



**UNIVERSIDADE DE CABO VERDE**

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

# Hidroxiclороquina e COVID-19: uma análise abrangente

***Denise Schnidger***

Orientador | Professor Doutor António Jorge Correia Gouveia Ferreira

Praia, Julho de 2021

Agradecimentos:

Ao meu querido orientador, Professor Doutor António Jorge Correia Gouveia Ferreira, pela sua incomparável dedicação.

Ao meu Luís, que transformou a minha vida de todas as maneiras possíveis.

À minha Família portuguesa, por todo o apoio para que eu chegasse até aqui.

À minha Família brasileira, com saudades.

Outros que me são caros, e que contribuíram, direta ou indiretamente, nesta longa jornada: Magnus Fernandes, por estar presente em todos os momentos, mesmo estando tão longe; Celiana Machado, pela amizade que nasceu no curso, e que levarei para o resto da vida; à Professora Natalina Rocha, Dra. Carla Barbosa, e demais Professores, que tanto me inspiraram ao longo desses 6 anos; à Dra. Antonieta Martins, pela presença amiga em todas as horas; à Dona Maria Isabel Vinga, que fez a minha estadia em Coimbra tão especial; e ao Dr. João Júlio Cerqueira, pelo Scimed, que tanto conhecimento e tantas pessoas fantásticas trouxe para a minha vida.

*“A educação médica não existe para proporcionar aos alunos uma maneira de ganhar a vida, mas para garantir a saúde da comunidade”.*

Rudolf Virchow.

Dedicado à memória do meu Pai.

## Resumo:

O presente trabalho tem como objetivo analisar os poucos estudos duplamente cegos e randomizados existentes sobre o uso do fármaco “Hidroxicloroquina” no tratamento da patologia COVID-19, no período compreendido entre 11 de Março, data em que a OMS declarou a existência da pandemia e o final do ano civil de 2020. Para melhor contextualização do tema, realizamos um breve resumo histórico e farmacológico da hidroxicloroquina, bem como uma breve descrição da fisiopatologia da COVID-19.

Em seguida, efetuamos uma seleção entre os estudos encontrados, considerando existência de grupo de controlo e distribuição randomizada dos sujeitos entre os grupos, e *outcomes* “necessidade de ventilação mecânica” e “morte”.

Para enriquecer o tema, trouxemos também alguns dados relativos a outras investigações de usos do fármaco durante a pandemia, e as respetivas evidências que daí surgiram.

Hoje, sendo já consensual por parte da OMS e das agências reguladoras de medicamentos a ausência de eficácia desse fármaco, esperamos que o presente artigo sirva como um pequeno registro histórico de uma das tantas tentativas, ricas em expectativas e pobres em resultados, verificadas ao longo da pandemia.

*Palavras chave: Hidroxicloroquina, Covid-19*

## Abstract:

This study aims to analyze the few existing randomized double-blind studies on the use of the drug "Hydroxychloroquine" in the treatment of Covid - 19 pathology, in the period between March 11, when the WHO declared the existence of the pandemic and the end of the calendar year 2020.

For a better contextualization of the subject, we present a brief historical and pharmacological information of hydroxychloroquine, as well as a short description of the pathophysiology of Covid-19.

We present the selection of studies reached in our search, considering the existence of a control group and randomized distribution of subjects between groups, and outcomes "need for mechanical ventilation" and "death".

To enrich the topic, we also brought some data related to other investigations of the use of Hydroxychloroquine during the pandemic, and the respective evidence that emerged from that.

Today, as the WHO and drug regulatory agencies all over the world agree on the lack of efficacy of this drug, we hope that this article will serve as a small historical record of one of the many attempts, full of expectations and empty in results, verified throughout the pandemic.

*Keywords: Hydroxychloroquine, Covid-19*

Lista de abreviaturas:

COVID-19 – Doença Corona Vírus 2019

CQ – Cloroquina

DMARDs – Medicamentos Anti-reumáticos Modificadores da Doença

ECA – Enzima Conversora da Angiotensina

FDA – Food and Drug Administration

HCQ – Hidroxicloroquina

M – Morte

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – Polymerase Chain Reaction

RCT – Randomized Clinical Trials

RNA – Ácido Ribonucleico

RR – Risco Relativo

SARS – Síndrome Respiratória Aguda Severa

SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

VM – Ventilação Mecânica

*“Primum non nocere.”*

## Índice

Introdução.....	1
Objetivo.....	1
Método.....	1
Sobre a Hidroxicloroquina.....	2
Usos consensuais da Hidroxicloroquina.....	3
Breve contextualização e descrição da fisiopatologia da Covid-19.....	3
O sucesso “in vitro” .....	4
Pesquisa de bases de dados, motivos de exclusão e estudos incluídos.....	5
Breve descrição dos estudos incluídos.....	6
Discussão.....	9
Conclusão.....	12
Considerações finais.....	13
Referências bibliográficas.....	14

## Introdução

A pandemia SARS Cov 2 gerou imensa pressão sobre os investigadores e sistemas de saúde pela busca de soluções efetivas no prazo mais curto possível. Uma das primeiras tentativas, logo no início da pandemia, foi a hidroxiquina, cujo uso foi amplamente disseminado com base em evidências frágeis: um estudo randomizado de dimensões muitíssimo reduzidas<sup>1</sup>, e um pequeno estudo observacional realizado sem um protocolo rígido e claro<sup>2</sup>, ambos divulgados inicialmente em um repositório de pré-publicação, e não em literatura especializada e revista por pares. Sociedades médicas, agências de saúde pública e políticos sem formação médica ou científica permitiram, incentivaram e promoveram o uso do fármaco.

