



## Uso de cloroquina e hidroxicloroquina na Covid-19: uma revisão de literatura

### Use of chloroquine and hydroxychloroquine in Covid-19: a literature review

Soraya U. Kuyat<sup>1</sup>, Jackeline C. Maciel<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Curso de Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, Brasil.

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PROCISA), Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, RR, Brasil.

#### RESUMO

**Introdução:** A doença causada pelo novo coronavírus, denominada Covid-19, é altamente infecciosa e com alto poder de transmissão, o que conferiu a ela o status de pandemia no dia 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde. Diversos medicamentos começaram a ser testados em todo o mundo, entre eles os antimaláricos cloroquina e hidroxicloroquina devido a pequenas evidências em estudos anteriores contra outras espécies de coronavírus. No Brasil, centros de pesquisa e estudo também iniciaram testes clínicos com esses fármacos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, desenvolvida com base em artigos publicados em periódicos, base de dados BIREME e documentos de órgãos oficiais do governo federal. **Desenvolvimento:** Um total de 37 publicações foram utilizadas para fins de elaboração desta revisão. Dentre elas, 26 obtidas a partir da base de dados BIREME e 11 publicações do Ministério da Saúde. A leitura desses documentos permitiu apresentar uma linha histórica do início da Covid-19 e das principais propriedades farmacológicas dos medicamentos cloroquina e hidroxicloroquina. **Conclusão:** Foi evidenciado que os níveis de eficácia e segurança dos referidos medicamentos não são ainda comprovados, portanto, os mesmos, não deveriam ser recomendados até que resultados de mais estudos clínicos sejam publicados e avaliados de modo apropriado.

**Palavras-chave:** Covid-19, tratamento farmacológico, efeitos adversos.

#### ABSTRACT

**Introduction:** The disease caused by the new coronavirus, called Covid-19, is highly infectious and has a high transmission power, which gave it pandemic status on March 11, 2020 by the World Health Organization. Several drugs have started to be tested worldwide, including chloroquine and hydroxychloroquine antimalarials due to little evidence in previous studies against other coronavirus species. In Brazil, research and study centers have also started clinical trials with these drugs. **Methods:** It is a narrative review of literature, developed based on articles published in journals, the BIREME database, and documents from official federal government agencies. **Development:** A total of 37 publications were used for the purpose of preparing this review. Among them, 26 obtained from the BIREME database and 11 publications from the Ministry of Health. The reading of these documents allowed us to present a history line of the beginning of Covid-19 and the main pharmacological properties of the drugs chloroquine and hydroxychloroquine. **Conclusion:** It has been shown that the levels of efficacy and safety of these drugs are not certain and should not be recommended until results of further clinical studies are published and evaluated appropriately.

**Keywords:** Covid-19, pharmacological treatment, adverse effects.

\*Autor correspondente (corresponding author): Jackeline da Costa Maciel  
Curso de Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Roraima  
Av. Capitão Ene Garcez, 2413, Aeroporto, Boa Vista, Roraima, Brasil.  
CEP 69310-000  
E-mail: jackeline.maciel@ufr.br  
Recebido (received): 09/10/2020 / Aceito (accepted): 24/11/2020

## 1. INTRODUÇÃO

Em 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre diversos casos de pessoas na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, apresentando um quadro de pneumonia cuja etiologia não era conhecida<sup>1-4</sup>. No início do ano de 2020, as autoridades chinesas fizeram a identificação de uma nova cepa de Coronavírus (CoV) que ainda não tinha sido encontrada em seres humanos<sup>1,5-4</sup>. Foi identificado que o surto do novo vírus estava associado a uma exposição em um mercado de frutos do mar na cidade de Wuhan, e posteriormente, foi compartilhada a sequência genética do mesmo<sup>1,3,6</sup>. A partir disso, a OMS iniciou tentativas de nomear e classificar o agente causador dessa doença, sendo inicialmente chamado de 2019-nCoV até receber a nomenclatura oficial de SARS-CoV-2, pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus, visto que apresenta semelhança com o CoV causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), identificado pela primeira vez na China no final de 2002<sup>7-8</sup>.

O SARS-CoV-2 foi caracterizado como um beta coronavírus ( $\beta$ -CoV ou Beta-CoV), da subfamília Orthocoronavirinae, família Coronaviridae, de aproximadamente 30 kb<sup>7,9-10</sup>. Após a identificação e classificação do agente etiológico, a OMS nomeou a doença causada por esse novo patógeno de Covid-19, uma abreviação para “Doença do coronavírus 2019”<sup>1,4-5</sup>. Essa nova doença, possui um alto poder de disseminação sendo transmitida, principalmente, por gotículas de saliva e/ou secreção nasal quando uma pessoa infectada tosse ou espirra<sup>11-13</sup>.

