento da COVID-19, levando em consideração sua toxicidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca inicial nas bases de dados foram identificados um total de 116.359 entretanto após o uso dos critérios de inclusão e exclusão, seguido de leitura de títulos, 23 artigos foram eleitos para leitura na íntegra, dos quais 7 artigos foram selecionados para síntese final deste estudo. Os demais artigos foram excluídos por motivos de não atenderem aos critérios de inclusão, por não tratarem especificamente da temática escolhida e por se tratarem de artigos de revisão de literatura. A Figura 1 representa esquematicamente o processo desde a identificação até a seleção dos artigos incluídos no presente estudo.

Figura 1 – Descrição do processo de busca e seleção dos artigos incluídos na pesquisa.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Dos 8 artigos selecionados para síntese final apenas um estava no idioma português, sendo os demais todos em inglês. Os dados obtidos a partir desses artigos foram tabulados de forma descritiva no Quadro 1.

Quadro 1 – Síntese dos artigos selecionados, conforme: título, autores e principais resultados da pesquisa.

N	Título do artigo	Autor, ano e país	Tipo de estudo	Principais achados
1	Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial	Zhaowei <i>et al.</i> , 2020. China.	Estudo randomizado.	62 pacientes com COVID-19 confirmado foram divididos aleatoriamente em dois grupos. Os dois grupos receberam o tratamento padrão e apenas um deles recebeu a hidroxicloroquina. Foi observado redução do tempo de recuperação da temperatura corporal em 17 pacientes do grupo controle contra 22 do grupo controle, e redução do tempo de remissão de tosse em 15 pacientes do grupo controle e 22 do grupo tratado. 4 pacientes do grupo controle evoluíram para forma grave da doença. Entretanto foi observado reações adversas como cefaleia e erupção cutânea em dois pacientes que faziam o uso da hidroxicloroquina.
2	Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial	Gautret <i>et al.</i> , 2020. França.	Ensaio clínico aberto não randomizado.	Após 6 dias de acompanhamento com amostra nasofaríngea, de 20 pacientes tratados com hidroxicloroquina, 70% foram curados virologicamente, enquanto dos 16 pacientes do grupo controle apenas 12,5% se curaram. Dos pacientes que receberam hidroxicloroquina e azitromicina (n=6) 100% foram curados.
3	Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomized controlled trial	Wei Tang <i>et al.</i> , 2020. China.	Estudo multicêntrico, randomizado, paralelo, aberto.	150 pacientes internados com COVID-19, foram divididos em dois grupos. 75 fizeram apenas o tratamento padrão e 75 fizeram o tratamento padrão e também receberam a hidroxicloroquina. Um total de 109 pacientes (53 do grupo teste e 56 do padrão) teve a cura virológica bem antes de 28 dias. Não havendo resultados significativos que apoiem a utilização da droga para fim de conversão negativa da carga viral.
4	Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19	Geleris <i>et al.</i> , 2020. Estados Unidos.	Ensaio clínico randomizado, controlado, aberto (coorte).	De 1376 pacientes, 811 receberam hidroxicloroquina e foram acompanhados por 22,5 dias. No momento do corte para análise, não foi observada propensão significativa a risco de intubação ou morte no grupo tratado com hidroxicloroquina. Ao 7º dia de acompanhamento, 86% apresentaram carga viral negativa para SARS-CoV-2 contra 93% do grupo controle.

5	Eventos adversos a medicamentos no tratamento da Covid-19 no Ceará	Cabral <i>et al.</i> , 2020. Brasil.	Estudo transversal.	Entre abril e maio de 2020, foram notificados 996 usos de hidroxiclороquina (ou cloroquina) e azitromicina por pacientes hospitalizados com COVID-19 no estado do Ceará, sendo que no geral 29,2% deles estavam na UTI. De 996 pacientes, 182 apresentaram pelo menos um evento adverso no período estudado, sendo a insuficiência renal isolada (48,4%) e combinada com a insuficiência hepática (20%) os mais relatados, seguidos de 11% de pacientes que apresentaram prolongamento do intervalo QT (CABRAL <i>et al.</i> , 2020).
6	In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Designe of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)	Xueting <i>et al.</i> , 2020.	Experimento <i>in vitro</i> .	Os testes realizados <i>in vitro</i> demonstraram que tanto a cloroquina quanto a hidroxiclороquina possuem boa atividade anti-SARS-CoV-2, onde foi observado diminuição da replicação viral, tendo o efeito da hidroxiclороquina sido superior comparado ao da cloroquina em um período de 24 horas, necessitando de uma dose menor para fazer o efeito desejado.
7	A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19	Boulware <i>et al.</i> , 2020. Estados Unidos.	Ensaio randomizado, duplo-cego	821 adultos assintomáticos expostos ao vírus foram divididos aleatoriamente em dois grupos: 414 para o grupo experimental e 407 para o grupo placebo. O regime de dosagem da hidroxiclороquina foi de 800 mg uma vez, 600 mg 6 a 8 horas depois, 600 mg diariamente por mais 4 dias, totalizando 19 comprimidos em 5 dias. Durante os 14 dias de acompanhamento foi observado que a hidroxiclороquina não preveniu doenças compatíveis com Covid-19, além disso 17 pacientes do grupo experimental e 8 do placebo não aderiram ao experimento devido à ocorrência de efeitos colaterais, e 140 do grupo experimental e 59 do placebo relataram efeitos colaterais, entre eles náuseas, fezes amolecidas e desconforto abdominal, porém sem nenhuma reação adversa grave.