Dada a inexistência de vacina no período abrangido por este trabalho, bem como tratamento de eficácia conhecida, a pesquisa focou-se no desenvolvimento de testes diagnósticos e estudos de uso *off label* de drogas já existentes<sup>3</sup>, destinadas a outras patologias, como por exemplo Remdesivir, Efavirenz, plasmaterapia, anticorpos monoclonais, e as drogas antimaláricas cloroquina e hidroxiquina, que também são usadas para doenças autoimunes como Lúpus Eritematoso Sistêmico ou Artrite Reumatoide.

## Objetivo

Tendo em vista que há pouquíssima evidência de qualidade disponível sobre as terapias possíveis no tratamento da COVID-19, o *PICO* (problema, intervenção, comparação e a *outcome*) dessa metanálise é: será a hidroxiquina segura e efetiva na redução da gravidade, nomeadamente necessidade de ventilação mecânica, bem como na mortalidade causada pela COVID-19?

## Método

Buscas nos repositórios PubMed, Cochrane, e clinicaltrials.gov pelas palavras chave “hydroxychloroquine”, “Covid”, “RCT”, “randomized clinical trial”.

Analisaremos estudos prospectivos randomizados e duplamente cegos, que tem como base o uso da hidroxicloroquina comparado com o uso de placebo, e cujos *outcomes* sejam necessidade de ventilação mecânica e morte. Serão inclusos estudos realizados no ano de 2020, com qualquer número de participantes, desde que se enquadrem nos requisitos acima descritos, sendo o seu peso no resultado final da metanálise proporcional ao seu *n*. Serão, portanto, excluídos os estudos de associações terapêuticas envolvendo HCQ, exceto quando estas sejam também administradas concomitantemente no grupo placebo. Serão também excluídos estudos de superioridade ou não inferioridade relativamente a outras terapias, estudos retrospectivos ou sem grupo de controle, estudos com *outcomes* diferentes dos propostos e estudos não concluídos ou não publicados.

## Sobre a Hidroxicloroquina

O quinino, um membro da família dos alcalóides da cinchona, é um dos mais antigos agentes antimaláricos e foi extraído, pela primeira vez, da casca da árvore cinchona no final do século XVIII. A cinchona é uma espécie nativa da região andina da América do Sul, mas por ocasião da descoberta do seu potencial terapêutico, colonizadores holandeses e britânicos rapidamente estabeleceram plantações em suas colônias do sudeste asiático. Essas plantações foram tomadas pelos japoneses durante a Segunda Guerra Mundial, estimulando a pesquisa de análogos sintéticos baseados na composição do quinino, como a 4-aminoquinolina, cloroquina. Esta foi sintetizada pela primeira vez em 1934 e se tornou o medicamento antimalárico mais amplamente utilizado na década de 1940. O sucesso desta classe foi baseado em excelente eficácia clínica, toxicidade moderada para o paciente, facilidade de uso e produção simples e econômica. É importante ressaltar que o tratamento CQ sempre foi acessível, chegando a custar US\$ 0,10 na África. No entanto, os antimaláricos sofreram mudanças significativas ao longo dos últimos anos, principalmente como resultado do desenvolvimento e disseminação da resistência do parasita aos fármacos.<sup>4</sup>

## Usos consensuais da Hidroxicloroquina<sup>5</sup>

Malária - Prevenção (profilaxia) da malária causada por *Plasmodium malariae*, *P. ovale*, *P. vivax* suscetível à cloroquina e *P. falciparum* suscetível à cloroquina. Alternativa quando a cloroquina não está disponível.

Tratamento da malária não complicada causada por *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax* suscetível à cloroquina ou *P. falciparum* suscetível à cloroquina. Alternativa quando a cloroquina não está disponível.

Lúpus eritematoso - Tratamento do lúpus eritematoso discóide e do lúpus eritematoso sistêmico. Implica risco de toxicidade grave e às vezes irreversível se usado por períodos prolongados no tratamento do lúpus eritematoso.

Artrite reumatoide - Um dos vários medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) que podem ser usados quando a terapia com DMARDs é apropriada. Implica risco de toxicidade grave e, por vezes, irreversível se usado por períodos prolongados no tratamento da artrite reumatóide.

Febre Q - Tratamento da endocardite por febre Q causada por *Coxiella burnetii*; usado em conjunto com a doxiciclina.

Porfíria cutânea tarda e eritema polimorfo - Tem sido usada no tratamento da porfíria cutânea tarda e mostrou-se eficaz em alguns casos, quando usada no tratamento de eritema polimorfo.