Por se tratar de um novo vírus com alto poder de transmissão e infecção, logo começaram a ser registrados diversos casos em diferentes países, incluindo casos graves e óbitos decorrentes da Covid-19. Levando em consideração o cenário de saúde pública mundial com a rápida disseminação da doença, a OMS, no dia 30 de janeiro de 2020, declarou que o surto do novo CoV constituía uma situação de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), o mais alto nível de alerta de saúde, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional. Essa decisão buscou o aprimoramento da coordenação, cooperação e a solidariedade global para interromper a propagação do vírus<sup>3,5,11</sup>. Porém, apesar dos esforços das entidades sanitárias mundiais, desde a sua identificação, o número de casos de infecção pelo SARS-CoV-2 aumenta exponencialmente, atingindo até maio de 2020 cerca de 215 países, com mais de 3.442.234 infectados e 239.740 mortos<sup>5,11</sup>.

No dia 11 de março de 2020, a OMS classificou a doença como uma Pandemia e colocou o mundo todo em alerta máximo de saúde, levando assim a uma grande corrida na procura de tratamentos e métodos diagnósticos mais eficazes e rápidos<sup>4,5,11</sup>. A partir disso, começaram a surgir estudos sobre possíveis tratamentos que evitassem mais mortes e reduzissem o tempo de internação dos pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), um desses estudos trouxe informações de que o uso do medicamento cloroquina (CQ) associado a outro fármaco foi, em um grupo pequeno de pacientes, eficaz no tratamento da doença<sup>14</sup>. O fármaco CQ, assim como o seu análogo a hidroxicloroquina (HCQ), são medicamentos com eficácia comprovada e amplamente utilizados para o tratamento de lúpus eritematoso, artrite,

doenças fotossensíveis e malária. Sendo assim, o seu uso para tratamento da Covid-19 necessita de uma avaliação criteriosa de cada caso, pois como esse fármaco não tem eficácia comprovada para essa doença ele pode causar efeitos adversos e danos graves ao indivíduo sem que ocorra um efeito terapêutico significativo.

Por esse motivo, é necessário que sejam realizados estudos sobre os possíveis efeitos que o uso da CQ/HCQ quando administradas a paciente em condições atípicas de uso (como na Covid-19) para que os profissionais de saúde consigam avaliar com mais segurança o uso ou não desses fármacos. Desse modo, este artigo tem como objetivos descrever as reflexões, a partir de uma revisão de literatura, em relação aos benefícios e aos possíveis efeitos adversos que os fármacos CQ/HCQ podem produzir nos pacientes que fazem o seu uso em condições atípicas; assim como conhecer o SARS-CoV-2 e a Covid-19 identificando o porquê da CQ/HCQ serem cotadas como tratamento da Covid-19, avaliando se os benefícios superam os riscos que podem ser apresentados durante a terapêutica.

## 2. MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, desenvolvida com base em artigos publicados em periódicos e documentos de órgãos oficiais. Este método permite descrever o estado da arte, de modo a sintetizar o conhecimento já exposto na literatura, somando às reflexões propostas pelos autores. Tal metodologia contribui para a discussão sobre um tema e é indicada para temáticas que necessitam de maiores aprofundamentos, assim como a Covid-19. Nesta pesquisa foram definidos como critérios de inclusão artigos em português, inglês ou espanhol publicados até maio de 2020, disponíveis na íntegra na base de dados BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde) e em publicações do Ministério da Saúde.

## 3. DESENVOLVIMENTO

Foram analisados os resumos de 70 publicações, após aplicação dos critérios estabelecidos na metodologia, um total de 37 publicações foram utilizadas para elaboração desta revisão. Dentre as publicações selecionadas, 26 foram obtidas a partir da base de dados BIREME e 11 de publicações no site do Ministério da Saúde. Após a leitura das publicações, foi possível elaborar a presente revisão sobre o uso de CQ/HCQ para o tratamento da Covid-19, sendo a mesma precedida de uma linha histórica sobre o vírus SARS-CoV-2 e a doença causada por ele.