Fonte: Dados da Pesquisa.

O estudo realizado por Zhaowei *et al.* (2020) na China, um dos pioneiros, realizado em meados de fevereiro contou com 62 pacientes com COVID-19 confirmado, que foram divididos aleatoriamente em dois grupos, todos receberam o tratamento padrão, mas um dos grupos recebeu a hidroxicloroquina e o outro não. No grupo tratado com hidroxicloroquina houve muitos achados benéficos em relação a tempo de recuperação da temperatura corporal e tempo de remissão de tosse que foram significativamente reduzidos. Além disso 80,6% dos pacientes tratados com hidroxicloroquina melhoraram no quadro de pneumonia contra 54,8% do grupo controle. Apenas 4 pacientes evoluíram para forma mais grave da doença e estes faziam parte do grupo controle. Entretanto, dois pacientes apresentaram efeitos adversos leves a hidroxicloroquina, um paciente desenvolveu erupção cutânea e o outro, dores de cabeça.

Corroborando com os achados benéficos, o estudo realizado na França, trouxe evidências acerca de 36 pacientes hospitalizados com confirmação da COVID-19. Desses, 14 foram tratados com hidroxicloroquina 600 mg/dia, 6 com hidroxicloroquina 600 mg/dia e azitromicina (500 mg no primeiro dia e 250 mg nos dias subsequentes) e 16 eram controles. Todos os pacientes realizaram o teste de PCR com *swab* nasofaríngeo durante seis dias. No 6º dia do estudo, 70% dos pacientes tratados com hidroxicloroquina foram curados virologicamente em comparação a 12,5% no grupo de controle, sendo que entre os pacientes tratados com azitromicina e hidroxicloroquina a cura foi de 100%, ou seja, segundo os pesquisadores a combinação de hidroxicloroquina e azitromicina é benéfica no que diz respeito a redução da carga viral (GAUTRET *et al.*, 2020).

Um outro estudo bem semelhante ao de Zhaowei *et al.* (2020) também realizado na China, obteve resultado contraditório ao de Gautret *et al.* 2020 contou com 150 pacientes internados com COVID-19, divididos igualmente onde metade receberia apenas tratamento padrão e outra metade tratamento padrão acrescido a hidroxicloroquina numa dose de 1200 mg/dia durante três dias, seguido por doses de manutenção de 800 mg/dia para os dias restantes, num total de duas semanas de tratamento para pacientes com sintomas leves e três semanas para pacientes mais graves. Um total de 109 pacientes (53 do grupo teste e 56 do padrão) foram curados virologicamente bem antes de 28 dias. Não diferenças significativas entre os dois grupos que apoiem a utilização da droga para fim de conversão negativa da carga viral (WEI TANG *et al.*, 2020).

Um ensaio clínico semelhante ao anterior, porém com um número consideravelmente maior de participantes, foi realizado em Nova York, onde foram incluídos 1376 adultos admitidos no hospital com teste positivo para vírus SARS-CoV-2 entre os dias 7 e 8 de abril de 2020 e foram acompanhados por 22,5 dias. Destes pacientes, 811 receberam hidroxicloroquina e apresentaram PaO₂: FiO₂ menor no início do estudo do que os pacientes que não receberam hidroxicloroquina (média, 233 vs. 360 mmHg), e ficaram mais propensos a risco de intubação e morte do que os

pacientes que não fizeram uso do medicamento, mas a diferença não foi significativa para autores (GELERIS *et al.*, 2020).