## Breve contextualização e descrição da fisiopatologia da Covid-19

O surgimento da doença COVID-19 ocorreu através de um surto de pneumonia, durante o mês de dezembro de 2019, em Wuhan, na China.<sup>6</sup> Após rápida disseminação na China e diversos outros países, a OMS declarou emergência sanitária global em 30 de Janeiro de 2020, seguida, em 11 de Março, pela declaração de pandemia, que dura até o presente momento.<sup>7</sup>

Os coronavírus pertencem a uma grande família de vírus normalmente disseminados entre aves e mamíferos, e que causam diversas patologias. O vírus que causa a COVID-19 é um vírus zoonótico, do tipo RNA de cadeia simples, com envelope, e está associado a uma síndrome respiratória severa.<sup>8</sup> A disseminação entre humanos ocorre principalmente pela inalação de gotículas associadas à tosse,

espirros, fala, e ainda por micropartículas em forma de aerossol, que podem ficar suspensas no ar ambiente durante horas, especialmente em espaços pouco ventilados. Outra forma de transmissão, menos comum, dá-se através do contato com superfícies infetadas (fomites).<sup>9</sup>

Na sequência de um curto período de incubação (mediana de 4-5 dias), a apresentação clínica normalmente inclui febre, fadiga, tosse seca, dispneia, pneumonia leve, mialgia e anorexia. Sintomas menos comuns incluem odinofagia, tonturas, cefaleia, diarreia e outros sintomas gastrointestinais.<sup>10</sup> Conforme um dos primeiros relatórios sobre a doença, baseado em mais de 70.000 casos ocorridos na China, a maioria dos casos apresentava sintomas ligeiros (>80%), mas os casos severos (14%) e críticos (5%) necessitaram internamento hospitalar e cuidados intensivos. Houve casos em que a condição dos pacientes agravou-se rapidamente, no período de uma semana após o diagnóstico. Os casos severos são caracterizados por dispneia, frequência respiratória superior a 30 ciclos por minuto, saturação de oxigênio inferior a 93% e infiltrados pulmonares superiores a 50% em 24 a 48 horas após o início dos sintomas; os casos críticos cursam com insuficiência respiratória, sepse e/ou insuficiência multiorgânica. A taxa de mortalidade, nos relatórios iniciais, era estimada em 2.3% dos casos confirmados.<sup>11</sup> Os principais fatores de risco para doença grave e mortalidade incluem idade avançada e comorbidades diversas (hipertensão arterial, patologia cardíaca, histórico de acidente vascular cerebral, diabetes, doença renal ou pulmonar crônica, imunossupressão, entre outras que se constataram ao longo da pandemia).<sup>12</sup>

## O sucesso “*in vitro*”

Foram postulados vários mecanismos potenciais de ação da CQ / HCQ contra o SARS-CoV-2. Sabe-se que o vírus penetra nas células ao se ligar a uma enzima da superfície celular chamada enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA2). Acredita-se que a expressão de ECA2 seja supra regulada por infecção com SARS-CoV-2. A cloroquina pode reduzir a glicosilação da ECA2, impedindo assim que o COVID-19 se ligue efetivamente às células hospedeiras. Além disso, Savarino e colaboradores<sup>13</sup> levantam a hipótese de que a HCQ pode bloquear a produção de citocinas pró-

inflamatórias (como a interleucina-6), bloqueando o caminho que, subsequentemente leva à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e às tempestades de citocinas. Alguns vírus entram nas células hospedeiras por meio da endocitose; o vírus é transportado dentro da célula hospedeira em uma vesícula derivada da membrana celular chamada endossomo, dentro da qual o vírus pode se replicar. Quando o endossomo se funde ao lisossomo intracelular ácido, isso leva à ruptura do endossomo com a liberação do conteúdo viral. Verificou-se que a cloroquina se acumula nos lisossomos, elevando seu pH e interferindo nesse processo.<sup>14</sup>

Sabe-se, no entanto, que, infelizmente, o sucesso *in vitro*, mais frequentemente (em cerca de 7,4% dos casos apenas<sup>15</sup>), não se traduz *in vivo*. *In veritas*, de outro modo não haveria patologia sem terapêutica eficaz.

## Pesquisa de bases de dados, motivos de exclusão e estudos incluídos

Utilizando as palavras chave “*hydroxychloroquine*”, “*covid*” e “*randomized clinical trial*”, foram realizadas buscas nos repositórios PubMed, tendo obtido 36 resultados, Cochrane, tendo obtido 5 resultados e ClinicalTrials.gov, com 14 resultados.

Portanto, no total foram encontrados 54 resultados que correspondiam aos critérios de busca estabelecidos na metodologia do presente artigo. Desses, 2 não haviam sido concluídos, 7 associavam a hidroxiclороquina a outros medicamentos, como azitromicina, ivermectina, ou vitamina D, mas não associavam o placebo, 17 tinham um *outcome* diferente do pretendido, como por exemplo se havia ou não redução no tempo necessário para que o paciente obtivesse um teste PCR negativo, independente da gravidade dos sintomas. Outro *outcome* excludente, com o qual nos deparamos muito frequentemente nessas pesquisas, foi o uso da hidroxiclороquina entre os profissionais de saúde como tentativa de profilaxia. Também foram encontrados 19 estudos que faziam comparações de superioridade ou não inferioridade da hidroxiclороquina com outras terapêuticas, nomeadamente Remdesivir, Ivermectina e Efavirenz e, por fim, 6 estudos apresentados na busca, não tinham relação alguma com o tema proposto.