### 3.1. SARS-CoV-2 (Novo Coronavírus)

São membros da família Coronaviridae, a maior família da ordem Nidovirales, sendo identificados pela primeira vez na década de 1960, tornando-se a segunda principal causa de resfriado comum (após os Rinovírus) até a última década<sup>3,5,8,15</sup>. A família Coronaviridae possui duas subfamílias chamadas de Orthocoronavirinae e Torovirinae. A classe Orthocoronavirinae é dividida em quatro gêneros, sendo eles os Alfacoronavírus ( $\alpha$ -CoV), Betacoronavírus ( $\beta$ -CoV), Gammacoronavírus ( $\gamma$ -CoV) e Deltacoronavírus ( $\delta$ -CoV). Sendo que, os  $\alpha$  e  $\beta$ -CoV circulam em mamíferos (incluindo humanos) e são altamente patogênicos, os  $\gamma$ -CoV infectam principalmente aves e algumas espécies de mamíferos, já os  $\delta$ -CoV infectam aves e mamíferos<sup>3-4,15</sup>. Apesar de raros, os CoVs animais têm a capacidade de infectar humanos e de ter

alta capacidade de transmissão entre eles. Os coronavírus humanos (HCoV) são conhecidos como causa comum de infecção do trato respiratório superior e, em menor proporção, no trato respiratório inferior<sup>16</sup>.

A descoberta dos CoVs humanos ocorreu a partir do CoV-229E humano (HCoV-229E) e do CoV-OC43 humano (HCoV-OC43) que causam um resfriado comum. A contar disso, vários outros foram descobertos, como o coronavírus SARS (SARS-CoV) em 2002, coronavírus MERS (MERS-CoV) em 2012 e coronavírus-2 SARS (SARS-CoV-2)<sup>3,12,15</sup>. O MERS-CoV causa a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e o SARS-CoV e SARS-CoV-2 causam a síndrome respiratória aguda grave (SARS). Ao contrário de todos os CoV humanos descritos, o SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 são associados à doenças respiratórias graves que causaram episódios tanto epidêmicos quanto pandêmicos. O SARS-CoV e o MERS-CoV foram associados com complicações graves do trato respiratório inferior e manifestações extrapulmonares como diarreia, linfopenia, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, apresentando taxas de mortalidade de  $\pm 10\%$  e  $\pm 35\%$ , respectivamente<sup>15</sup>. O recém descoberto SARS-CoV-2 está, desde o final de 2019, associado a milhares de casos de pneumonia em diversos países, constituindo um cenário de pandemia e corrida médica e científica no mundo para obter conhecimento e tratamento para a doença causada por ele.

Isolado e sequenciado pela primeira vez em pacientes de Wuhan, província da China, que apresentaram sintomas respiratórios e pneumonia no final de 2019, o SARS-CoV-2 foi caracterizado como um  $\beta$ -CoV altamente transmissível e possivelmente letal. Ele é constituído de fita simples de RNA, com polaridade positiva, formulação esférica e é caracterizado por proteínas pontiagudas que se estendem da superfície do vírus<sup>4,15</sup>. A sua morfologia globular, visualizada por microscopia eletrônica, juntamente com as projeções de pico, deram origem ao nome coronavírus, da palavra latina corona, que significa coroa<sup>8,15</sup>. O SARS-CoV-2, assim como os outros CoVs, são vírus envelopados constituídos por uma bicamada lipídica derivada da membrana da célula hospedeira, com a estrutura viral formada membrana lipídica (M), envoltório glicoproteico (E), material genético viral (RNA+), capsídeo proteico (N) e espícula de contato do vírus com receptores celulares (proteína S)<sup>9,15-16</sup>. Essa composição confere ao vírus suas características de infectividade, virulência e variabilidade<sup>16</sup>. Dentre elas, cabe destacar a proteína S, encravada no envelope viral, liga-se fortemente à Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), que está presente nas células humanas, o que facilita a sua infecção<sup>15,17</sup>. A maioria dos CoVs replica-se inicialmente no citoplasma das células epiteliais dos tratos respiratório e gastrointestinal do hospedeiro<sup>9,16</sup>.

Cabe ressaltar que a proteína S funciona como receptor de ligação e especificidade do vírus, sendo responsável pela penetração viral nas células hospedeiras, uma vez que possui a capacidade de mediar diretamente a fusão do envelope viral com a membrana celular ou induzi-la com a membrana endossoma<sup>19,15-16</sup>. Essa proteína geralmente é dividida no domínio S1, responsável pela ligação ao receptor específico, e no domínio S2, responsável pela fusão da membrana celular permissiva<sup>17</sup>. O tropismo tecidual dos CoVs é determinado pela interação da proteína S com os receptores da célula hospedeiras. Diversos receptores celulares foram descritos como receptores para

os CoVs, entre eles a ECA 2. A presença de mutações nas sequências de S1 podem ser associadas com alterações de antigeneidade e patogenicidade viral, assim como também pode ter forte influência no acontecimento de cruzamentos da barreira intra e interespecie<sup>15-17</sup>.

