

Cloroquina e Hidroxicloroquina em COVID-19

A **cloroquina** e a **hidroxicloroquina** têm também sido apontadas como potenciais terapêuticas na COVID-19. Ambas estão indicadas na prevenção e tratamento da malária e de doenças autoimunes como poliartrites crónicas – artrite reumatoide e artrite idiopática juvenil e lúpus eritematoso. E é com base nesta atividade autoimune que se começou a pensar no seu uso no tratamento de infeções por coronavírus¹ tendo a cloroquina sido usada também na epidemia da SARS e do vírus Zika². Há racional e alguma evidência pré-clínica da efetividade estas moléculas sobre o SARS-CoV-19¹ atuando em várias frentes como prevenção da entrada do vírus na célula, prevenção da sua replicação e finalmente atuando ao nível da contenção da resposta imunitária responsável pelo agravamento da doença. Há uma larga experiência na utilização destes dois fármacos nas indicações aprovadas e como tal conhece-se muito bem o seu perfil de segurança. Na verdade, todos os europeus que visitam áreas geográficas endémicas da malária recebem à décadas profilaxia com cloroquina e continuam por 2 meses após seu regresso. A hidroxicloroquina é atualmente mais usada porque tem larga aplicação nas doenças auto-imunes.

A hidroxicloroquina e cloroquina têm apresentado resultados promissores em termos de EC₅₀ em células Vero e têm estado a ser utilizados em diversos protocolos de tratamento nacionais e internacionais quer em monoterapia, quer em combinação com lopinavir/ritonavir ou Remdesivir, onde este já foi testado. Há também descrição sobre o co-tratamento com azitromicina que parece potenciar o efeito da hidroxicloroquina. No entanto, permanece por esclarecer se se traduz de facto em eficácia no Homem no tratamento da COVID-19.^{3,4} Apesar dos dados existentes limitados, a hidroxicloroquina surge como tratamento de 1ª linha na maior parte dos protocolos do tratamento da COVID-19. Estão em curso vários ensaios clínicos realizados na China para avaliar o efeito da cloroquina ou hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19, mas a verdade que ainda não há resultados suficientes para chegar a conclusões definitivas. Os resultados entretanto obtidos indicam que a cloroquina reduz a febre, melhora os achados imagiológicos do pulmão e atrasa a progressão da doença⁵. No entanto não há confirmação robusta destes resultados. A cloroquina foi declarada oficialmente como agente terapêutico para a COVID-19 na China em fevereiro 2020^{6,7}. A dose recomendada nos adultos é de 500 mg/dia, que é a dose máxima recomendada para os humanos. A dose recomendada da hidroxicloroquina é 400 mg no primeiro dia na suspeita/diagnóstico, seguida de 400 mg 12h depois e 200 mg/12h até 5º dia⁸.

Com uma estrutura semelhante à da cloroquina, o uso de hidroxicloroquina, pode ser uma melhor abordagem terapêutica na COVID-19 porque tem menos efeitos secundários, nomeadamente a nível ocular, e não está contraindicada em mulheres grávidas, ao contrário da cloroquina, onde o

¹ Wang et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30: 269–71.

² Sahraei et. Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 16:105945. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105945

³ Wang et al (2020) *Cell Research* 30, 269–271 (2020); <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>

⁴ Yao et al (2020) *Clinical Infectious Diseases* Mar 9. pii: ciaa237 (2020); <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.

¹² Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. Feb 19. (2020); <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.

⁶ 7th edition of the New coronavirus pneumonia diagnosis and treatment plan, released by the National Health and Care Commission of China on 3 March 2020

⁷ 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 Mar 12;43(3):185-188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.

⁸ Interim clinical guidance for patients suspected of/confirmed with COVID-19 in Belgium; 19 mars 2020; Version 4. https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

seu uso em mulheres grávidas não é recomendado, pois não há estudos adequados e bem controlados que avaliem a segurança e eficácia da cloroquina na mulher grávida^{9,10}.

Recentemente (13 de março de 2020), o painel de peritos da OMS, após revisão da recente evidência disponível sobre a cloroquina/hidroxicloroquina, decidiu que existe *equipoise* para a inclusão da cloroquina nos estudos clínicos e para prosseguir com a avaliação do uso de cloroquina nos doentes COVID-19.

A cloroquina tem igualmente tido um aumento significativo de atenção nos países como um agente profilático para além do potencial efeito curativo, o que levou à necessidade de analisar as evidências emergentes para suportar uma decisão sobre seu possível papel.

Está a ser planeado um estudo a longo prazo controlado por placebo de profilaxia com cloroquina, que pode começar em cerca de duas semanas. O estudo poderá envolver 20.000 profissionais de saúde. Para este estudo, a cloroquina será testada diariamente como é usada no tratamento da artrite reumatoide. Uma dose de carga de 10 mg base/kg, seguida de 100mg diariamente, será tomada por três meses ou até serem diagnosticados com COVID-19. Poderão ser consideradas doses mais altas para o tratamento, isto é, 10 mg/kg de base, seguidas por 5 mg/kg duas vezes ao dia por sete dias. A Bill & Melinda Gates Foundation (BMGF) também está a desenvolver um protocolo de ensaio clínico de profilaxia pós-exposição para hidroxicloroquina, que será disponibilizado na próxima semana. Não foi relatado nenhum estudo profilático com cloroquina na China.

⁹ Izmirly et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012; 126: 76–82.

¹⁰ Lisney et al. High maternal expression of SIGLEC1 on monocytes as a surrogate marker of a type I interferon signature is a risk factor for the development of autoimmune congenital heart block. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1476–80.