Sendo assim, fica exposta a baixíssima quantidade de evidência de qualidade disponível, porquanto, dos 55 resultados encontrados, apenas 3 correspondem aos critérios pré estabelecidos para essa metanálise que são, reitero, um estudo prospectivo duplamente cego randomizado, cujos *outcomes* sejam necessidade de ventilação mecânica e morte (devido a um número tão pequeno de estudos levados a cabo e, revisados por pares, optamos por não dar ênfase ao *n*, mas apenas à metodologia do estudo).

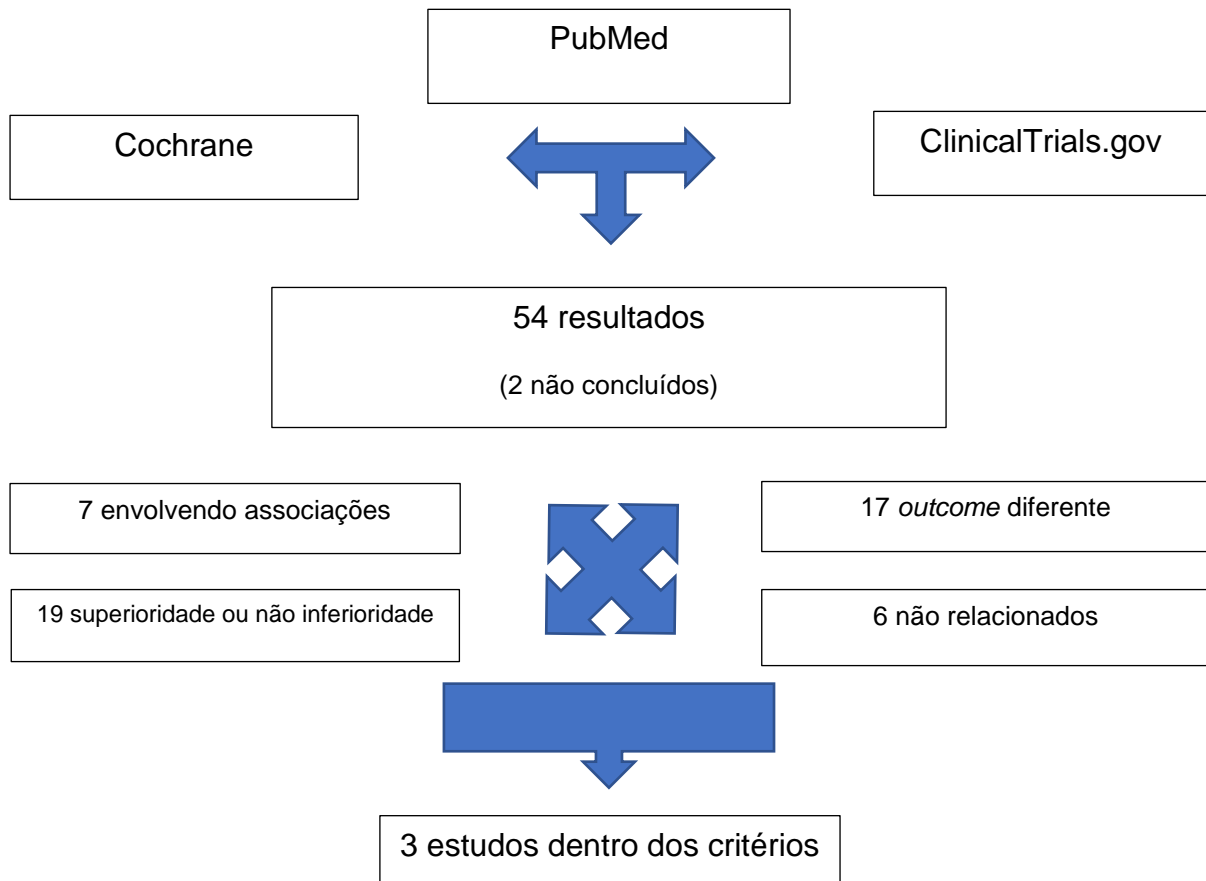


Tabela 1: Motivos de exclusão de estudos

### Breve descrição dos estudos incluídos

O primeiro dos estudos incluídos<sup>16</sup> foi realizado entre 16 de abril e 6 de agosto de 2020, pela Universidade Federal do Paraná, no Brasil. A amostra contou com 105 pacientes, cuja doença foi confirmada através de teste PCR. Estes foram divididos aleatoriamente em dois braços, sendo 53 indivíduos no grupo que recebeu

hidroxicloroquina e 52 no grupo de controle. Esse estudo indicou que o uso de hidroxicloroquina, como complemento ao tratamento padrão, resultou numa piora significativa da condição clínica, bem como um aumento da necessidade de ventilação mecânica.

O segundo estudo considerado nesta metanálise<sup>17</sup> foi realizado pela Faculdade de Medicina da Universidade de Tanta, no Egito. Foi efetuado um estudo prospectivo duplo cego randomizado, contando com 194 indivíduos com diagnóstico confirmado através de PCR. Aleatoriamente distribuídos em 2 braços de 97 pacientes, cada braço recebeu o tratamento padrão mais hidroxicloroquina ou placebo. Os 2 grupos foram emparelhados por idade e sexo, não se constatou diferença significativa na mortalidade ou na necessidade de ventilação mecânica entre os braços. Dessa forma, é seguro afirmar que, segundo a conclusão do estudo, adicionar hidroxicloroquina ao tratamento padrão não traz nenhum benefício significativo, seja pela não diminuição da necessidade de ventilação mecânica, seja pela não redução da taxa de mortalidade em pacientes com COVID-19.

O terceiro e possivelmente mais significativo dos estudos<sup>18</sup> foi realizado pela Universidade de Oxford em 176 hospitais do Reino Unido. Este incluiu 4716 pacientes que foram randomizados em 2 braços. Um grupo de 1561 indivíduos recebeu o tratamento padrão acrescido de hidroxicloroquina e um grupo de 3155 indivíduos recebeu o tratamento padrão mais o placebo. A entrada de novos sujeitos no grupo que recebia hidroxicloroquina foi encerrada no dia 5/06/2020, após uma análise preliminar determinar que não havia eficácia. O óbito no período de até 21 dias ocorreu em 421 pacientes deste grupo (27%), contra 790 pacientes (25%) do grupo recebendo o placebo. Resultados consistentes com esses foram vistos em todos os subgrupos emparelhados de pacientes. O resultado sugere que pacientes no braço da hidroxicloroquina tinham uma menor probabilidade de terem alta hospitalar vivos em 21 dias do que aqueles no braço do placebo. Entre os sujeitos que iniciaram o estudo sem necessidade de ventilação mecânica, aqueles em tratamento com hidroxicloroquina necessitaram dela mais frequentemente (30,7% *versus* 26,9%, IC 95%). O estudo conclui, portanto, que entre os pacientes hospitalizados com Covid-19, aqueles que recebem hidroxicloroquina não tem uma menor incidência de morte do que aqueles não recebem, e ainda tem uma maior necessidade de ventilação mecânica.

Estudo	<i>n</i>	Grupo HCQ	Grupo Controlo	VM HCQ	VM Controlo	Morte HCQ	Morte Controlo
Brasil	105	53	52	18 (40,9%)	8 (19,9%)	16 (30%)	10 (19%)
Egito	194	97	97	4 (4,5%)	5 (5,2%)	6 (6,2%)	5 (5,2%)
Reino Unido	4716	1561	3155	399 (30,7%)	705 (26,9%)	421/1300 (27%)	790/2623 (25%)

Tabela 2: *Outcomes* dos estudos analisados.

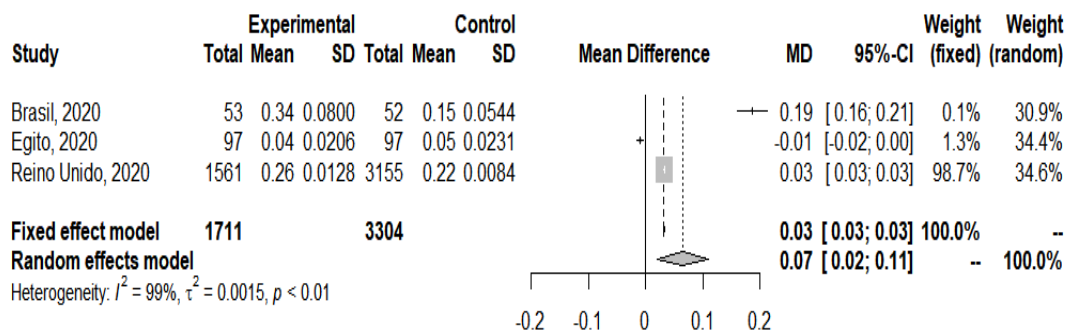


Gráfico 1: *Outcome* “Ventilação mecânica”

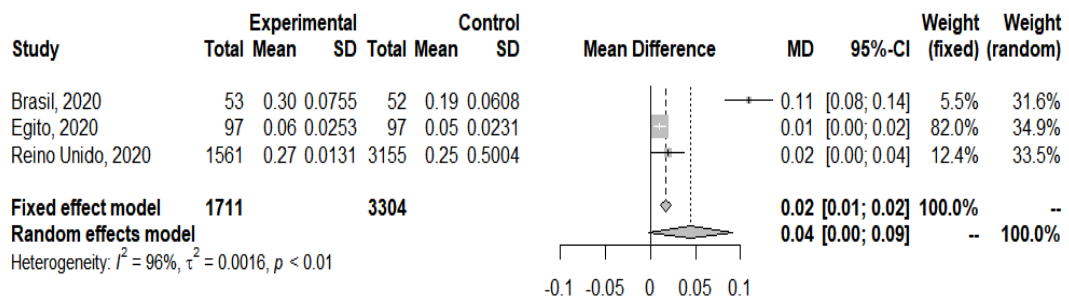


Gráfico 2: Outcome “Morte”

## Discussão

### *Primum non nocere*

Em 21 de março de 2020, o presidente Donald Trump publicou na rede social Twitter<sup>19</sup> que a hidroxiquina e a azitromicina têm "uma chance real de ser uma das maiores viradas de jogo na história da medicina." Declarou ainda, sobre a hidroxiquina: "O que você tem que perder? Vou repetir: o que você tem a perder? Tome." Embora o presidente reconhecesse que os médicos deveriam estar envolvidos na decisão terapêutica, a mensagem para pacientes com doença coronavírus 2019 (COVID-19), e as pessoas preocupadas em se prevenir, foi clara. Em poucos dias, um homem no Arizona morreu após ingerir um produto para limpeza de aquários, contendo uma substância que ele julgou tratar-se de cloroquina e que não exigia prescrição médica.