Embora os pesquisadores americanos não considerem sua análise determinante para decidir sobre a utilização ou não da hidroxicloroquina, eles sugerem a não utilização da medicação e apontam um viés no estudo apresentado por Gautret *et al.*, levando em conta a pequena amostra analisada, um total de 36 pacientes que não traz evidência significativa para o uso do medicamento. Além disso os resultados do estudo de Geleris *et al.* (2020) contradizem os franceses nesse aspecto, pois dos pacientes tratados com hidroxicloroquina ao 7º dia de acompanhamento, 86% apresentaram carga viral negativa para SARS-CoV-2 em comparação a 93% do grupo controle.

Um estudo transversal realizado no estado do Ceará, no nordeste brasileiro visou analisar as notificações de uso e os eventos adversos da hidroxicloroquina e cloroquina para o tratamento da COVID-19 em pacientes internados em hospitais registrados pela Secretaria de Saúde do Estado no período de abril a maio de 2020, onde foram notificados 996 usos de hidroxicloroquina (ou cloroquina) e azitromicina por pacientes hospitalizados com a doença, dos quais 29,2% estavam internados em Unidade de Terapia Intensiva - UTI. Dos pacientes acompanhados, 182 pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso no período estudado, sendo a insuficiência renal isolada (48,4%) e combinada com a insuficiência hepática (20%) os mais relatados, seguidos do prolongamento do intervalo QT (11%). Os pacientes do sexo masculino (66,7%) e com idades entre 4 a 79 anos foram os mais afetados pelos eventos adversos associados ao uso da HCQ (CABRAL *et al.*, 2020).

No mês de agosto de 2020 foi publicado um estudo experimental realizado *in vitro* que analisou a capacidade anti-SARS-CoV-2 da cloroquina e hidroxicloroquina utilizando células semeadas em placas de 96 poços a uma densidade de 1×10^4 células/poço. Os resultados demonstraram que ambas as drogas possuem boa atividade antiviral, onde foi observado diminuição da replicação viral, tendo o efeito da hidroxicloroquina sido superior comparado ao da cloroquina em um período de 24 horas, necessitando de uma dose menor para fazer o efeito desejado. Logo levando em conta os possíveis efeitos adversos, seria mais seguro utilizá-la ao invés da cloroquina (XUETING *et al.*, 2020).

Um ensaio randomizado duplo-cego avaliou a profilaxia pós-exposição ao COVID-19 com hidroxicloroquina recrutou 821 adultos assintomáticos que foram expostos, onde 414 deles foram designados aleatoriamente para o grupo que usaria hidroxicloroquina e 407 para o grupo placebo. O sulfato de hidroxicloroquina foi enviada aos participantes por correio comercial em doses fracionadas, totalizando 19 comprimidos em 5 dias. Não houve resultados benéficos significativos, além disso 17 pacientes do grupo experimental e 8 do placebo não aderiram ao experimento devido à ocorrência de efeitos colaterais, e 140 do grupo experimental e 59 do placebo relataram efeitos colaterais, entre eles

náuseas, fezes amolecidas e desconforto abdominal, porém sem nenhuma reação adversa grave. Apesar das limitações e vieses por se tratar de um teste realizado a distância, concluiu-se que a hidroxicloroquina não trouxe benefício significativa para justificar seu uso como profilaxia pós-exposição, os autores ainda sugeriram que a única forma de acabar com a pandemia é reduzir a transmissão comunitária (BOULWARE *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

A urgência em encontrar um medicamento capaz de curar a COVID-19 desencadeou uma corrida entre os cientistas na busca pelo medicamento mais eficaz, entretanto nenhum estudo foi capaz de trazer evidências concretas de que a hidroxicloroquina é efetiva no tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2. Considerando o princípio da avaliação do risco benefício que justifiquem o uso da HCQ, ainda não há evidências suficientes para garantir a segurança deste. A ocorrência de eventos adversos, promoveu a retirada da HCQ dos protocolos de manejo terapêutico da COVID-19 em países como Brasil, Itália, Bélgica e França.