### 3.2. Covid-19

O SARS-CoV-2, possui capacidade de transmissão principalmente por meio de gotículas respiratórias, tanto por uma pessoa que apresenta sintomas quanto uma assintomática, que são produzidas durante um espirro, tosse ou toque (aberto de mão, superfícies contaminadas)<sup>3,5,11,18</sup>. Apresenta sintomatologia muito semelhante a um resfriado comum, com febre, cansaço e tosse seca. Segundo o Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus, publicado em fevereiro pelo Ministério da Saúde, a avaliação dos primeiros 99 pacientes internados com quadro clínico de pneumonia e com diagnóstico laboratorial confirmado de Covid-19 em um hospital de Wuhan, evidenciou que há uma maior taxa hospitalização em indivíduos com mais de 50 anos e do sexo masculino. Nesse mesmo estudo, foi constatado que os principais sintomas apresentados foram: febre (83%), tosse (82%), dispneia (31%), mialgia (11%), confusão mental (9%), cefaleia (8%), dor de garganta (5%), rinorreia (4%), dor torácica (2%), diarreia (2%), náuseas e vômitos (1%)<sup>19</sup>.

Cerca de 80% dos infectados se recuperam sem apresentar sintomas muito graves ou necessitar de tratamento hospitalar, porém uma a cada seis pessoas fica gravemente doente e necessita de internação, apresentando um quadro SARS (em português, Síndrome Respiratória Aguda Grave ou SRAG), que consiste em um episódio de injúria pulmonar severa podendo evoluir para um cenário de disfunção orgânica, disfunção renal, disfunção do sistema nervoso central, cardíaco caracterizando um quadro falência de múltiplos órgãos e evoluindo para o óbito<sup>13</sup>. Geralmente esses pacientes começam apresentando infiltrados bilaterais, manchas múltiplas e opacidade em vidro fosco nos exames de imagem do tórax, linfopenia no hemograma e aumento da Proteína C Reativa, alguns até mesmo podem evoluir para um pneumotórax<sup>5,18-19</sup>. Cabe evidenciar que todas as pessoas estão sujeitas a desenvolver a fase grave da doença, entretanto alguns grupos têm um risco aumentado, como os com hipertensão, problemas cardíacos e de pulmão, obesidade, diabetes e/ou câncer assim como os que estão acima dos 50 anos<sup>5,11,18-20</sup>.

A Covid-19 é uma doença com muitas manifestações clínicas, podendo também produzir muitas complicações, como as citadas anteriormente<sup>3,21</sup>. Levando isso em consideração, o diagnóstico precoce é importante para obtenção de melhores resultados para o paciente. O diagnóstico da Covid-19 pode ser feito por dois caminhos, o sintomático e o laboratorial. O sintomático é de difícil confirmação, pois os sintomas são semelhantes a diversas outras doenças e, atualmente, a Covid-19 encontra-se em fase de transmissão comunitária, ou seja, há ocorrência de casos autóctones sem vínculo epidemiológico a um caso confirmado em uma área definida. Logo, o diagnóstico laboratorial é o mais seguro e eficiente para a confirmação da infecção, ele é realizado por meio das técnicas de *Reversa Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), em tempo real e sequenciamento parcial ou total do genoma viral. Porém, no atual cenário de transmissão do vírus

(transmissão comunitária), o diagnóstico etiológico por meio do exame RT-PCR era realizado, prioritariamente, em casos graves com o paciente necessitando de atendimento médico junto aos serviços de urgência/emergência ou hospitalar no SUS, conforme protocolo seguido na época (março de 2020)<sup>19</sup>. Essa situação ocorria principalmente pela falta de insumos para a realização do teste, visto a grande demanda mundial e nacional. Com base no exposto, destaca-se que, nesse período, a realização do RT-PCR era priorizado no atendimento hospitalar e entre profissionais da saúde.

Conforme um estudo chinês publicado em maio de 2020, os pacientes que apresentaram quadros de complicação grave, como falência de múltiplos órgãos, SARS, choque séptico, lesão cardíaca aguda e lesão renal aguda, necessitam de cuidados em Unidade de Terapia Intensiva<sup>22</sup>. Logo, 15% de todos os infectados pelo SARS-CoV-2 irão necessitar de acesso a um leito de UTI, podendo apresentar um tempo de internação prolongado e com altas taxas de mortalidade (40-60% dos pacientes)<sup>23-24</sup>. Devido à gravidade da doença, diversos estudos clínicos<sup>12,14,25-26</sup>, em diferentes países, vem sendo desenvolvidos na busca de um tratamento que reduza as mortes e hospitalizações causadas pela Covid-19. Porém, até a data de finalização desta revisão (maio de 2020) ainda não existe tratamento ou vacina com eficácia comprovada. Dentre esses estudos, a utilização do medicamento CQ/HCQ associado a outros fármacos tem tomado forma e força como a “cura” da Covid-19, apesar dos referidos estudos apresentarem dados preliminares e não terem eficácia reconhecida pelos órgãos competentes<sup>14,20,22,27-28</sup>.

### 3.3. Uso de CQ/HCQ

A CQ e o seu análogo HCQ são fármacos com derivação da 4-aminoquinolonas que são indicados clinicamente há décadas para o tratamento da malária, além de doenças inflamatórias e autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e condições dermatológicas provocadas ou agravadas pela luz solar<sup>29-30</sup>. A apresentação farmacêutica da CQ varia de 50 a 150 mg, enquanto a da HCQ é de 400 mg. Os dois fármacos possuem via de administração oral ou injetável, podendo distribuir-se extensamente pelos tecidos. São metabolizados pelo complexo de isoenzimas do citocromo P450 (CYP) no fígado e apresentam meia-vida de eliminação por volta de 60 dias (CQ) e 50 dias (HCQ) com depuração predominantemente renal. Esses fármacos exibem resíduos que podem perdurar semanas ou meses no organismo<sup>30</sup>. Estudos experimentais propõem que a CQ e HCQ têm ação contra o SARS-CoV-2 interferindo na glicosilação ECA 2, reduzindo assim a eficácia da ligação entre a ECA 2 das células hospedeiras e a glicoproteína da superfície viral. Os fármacos também atuam aumentando o pH dos endossomos e lisossomos, por meio dos quais o processo de fusão do vírus com as células hospedeiras e a subsequente replicação viral são impedidos<sup>14,22-23,28</sup>. Além disso, a HCQ impede a apresentação de antígeno viral às células T e inibe a transcriptase de genes pró-inflamatórios, impedindo assim a liberação de citocinas.

A propriedade antiviral *in vitro* da CQ foi descoberta por volta do fim dos anos 1960 e desde então tem sido testada para tratar as mais diversas doenças, dentre elas as provocadas por vírus zika, influenza A H5N1, dengue, vírus ebola, vírus Chikungunya entre outros. No entanto, nenhum desses testes anteriores obteve resultados satisfatórios. Dessa forma, até o presente momento, esse medicamento

não apresenta nenhuma eficácia contra infecções agudas causadas por vírus em humanos<sup>28-29,31</sup>. Apesar disso, a CQ, desde o final de 2019, está sendo apresentada como o possível tratamento da Covid-19 em diferentes estudos espalhados pelo mundo<sup>14,22,32</sup>.

Um estudo chinês demonstrou que a HCQ era mais eficaz e potente que a CQ na inibição da atividade/infecção do SARS-CoV-2 *in vitro*<sup>32</sup>. Embora, tanto a CQ e quanto a HCQ tenham potencial para agir contra o vírus, a CQ particularmente em doses muito altas (como as necessárias para o tratamento), está associada a um elevado risco de toxicidade e não deve ser recomendada a pacientes críticos. Sendo assim, o seu análogo foi comprovado como melhor alternativa terapêutica para a Covid-19 segundo os autores do estudo citado<sup>26</sup>.

Em estudo clínico realizado na França, onde 80 pacientes com o quadro de infecção por SARS-CoV-2 receberam uma combinação de HCQ + azitromicina por um período de pelo menos três dias. Segundo o autor, a grande maioria dos pacientes melhoraram clinicamente, exceto 2 paciente (86 anos e 74 anos) que vieram a óbito, os dados dessa pesquisa evidenciaram que 83% dos pacientes apresentaram uma queda rápida da carga viral nasofaríngea no sétimo dia de tratamento e 93% no oitavo dia. Além disso, as culturas coletadas das amostras respiratórias dos pacientes foram negativas em 97,5% dos pacientes no quinto dia. Como resultado, os pacientes receberam alta mais rapidamente, com um tempo médio de permanência de cinco dias<sup>33</sup>.

Em consonância com os achados de Gautret *et al.* (2020)<sup>14</sup>, Chen *et al.* (2020) verificaram que dos 31 pacientes que receberam HCQ (400 mg/dia), durante cinco dias de tratamento, 25 (80,6%) apresentaram melhora no quadro de pneumonia em comparação ao grupo controle (17 pacientes, 54,8%), assim como diminuição no tempo para recuperação clínica<sup>25</sup>. Million *et al.* (2020) também demonstraram bons resultados virológicos e clínicos com a terapia supracitada, 973 (91,7%) pacientes apresentaram bom resultado clínico de um total de 1.061 avaliados. Os mesmos autores também concluíram que a administração da terapia farmacológica antes do surgimento de complicações é segura e está associada a uma taxa de mortalidade mais baixa<sup>34</sup>.

Em contrapartida, alguns autores apresentaram resultados negativos quanto ao tratamento com HCQ, assim como evidenciaram que esse tratamento possui altos riscos à saúde do paciente podendo ocasionar diversos efeitos indesejados e potencialmente fatais. Mahevas *et al.* (2020), em seu estudo com 181 pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2, onde 84 receberam o medicamento (dentro de 48 horas da admissão) e 97 não receberam, demonstraram que 20,2% dos pacientes que receberam o medicamento foram transferidos para UTI ou morreram em 7 dias. Além disso, foi verificado que 27,4% desenvolveram a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo dentro de uma semana e 8 pacientes (9,5%) em uso de HCQ sofreram alterações no eletrocardiograma, levando a descontinuação da terapia medicamentosa. Logo, chegaram à conclusão de que os seus resultados não suportam o uso do fármaco em indivíduos hospitalizados por pneumonia por SARS-CoV-2, por não apresentarem grande diferença entre os em uso do medicamento e os sem uso<sup>35</sup>.

Molina *et al.* (2020) constataram que um de seus pacientes teve que ter a terapêutica com HCQ + azitromicina suspensa após quatro dias devido a um prolongamento do

intervalo QT (alteração do eletrocardiograma) de 405 ms antes do tratamento para 460 e 470 ms durante o uso da combinação dos medicamentos. Além disso, os autores também observaram que 80% dos pacientes, mesmo após o tratamento, ainda apresentavam testes de swabs nasofaríngeos positivos para o SARS-CoV-2 nos dias 5 e 6 após o início do tratamento<sup>36</sup>. Logo, esses resultados contrastam com os apresentados por Gautret *et al.* (2020)<sup>14</sup>, lançando dúvidas sobre a forte eficácia antiviral dos fármacos associados em seu estudo.

Mesmo a eficácia da CQ/HCQ sendo incerta em pacientes com Covid-19, muitos médicos utilizaram esses fármacos como tratamento, seguindo recomendações do Ministério da Saúde. Logo, o conhecimento acerca dos possíveis efeitos indesejáveis é de suma importância para a orientação da prática clínica responsável e esclarecida. Juurlink (2020) apresentou um estudo sobre os efeitos adversos já conhecidos da CQ, HCQ e azitromicina<sup>29</sup>. Entre esses efeitos estão: predispor os pacientes a arritmias, hipoglicemia, efeitos neuropsiquiátricos, reações de hipersensibilidade idiossincráticas e interações medicamentosas, sendo ainda extremamente tóxicas em overdoses<sup>29,36</sup>. Esses fármacos podem interferir na repolarização ventricular, levando ao prolongamento do intervalo QTc e a um aumento do risco de Torsades de Pointes (TdP)<sup>28-29,35-37</sup>. Isso depende da dose envolvida, pois encontraram aumento médio no QTc de 6,1 ms após uma dose de 600 mg e 28 ms após uma dose de 1200 mg<sup>29</sup>. Os estudos de Saleh *et al.* (2020)<sup>37</sup>, Molina *et al.* (2020)<sup>36</sup> e Mahevas *et al.* (2020)<sup>35</sup> apresentaram reações adversas com relação à repolarização ventricular. Não foram relatadas mortes arritmogênicas em ambos estudos<sup>35-37</sup>.

A hipoglicemia aparece como efeito adversos em relatos de casos de pacientes com malária, bem como naqueles com lúpus e outras doenças que utilizam CQ/HCQ no tratamento. A presença desse efeito em pacientes com Covid-19 ainda é desconhecida. No entanto, sabe-se que tanto a CQ quanto a HCQ podem causar um diverso espectro de manifestações neuropsiquiátricas, dentre elas: agitação, insônia, confusão, mania, alucinações, paranoia entre outras, podendo acometer todas as idades durante o uso agudo ou crônico<sup>29</sup>. Esses fármacos podem ainda apresentar reações cutâneas graves (Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica), insuficiência hepática fulminante, retinopatia, miopatia vacuolar, cardiomiopatia restritiva no tratamento a longo prazo. Ademais, o uso inapropriado e a automedicação podem levar ao surgimento de efeitos adversos mais graves, a overdose, que se caracteriza pelo rápido início de toxicidade do sistema nervoso central com convulsões e coma, colapso cardiovascular e hipocalemia<sup>29</sup>. Dentre os estudos avaliados<sup>25,28,34-37</sup>, todos os autores verificaram que seus pacientes apresentaram algum tipo de reação adversa, indo de reações leves (diarreia) até reações graves (alterações no ECG).

#### 4. CONCLUSÃO

Apesar de alguns estudos apresentarem resultados positivos quanto ao uso da CQ/HCQ no tratamento da Covid-19, cabe evidenciar que nenhum dos dois medicamentos é garantido como seguro ou realmente eficiente, e a ampla utilização desses fármacos expõe alguns pacientes a danos graves e potencialmente fatais. Como foi evidenciado durante o discurso da pesquisa, os níveis de eficácia e segurança dos referidos medicamentos

não é certo, logo, não deveriam ser recomendados até que resultados de mais estudos clínicos sejam publicados e avaliados de modo apropriado. É evidente a urgência em encontrar um tratamento para essa doença, porém não é responsável a indicação de um medicamento cujo risco pode superar o possível benefício e provocar danos graves ao indivíduo em curto ou a longo prazo. Além disso, a própria Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) reforça que a inclusão de indicações terapêuticas novas em medicamentos já existentes requer estudos clínicos em uma amostra representativa de seres humanos, onde seja possível demonstrar a segurança e eficácia do fármaco para o uso pretendido.

#### AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Iniciação Científica da Universidade Federal de Roraima (PIC-UFRR) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa de iniciação científica concedida.

#### CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existe qualquer conflito de interesse.

#### REFERÊNCIAS

1. World Health Organization - WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report – 1. 21 jan [homepage na Internet]. 2020a. [citado em 10 abr 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10\\_4](https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4).
2. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo – CRFSP. Departamento de Apoio Técnico e Educação Permanente. Manual de Orientação ao Farmacêutico: COVID-19 [Internet]. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. – São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2020 [citado em 15 abr 2020]. Disponível em : [http://www.crfsp.org.br/images/arquivos/Manual\\_orientacao.pdf](http://www.crfsp.org.br/images/arquivos/Manual_orientacao.pdf).
3. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico COE nº 02. Infecção Humana Pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV) [Internet], 07 fev. 2020a. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública-COE-nCoV [citado em 10 abr 2020]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/13/Boletim-epidemiologico-COEcorona-SVS-13fev20.pdf>
4. Conselho Federal de Farmácia - CFF. Sociedade Brasileira de Análises Clínicas. Coronavírus: Plano de resposta para laboratórios de análises clínicas – Atuação do farmacêutico frente à pandemia da Doença causada pelo Coronavírus COVID-19 [Internet] [citado 20 abr 2020]. Disponível em: <http://www.sbac.org.br/wp-content/uploads/2020/04/Corona-CFF-SBAC.pdf>
5. Organização Pan-Americana de Saúde - OPAS. Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo corona vírus) [homepage na internet]. Abr. 2020a [citado 13 abr 2020] Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875).
6. Organização Pan-Americana de Saúde - OPAS. Coronavírus: Tire suas dúvidas sobre o novo coronavírus (COVID-19) [homepage na internet]. Fev. 2020b [citado 13 fev 2020]. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_joomlabook&view=topic&id=529](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_joomlabook&view=topic&id=529)
7. Nature. Coronavirus latest: Scientists clash over vírus