Agências federais de regulação facilitaram a prescrição da hidroxicloroquina e emitiram uma autorização de uso emergencial.

De 16 a 29 de março de 2020, as buscas na internet nos Estados Unidos, pelos termos “cloroquina” e “hidroxicloroquina” aumentaram 442% e 1389%, respectivamente, em comparação com as 6 semanas anteriores<sup>20</sup>.

Mas, afinal, há muito a perder. Os danos potenciais são substanciais. A hidroxicloroquina pode levar ao prolongamento do intervalo QT, o que representa um risco de ocorrência morte súbita de etiologia cardíaca em certas populações. Pessoas com doenças auto-imunes vem enfrentando escassez de seus fármacos habituais, conforme sugere um estudo<sup>21</sup> publicado em 2020 pelo Journal of Clinical Rheumatology. A conclusão do mesmo indica que, apesar de somente uma pequena porcentagem dos reumatologistas prescreverem hidroxicloroquina para profilaxia ou tratamento da COVID-19, médicos de outras especialidades vem prescrevendo em grande quantidade, e esse fato tem tido um impacto importante na escassez da medicação que tem sido experimentada por diversos pacientes que sofrem de doenças autoimunes. Esse é mais um dos fatores a ser ponderado nas deliberações dos órgãos reguladores de saúde, principalmente tendo em vista a fraca ou inexistente evidência de benefício do uso da hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19, não só para os *outcomes* pretendidos em nossa metanálise, mas também para diversos outros, cujos exemplos passamos a citar:

Nos meses iniciais da pandemia houve uma grande utilização da hidroxicloroquina como tentativa de método profilático entre os profissionais de saúde. Observou-se, nos poucos estudos<sup>22</sup> com metodologia adequada, que não trazia nenhum benefício em termos profiláticos, para além de trazer grande número de reações adversas, nomeadamente leves, sendo as gastrointestinais as mais comuns, mas também alguns eventos cardiovasculares importantes. Observou-se ainda que de 80% dos sujeitos do estudo citado não foram submetidos a um eletrocardiograma prévio antes do início da administração do fármaco.

Ao longo da nossa pesquisa nos deparamos ainda com diversos estudos com *outcomes* variados, como por exemplo a prevenção da hospitalização em pacientes que iniciaram o uso da hidroxicloroquina com doença leve a moderada ou mesmo enquanto ainda assintomáticos, porém já com infecção confirmada através de teste

PCR. Nestes estudos, uma vez mais, não houve diferença significativa entre os grupos, conforme se pode constatar numa metanálise<sup>23</sup> que deixamos aqui como exemplo.

Outro estudo<sup>24</sup> que inicialmente não está relacionado com o ponto focal desta metanálise, mas entendemos importante incluir, foi realizado por reumatologistas da Inglaterra, entre pacientes com doenças autoimunes e reumáticas e a incidência de COVID-19, entre esses pacientes, nos que usavam ou não usavam hidroxicloroquina como terapêutica habitual para suas doenças de base não teve diferença significativa. Novamente, a hidroxicloroquina não demonstra evidências de ser um fármaco apropriado como profilaxia pré ou pós exposição à doença COVID-19.

Importante destacar que o grande estudo ORCHID, que vinha sendo conduzido nos Estados Unidos desde março de 2020, foi interrompido<sup>25</sup> e não teve as suas conclusões parciais divulgadas, após a contra-indicação do uso do fármaco no tratamento da doença COVID-19 pelo FDA na data de 15/06/2020.

Devido às crescentes preocupações com a segurança, o FDA emitiu um aviso no final de Abril de 2020 sobre o uso da hidroxicloroquina como terapêutica *off label*, exceto para fins de investigação<sup>26</sup>. Já no final de Maio, um grande estudo observacional multinacional com um *n* superior a 96000 pessoas, conduzido por Skipper et al,<sup>27</sup> demonstrou que a cloroquina e a hidroxicloroquina estavam ambas associadas a um elevado risco, não apenas de efeitos cardiotóxicos, incluindo a prolongação das ondas QT e arritmias ventriculares de novo em 4 a 8% nos sujeitos *versus* 0.3 nos controles, mas, ainda, um aumento da mortalidade intra hospitalar de 16 a 24% contra 9% nos controles. Esse estudo, no entanto, foi desvalorizado no meio acadêmico, frente à argumentação de que muitos fatores podem ter contribuído para as diferenças identificadas na mortalidade. Por exemplo, os médicos seriam mais propensos a prescrever cloroquina ou hidroxicloroquina para pacientes com doença mais severa, que já estariam, desde o início, em desvantagem em termos de um maior risco de mortalidade. Esta publicação foi mais tarde retratada, mas os autores da retratação reafirmaram que a repolarização prolongada pode levar a arritmias ventriculares e que já havia evidências anteriores à pandemia sobre este tópico, com os medicamentos antimaláricos. Esses autores defendem que a administração dessa terapêutica em pacientes com COVID-19 eleva, ainda mais, o

risco de eventos cardíacos graves, devido aos fatores associados à doença, que aumentam a probabilidade da arritmia induzida pelas drogas, como a hipocalemia, febre alta, aumento da concentração de interleucina 6, ou com administração de outras drogas que prolongam as ondas as ondas QT, nomeadamente a Azitromicina. Embora as conclusões relativas aos riscos sejam valorizáveis, o estudo em questão não foi metodologicamente bem conduzido, mas consideramos importante citá-lo pelo debate que causou nos meios acadêmicos e nos *media*, por ocasião da sua divulgação.

Em Junho de 2020 o FDA revogou a autorização de emergência para o uso de cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados, salvo no âmbito de estudos clínicos<sup>28</sup>. Adicionalmente em 17/06/2020<sup>29</sup>, a OMS interrompeu o braço da hidroxicloroquina do estudo internacional Solidariedade, que foi desenhado para avaliar os diferentes tratamentos dos pacientes hospitalizados com COVID-19, porque não houve redução de mortalidade, além de outras preocupações associadas com a segurança do uso.

Infelizmente, países como o Brasil e a Índia continuam ignorando as recomendações internacionais e persistem no uso da hidroxicloroquina, que serve como um placebo, dada a ineficácia dos seus sistemas públicos de saúde e morosidade em imunizar suas populações.

## Conclusão

Utilizando o software Rstudio, analisamos os dados dos três estudos, aplicamos teste de heterogeneidade e realizamos a metanálise através do método de variância inversa. Aplicamos ainda o método de Jackson para determinar o intervalo de confiança de tau. Através dos gráficos gerados, pudemos comprovar o que os estudos em questão já demonstravam individualmente. Não houve redução da mortalidade pelo uso da HCQ em relação ao placebo ( $p < 0.01$ ). E quanto à necessidade de ventilação mecânica, houve um aumento entre os sujeitos que fizeram uso da HCQ, relativamente aos que utilizaram o placebo. ( $p < 0.01$ ).

## Considerações finais

O caso da hidroxiclороquina deveria servir de alerta relativamente à avaliação e promoção de novas terapias durante situações de emergência.

Em seu artigo<sup>30</sup> London e Kimmelman argumentaram, muito sensatamente, que a pesquisa científica não deve ter os seus padrões de qualidade reduzidos durante uma pandemia. Contudo, há inúmeras dificuldades e desafios na realização e na apresentação de resultados de uma pesquisa científica nos tempos atuais. Hospitais, sobrecarregados com os pacientes e suas necessidades, tem pouca ou nenhuma capacidade restante para conduzir investigações metodologicamente rigorosas. Pacientes, médicos e políticos estão desesperados por terapias efetivas e altamente predispostos a confiar em estudos fracos e com graves falhas metodológicas. Grupos de pesquisa da iniciativa privada, bem como hospitais, tem lançado projetos de investigação que nunca atingirão os seus alvos devido à falta de coordenação e à grande competição entre investigadores e sistemas de saúde. O surgimento de repositórios públicos de artigos não publicados nem revistos por pares, como o medRxiv, propiciou uma grande disseminação de trabalhos de qualidade duvidosa, que propagam a desinformação ao cidadão leigo e, mesmo entre a classe médica em países com menor tradição em investigação científica. Inclusive entre as revistas de prestígio, houve uma corrida por protagonismo e impacto, com revisões por pares pouco criteriosas e publicações precipitadas, que trouxeram prejuízos à imagem e confiabilidade das mesmas no meio acadêmico. A comunidade científica precisa estar preparada, com protocolos rigorosos, ainda que mais céleres do que os habituais, e manter as suas exigências de qualidade metodológica e interpretativa, para conseguir fazer frente aos desafios da pandemia, e mesmo das futuras pandemias que certamente virão. Infelizmente, a pandemia de COVID-19 ainda está longe do fim, mas a divulgação paulatina dos poucos estudos clínicos metodologicamente bem realizados é um desenvolvimento bem-vindo, e marca, certamente, um exemplo de como se deve procurar por terapias efetivas, seja qual for o contexto. Já passa do tempo de deixar a hidroxiclороquina para trás.