REFERÊNCIAS

- BROWN, S. M.; PELTAN, I. D.; WEBB, B.; KUMAR, N.; STARR, N.; GRISSOM, C.; BUCKEL W. R.; SRIVASTAVA, R.; HARRIS, E. S.; LEITHER, L. M.; JOHNSON S. A.; PAINE III, R.; GREENE, T. Hydroxychloroquine versus Azithromycin for Hospitalized Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 (HAHPS) – Protocol for a Pragmatic, Open-Label, Active Comparator Trial. **AnnalsATS**. [Utah] v. 17, n. 8, 2020. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202004-309SD
- BOULWARE, D. R.; PULLEN, M. F.; BANGDIWALA, A. S.; PASTICK K.A.; LOFGREN S.M.; OKAFOR, E.C.; SKIPPER C.P.; NASCENE, A.A.; NICOL, M.R.; ABASSI, M.; ENGEN, N.W.; CHENG, M.P.; LABAR, D.; LOTHER, S.A.; MACKENZIE, L.J.; DROBOT, G.; MARTEN, N.; ZARYCHANCKI, R.; KELLY, L.E.; SCHWARTZ, I.S.; MCDONALD, E.G.; RAJASINSHAM, R.; LEE, T.C.; HULLSIEK, K.H. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. **The New England Journal of Medicine**. Minnesota, v. 383, n. 6, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638
- CABRAL, F. F.; PEREIRA, M. B.; BORGES, K. D. M.; PASSOS, A. C. B.; FRANCELINO, E. V.; MONTEIRO, M. P.; ARRAIS, P. S. D. Eventos Adversos a Medicamentos no Tratamento da Covid-19 no Ceará. **Cadernos ESP. Ceará – Edição Especial**. v. 14, n. 1, p. 30-37, 2020. Disponível em: <https://cadernos.esp.ce.gov.br/index.php/cadernos/article/view/401/209>. Acesso em: 24 de julho de 2020.
- CHEN, Z.; HU, J.; ZHANG, Z.; JIANG, S.; HAN, S.; YAN, D.; ZHUANG, R.; HU, B.; ZHANG, Z. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv Whuhan, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Coronavírus: Informações seguras, baseadas em evidências – Equipamentos de Proteção Individual (EPI). Março de 2020. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/03%20Corona%20CFF%2016-03-2020%2016h28.pdf>. Acesso em: 14 de agosto de 2020.

COSTA, A. F. S. C. **Hidroxicloroquina: Uma nova perspectiva na LES**. 2013. 36 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Instituto de Ciências Abel Salazar – Universidade do Porto. Porto, 2013. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/72075/2/30551.pdf>. Acesso em: 14 de setembro de 2020.

DANZA, Álvaro et al. Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. **Rev. méd. Chile**, Santiago, v. 144, n. 2, p. 232-240, feb. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000200012>.

DEL RIO, C; MALANI, P. N. COVID-19- New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. **JAMA**. v. 323, n. 14, p. 1341-1343, 2020. Disponível em: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2762510/jama_del_rio_2020_vp_200034.pdf&hl=pt-BR&sa=T&oi=ucasa&ct=ufr&ei=Z1dfX_JXkaKZAfyquIAE&scisig=AAGBfm1RQjRby70y5YIGRsSjl85zQvGFYg. Acesso em: 14 de agosto de 2020.

DIEL, J. A. C.; HEINECK, I.; SANTOS, D. B.; PIZZOL, T. S. D. Uso off-label de medicamentos segundo a idade em crianças brasileiras: um estudo populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. Porto Alegre, v. 23, E200030, 2020. DOI: 10.1590/1980-549720200030

GAUTRET, P.; LAGIER, J-C.; PAROLA, P.; HOANG, V. T.; MEDDEB, L.; MAILHE M.; DOUDIER, B.; COURJON, J.; GIORDANENGO, V.; VIEIRA, V. E.; DUPONT, H. T.; HONORÉ, S.; COLSON, P.; CHABRIÈRE, E.; SCOLA, B.; ROLAIN, J-M.; BROUQUI, P.; RAOULT, D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International Journal of Antimicrobial Agents**. Marsella, v. 56, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag>.

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**. Columbia, v. 382, n. 25, p. 2411-2418, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410

GAMEIRO FILHO, Aluisio Rosa et al. Retinal toxicity due to hydroxychloroquine: frequency in an Ophthalmology ambulatory. **Rev. bras.oftalmol.**, Rio de Janeiro, v. 77, n. 5, p. 261-263, Oct. 2018. DOI: <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20180056>.

IMOTO, A. M.; GOTTEMS, L. B. D.; BRANCO, H. P. C.; SANTANA, L. A.; MONTEIRO, O. L. R.; FERNANDES, S. E. S.; AMORIM, F. F. Cloroquina e Hidroxicloroquina no tratamento da Covid-19: Sumário de Evidências. **Comunicação em Ciências da Saúde**. Brasília, v. 31, Suppl. 1, p. 17-30, 2020. Disponível em: <http://www.escs.edu.br/revistaccs/index.php/comunicacaoemcienciasdasaude/article/view/653/289>. Acesso em: 26 de junho de 2020.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica** [recurso eletrônico]. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. 1202p.