- name. Updates on the respiratory illness that has infected tens of thousands of people. *A Nature Research Journal* ISSN 1476-4687 (online) [citado 15 fev 2020]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00154-w>.
8. Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ. Coronavírus [homepage na internet]. 2020a [citado 13 abr 2020]. Disponível em: [www.invivo.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=1438&sid=8](http://www.invivo.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=1438&sid=8).
  9. Stephens, P. R. S. *et al.* Capítulo 2 Virologia. Termo In: MOLINARO, E. M. Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde [Internet]. Rio de Janeiro: EPSJV, IOC, 2009. [citado 13 abr 2020]. 185-185p. Disponível em: <http://www.epsjv.fiocruz.br/sites/default/files/cap2.pdf>.
  10. Nature. Coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda grave da espécie: classificação 2019-nCoV e denominação SARS-CoV-2. Grupo de Estudo Coronaviridae do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus [homepage na internet]. *Nature Microbiology*, v.5. 536 – 544p. 2020b [citado 10 mar 2020]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41564-020-0695-z/2/35>.
  11. World Health Organization - WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic [homepage na internet]. 2020b. [citado 03 mai 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
  12. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. Protocolo de tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV). 1 ed. Publicação eletrônica [Internet]; 2020b; [citado 20 abr 2020]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/05/Protocolo-de-manejo-clinico-para-o-novo-coronavirus-2019-ncov.pdf>.
  13. Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ. Covid-19: infectologista Estevão Portela fala sobre medidas preventivas e aspectos clínicos [homepage na internet]; 2020b; [citado 08 abr 2020]. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-infectologista-estevao-portela-fala-sobre-medidas-preventivas-e-aspectos-clinicos>.
  14. 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 [published online ahead of print, 2020 Mar 20] [Internet]. *Int J Antimicrob Agents*. Julho de 2020; 56 (1): 105949. Doi: 10.1016 / j.ijantimicag.2020.105949
  15. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman M, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens* 2020, 9 (3), 186; <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>
  16. Góes, LGB. Caracterização molecular de coronavírus humano – HCoV, circulantes no município de São Paulo, São Paulo, Brasil. 2012. [Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Interunidades em Biotecnologia] São Paulo (BR). Universidade de São Paulo / Instituto Butantan; 2012
  17. Roujian L, Xiang Z, Juan L, Peihua N, Bo Y, Honglong W, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* 2020; 395: 565–74; Published Online January 29, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
  18. Brasil. Ministério da Saúde. Tudo sobre o Coronavírus [homepage on the Internet] 2020c. [citado 20 abr 2020]. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/>
  19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) Atenção Primária à Saúde [Internet]; Brasília Março de 2020d [citado 15 mar 2020]. Disponível em: <https://saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/30/20200330-ProtocoloManejo-ver06-Final.pdf>
  20. Guan W, Ni Z, Yu Hu, Liang W, Ou C, He J *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine* 2020;382:1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
  21. Sociedade Brasileira de Infectologia - SBI. Informe da Sociedade Brasileira de Infectologia sobre o Novo Coronavírus nº 10 – perguntas e respostas para profissionais da saúde e para o público em geral (atualizado em 23/03/2020) [Internet]. 2020. [citado 25 abr 2020]. Disponível em :<https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/125/2020/03/a10bbe8ddf9cde769147d60d71b6167070428492465e82ee96bdf67f8d20a011.pdf>
  22. Hong KS, Lee KH, Chung JH, Shin KC, Choi EY, Jin HJ *et al.* Clinical Features and Outcomes of 98 Patients Hospitalized with SARS-CoV-2 Infection in Daegu, South Korea: A Brief Descriptive Study. *Yonsei Med Journal*, 2020 May;61(5):431-437 <https://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.5.431>
  23. Associação Médica Brasileira – AMB. Diretrizes AMB: COVID – 19 [Internet]. 2020. [citado 04 mai 2020]. Disponível em: <https://amb.org.br/wp-content/uploads/2020/04/DIRETRIZES-AMB-COVID-1901.04.2020.pdf>
  24. Associação de Medicina Intensivista Brasileira – AMIB. Comunicado da AMIB sobre o avanço do covid-19 e a necessidade de leitos em UTIs no futuro [Internet]; 2020. [citado 04 mai 2020]. Disponível em: <http://www.somiti.org.br/arquivos/site/comunicacao/noticias/2020/covid-19/comunicado-da-amib-sobre-o-avanco-do-covid-19-e-a-necessidade-de-leitos-em-utis-no-futuro.pdf>
  25. 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 the Preprint Server for Health Sciences*. May. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
  26. Das S, Bhowmick S, Tiwari S, Sen S. An Updated Systematic Review of the Therapeutic Role of Hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Clin Drug Investig*. 2020;40(7):591-601. doi:10.1007/s40261-020-00927-1
  27. Riera R e Pacheco RL. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL). Hospital Sírio-Libanês. hidroxicloroquina para infecção por covid-19 revisão sistemática rápida [Internet] 2020; [citado 27 mar 2020]. Disponível em: [https://www.migalhas.com.br/arquivos/2020/3/87EB2FFFEAE0D6\\_parecer.pdf](https://www.migalhas.com.br/arquivos/2020/3/87EB2FFFEAE0D6_parecer.pdf)
  28. Ferner RE e Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ* 2020; 369 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1432> (Published 08 April 2020) Cite this as: *BMJ* 2020;369:m1432.
  29. Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ* April 27, 2020 192 (17) E450-E453; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.200528>
  30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. NOTA INFORMATIVA Nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS. Dispõe sobre uso da cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves do COVID-19 [Internet]. Brasília, DF; 2020. [citado 01 mai 2020]. Disponível em: <http://www.cofen.gov.br/wp-content/>

- uploads/2020/03/Nota-Informativa\_05-2020\_DAF\_SCTIE\_cloroquina.pdf.pdf
31. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;177:104762. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104762
32. 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;71(15):732-739. doi:10.1093/cid/ciaa237
33. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, *et al.* Efeito clínico e microbiológico de uma combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em 80 pacientes com COVID-19 com pelo menos seis dias de acompanhamento: Um estudo observacional piloto. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 34: 101663. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663
34. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, *et al.* Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis.* 2020;35:101738. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101738.
35. Mahevas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, *et al.* No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *MedRxiv the Preprint Server for Health Sciences.* Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699>
36. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Goldwirt L, *et al.* Nenhuma evidência de depuração antiviral rápida ou benefício clínico com a combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes com infecção grave por COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020; 50 (4): 384. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006
37. Saleh M, Gabriels J, Chang D, Kim BS, Mansoor A, Mahmood E, *et al.* Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine, and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients With SARS-CoV-2 Infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(6):e008662. doi:10.1161/CIRCEP.120.008662