## Referências bibliográficas

- <sup>1</sup> Chen Z , Hu J , Zhang Z , et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv. Preprint posted online 10 April 2020. doi:10.1101/2020.03.22.20040758
- <sup>2</sup> Gautret P , Lagier JC , Parola P , et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949. [PMID: 32205204] doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- <sup>3</sup> COVID-19 and Antimalarial Drugs - Medscape - Nov 01, 2020.
- <sup>4</sup> Milestones in Drug Therapy, Karen I. Barnes (auth.), Henry M. Staines, Sanjeev Krishna (eds.) - Treatment and Prevention of Malaria\_ Antimalarial Drug Chemistry, Action and Use-Springer Basel (2012)
- <sup>5</sup> <https://www.drugs.com/monograph/hydroxychloroquine.html>, consultado em Maio de 2021
- <sup>6</sup> Shah A, Kashyap R, Tosh P, et al. Guide to understanding the 2019 novel coronavirus. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(4):646–652.
- <sup>7</sup> <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>, consultado em Abril de 2021
- <sup>8</sup> Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):1–2.
- <sup>9</sup> Dr. Tinku Joseph, Dr. Mohammed Ashkan - International Pulmonologist's Consensus on COVID-19- International pulmonologist's consensus group on COVID-19 (2020)
- <sup>10</sup> Sun P, Qie S, Liu Z, et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: a single arm meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):612–617.
- <sup>11</sup> Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) out-break in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242.
- <sup>12</sup> Mohan BS, Nambiar V (2020) COVID-19: An Insight into SARS-CoV-2 Pandemic Originated at Wuhan City in Hubei Province of China. *J Infect Dis Epidemiol* 6:146. doi.org/10.23937/2474-3658/1510146
- <sup>13</sup> Savarino, A., Boelaert, J.R., Cassone, A., Majori, G. and Cauda, R., 2003. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet infectious diseases*, 3(11), pp.722-727.
- <sup>14</sup> COVID-19 and Antimalarial Drugs - Medscape - Nov 01, 2020.
- <sup>15</sup> Klaren, W. D., Ring, C., Harris, M. A., Thompson, C. M., Borghoff, S., Sipes, N. S., Hsieh, J.-H., Auerbach, S. S., & Rager, J. E. (2770). North Carolina 27709; and and k Kelly Government Solutions. *TOXICOLOGICAL SCIENCES*, 167(1), 157–171. <https://doi.org/10.1093/toxsci/ktf220>
- <sup>16</sup> Réa-Neto, Á., Stradiotto Bernardelli, R., Martins, B., Câmara, D., Reese, F. B., Vinicius, M., Queiroga, O., & Oliveira, M. C. (123 C.E.). An open-label randomized controlled trial evaluating the efficacy of chloroquine/ hydroxychloroquine in severe COVID-19 patients. *Scientific Reports* |, 11, 9023. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88509-9>
- <sup>17</sup> Abd-Elsalam, S., Esmail, E. S., Khalaf, M., Abdo, E. F., Medhat, M. A., Abd, M. S., Ghafar, E., Ahmed, O. A., Soliman, S., Serangawy, G. N., & Alborai, M. (2020). Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 103(4), 1635–1639. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0873>
- <sup>18</sup> Horby, P., Mafham, M., Linsell, L., Phil, D., Bell, J. L., Staplin, N., Emberson, J.-T. R., Wiselka, M., Ustianowski, A., Elmahi, E., Phil, M., Prudon, B., Whitehouse, T., Fel-Ton, T., Williams, J., Faccenda, J., Underwood, J., Kenneth Baillie, J., Chappell, L. C., ... Landray, M. J. (2020). *N Engl J Med*, 21, 2030–2070. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926>
- <sup>19</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7685699/>
- <sup>20</sup> Liu M, et al. Internet Searches for Unproven COVID-19 Therapies in the United States. *JAMA Internal Medicine* : 29 Apr 2020. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.1764>
- <sup>21</sup> Hydroxychloroquine and Chloroquine in COVID-19  
A Survey of Prescription Patterns Among Rheumatologists  
Bella Mehta, MBBS, MS; Carine J. Moezinia, MBBS; Deanna Jannat-Khah, DrPH; Allan Gibofsky, MD; Haley Tornberg, BS; Diyu Pearce-Fisher, BS; Susan M. Goodman, MD; Jane E. Salmon, MD; Said Ibrahim, MD *DISCLOSURES J Clin Rheumatol*. 2020;26(6):224-228.

- 
- <sup>22</sup> Abella BS, et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* Published online September 30, 2020.
- <sup>23</sup> Pathak, D. S. K., Salunke, D. A. A., Thivari, D. P., Pandey, A., Nandy, D. K., Harish V K Ratna, D., ... Menon, D. V. (2020). No benefit of hydroxychloroquine in COVID-19: Results of Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials". *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(6), 1673–1680. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.08.033>
- <sup>24</sup> Effect of pre-exposure use of hydroxychloroquine on COVID-19 mortality: a population-based cohort study in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus using the OpenSAFELY platform Christopher T Rentsch\*, Nicholas J DeVito\*, Brian MacKenna\*, Caroline E Morton\*, Krishnan Bhaskaran, Jeremy P Brown, Anna Schultze, William J Hulme, Richard Croker, Alex J Walker, Elizabeth J Williamson, Chris Bates, Seb Bacon, Amir Mehrkar, Helen J Curtis, David Evans, Kevin Wing, Peter Inglesby, Rohini Mathur, Henry Drysdale, Angel Y S Wong, Helen I McDonald, Jonathan Cockburn, Harriet Forbes, John Parry, Frank Hester, Sam Harper, Liam Smeeth, Ian J Douglas, William G Dixon, Stephen J W Evans, Laurie Tomlinson†, Ben Goldacre†
- <sup>25</sup> <https://petalnet.org/studies/public/orchid> , consultado em Maio de 2021
- <sup>26</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151388/>, consultado em Abril de 2021
- <sup>27</sup> Skipper CP , Pastick KA , Engen NW , et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2020;173:623-31. doi:10.7326/M20-4207
- <sup>28</sup> <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine>, consultado em Abril de 2021
- <sup>29</sup> <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>, consultado em Abril de 2021
- <sup>30</sup> London AJ , Kimmelman J . Against pandemic research exceptionalism. *Science.* 2020;368:476-477. [PMID: 32327600] doi:10.1126/science.abc1731