MEHRA, M.; DESAI, S. S.; RUSCHITZKA, F.; PATEL, A. N. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. **The Lancet**. [Boston], 2020. p. 1-10. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)

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?. **J. Health Biol Sci.** [Divinópolis], v. 8, n. 1, p. 1-9, 2020. DOI: 10.12662/2317-3206jhbs.v8i1.3206.p1-9.2020

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância Sanitária. Boletim Epidemiológico Especial nº 26 – Doença pelo Coronavírus COVID-19. Disponível em: <<https://saude.gov.br/images/pdf/2020/August/12/Boletim-epidemiologico-COVID-26.pdf>>. Acesso em: 14 de agosto de 2020.

MORRIS, S. J.; WASKO, M. C. M.; ANTOHE, J. L.; SARTORIUS, J. A.; KIRCHNER, H. L.; DANCEA, S.; BILI, A. Hydroxychloroquine Use Associated With Improvement in Lipid Profiles in Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care & Research*. v. 63, n. 4, p. 530-534, 2011. DOI: 10.1002/acr.20393

NEWTON-CHEH, C; LIN, A. E., BAGGISH, A. L.; WANG, H. Case 11-2011 – A 47-Year-Old Man with Systemic Lupus Erythematosus and Heart Failure. **The New England Journal of Medicine**. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1011319>. Acesso em: 14 de agosto de 2020.

NUNES, A. F. S. Caracterização estrutural e funcional dos efeitos do tratamento com /hidroxicloroquina na retina. 2018. 33 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Coimbra, 2018. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/82416/1/AFSN%20-%20TESE%20VERS%c3%83O%20FINAL.pdf>. Acesso em: 14 de agosto de 2020.

PONTICELLI, C.; MORONI, G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). **Expert Opinion on Drug Safety**. v. 16, n. 3, p. 411 419, DOI: 10.1080/14740338.2017.1269168.

QUEIROZ, E. C.; LIMA, K. E. R.; RABELO, Z. H.; LINHARES, N. P.; OLIVEIRA, L. L.; MENDES, T. A. D. Uso do fármaco hidroxicloroquina como potencial tratamento do CORONAVIRUS COVID-19: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*. Curitiba, v. 3, n. 2, p. 3119-3132, 2020. DOI: 10.34119/bjhrv3n2-153

TANG, W.; CAO, Z.; HAN, M.; WANG, Z.; CHEN, J.; SUN, W.; WU, Y.; XIAO, W.; LIU, S.; CHEN, E.; CHEN, W.; WANG, X.; YANG, J. LIN, J.; ZHAO, Q.; YAN, Y.; XIE, Z.; LI, D.; YANG, Y.; LIU, L.; QU, J.; NING, G.; SHI, G.; XIE, Q. Hydroxychloroquine in patients with mildly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. **The BMJ**. China, v. 369, p. 1-11, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1849>.

WALLACE, D. J.; GUDSOORKAR, V. S.; WEISMAN, M. H.; VENUTURUPALLI, S. R. New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE. **Nat Rev Rheumatol**. 2012. v. 8, n. 9, p. 522-533. DOI:10.1038/nrrheum.2012.106

YAO, X.; YE, F.; ZHANG, M.; CUI, C.; HUANG, B.; NIU, P.; LIU, X.; ZHAO, L.; DONG, E.; SONG, C.; ZHAN, S.; LU, R.; LI, H.; TAN, W.; LIU, D. 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). **Clinical Infection Diseases**. Beijing, v. 71, p. 732-739, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa237

Recebido em: 30 de Setembro de 2020

Aceito em: 15 de Abril de 2021

Publicado em: 31 de Julho de 2021

¹Farmacêutica, pós-graduanda em Farmacologia Clínica; Universidade Regional do Cariri, Crato, Ceará Brasil. E-mail: karolinmelo21@outlook.com (autor correspondente).

²Acadêmico de Farmácia do Centro Universitário de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil.

³Farmacêutica pela Faculdade de Juazeiro do Norte. E-mail: iasmin.caroline.ic@gmail.com

⁴ Pós-doutoranda em Ciências da Saúde - FMABC, Doutora em Ciências Biológicas pela UFPE e Docente da Faculdade de Juazeiro do Norte – FJN e Faculdade de Tecnologia – FATEC – CARIRI.

⁵Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC, Docente da Universidade de Juazeiro do Norte (UNIJUAZEIRO), Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil.