

São Paulo, 18/05/2020

Parecer Científico da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI) sobre a utilização da Cloroquina/Hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19

A COVID-19 é uma infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2 que pertence ao subgrupo B do gênero *Betacoronavirus* da família *Coronaviridae*. A infecção humana provavelmente foi causada pela transmissão de um vírus circulante em espécies animais, possivelmente morcegos ou pangolins. Entretanto, até o momento ainda não está completamente demonstrado a via de contaminação humana, e a comunidade científica está ativamente estudando como esta zoonose acometeu a espécie humana. O primeiro caso humano relatado ocorreu na província de Wuhan na China em 30 de dezembro de 2019. Devido ao alto grau de transmissão, principalmente por contato entre pessoas, este vírus rapidamente disseminou em todo o mundo, sendo que a Organização Mundial de Saúde (OMS) determinou emergência mundial de saúde em 30 de janeiro de 2020.

A COVID-19 teve seu primeiro caso no Brasil confirmado em 25 de fevereiro de 2020 e desde então o número de casos vem crescendo, sendo motivo de preocupação para as autoridades de saúde pública. A atualização diária do Ministério da Saúde mostra nesse momento, 18 de maio de 2020, que o Brasil está com mais de 240 mil casos comprovados de pessoas infectadas e de 16 mil óbitos registrados, apresentado mais de 10 mil casos diários de novos casos com uma taxa de cerca de 800 óbitos por dia. Estes dados demonstram que o Brasil continua com uma curva crescente de infecção da sua população, caracterizando esta como uma emergência sanitária ainda não controlada. Neste momento, o Brasil é o quarto país em número de casos de COVID-19, e estudos em andamento sugerem que esse número está subestimado.

Os sintomas mais comuns da COVID-19 são febre, tosse e dificuldade respiratória, podendo evoluir para quadros de pneumonia. A evolução da COVID-19 tem um amplo espectro de apresentação clínica desde a infecção assintomática a sinais de uma gripe comum. Uma fração dos pacientes pode evoluir para quadros mais graves, que requerem internação e suporte intensivo, incluindo ventilação mecânica, com uma taxa de letalidade estimada que varia entre 0,7 a 14% dos casos relatados. Deve ser ressaltado que no momento não existe conduta definida de tratamento para os casos mais graves, embora seja consenso que a primeira fase da doença cursa com o início de intensa replicação viral, enquanto os pacientes com evolução para uma segunda fase que envolve uma resposta imune inflamatória desregulada, são os que apresentam quadros pulmonares e respiratórios mais graves, frequentemente associados a fenômenos trombóticos. A doença pode, em alguns indivíduos, evoluir para um comprometimento vascular sistêmico e chegar à falência múltipla de órgãos, apresentando risco elevado de óbito.

Apesar de ser uma doença que foi descrita recentemente, a COVID-19 recebeu atenção especial da comunidade científica mundial que se mobilizou em intensa atividade de pesquisa responsável, em um curto período de tempo, por descobertas sobre o seu agente causador e o ciclo biológico do vírus, as vias de transmissão, os principais mecanismos fisiopatológicos e métodos diagnósticos. Além disso, a avaliação de possíveis novas terapias, assim como o reposicionamento de fármacos, têm sido alvo de intensa investigação científica, sendo uma das principais prioridades da comunidade científica mundial. Entretanto, deve ser ressaltado que até o momento não foi descrita nenhuma terapia efetiva para o tratamento da COVID-19 que tenha bases sólidas com resultados cientificamente comprovados.

Muitas possibilidades de estratégias profiláticas e terapêuticas têm sido investigadas, como a utilização de fármacos antivirais, fármacos que atuam no bloqueio da entrada do vírus na célula alvo, imunoterapias que utilizam anticorpos monoclonais neutralizantes e transferência de plasma hiperimunes de pacientes convalescentes, desenvolvimento de vacinas, dentre outras.

Uma das estratégias terapêuticas que tem sido testada para a COVID-19 está baseada na utilização da cloroquina ou de seu análogo farmacológico hidroxicloroquina. Esses dois fármacos fazem parte de uma classe de medicamentos denominada aminoquinolinas. Esses fármacos têm indicação terapêuticas em algumas doenças, principalmente em malária e doenças reumáticas, como lupus eritomatoso sistêmico e artrite reumatoide. Ambos os fármacos têm descrição de efeitos adversos como retinopatias, hipoglicemia grave, prolongamento QT (que se relaciona com alteração da frequência cardíaca) e toxicidade cardíaca, sendo exigido contínuo monitoramento médico dos indivíduos em uso da cloroquina ou hidroxicloroquina.

A escolha desta terapia, ou mesmo a conotação que a COVID-19 é uma doença de fácil tratamento, vem na contramão de toda a experiência mundial e científica com esta pandemia. Este posicionamento não apenas carece de evidência científica, além de ser perigoso, pois tomou um aspecto político inesperado. Nenhum cientista é contra qualquer tipo de tratamento, somos todos a favor de encontrar o melhor tratamento possível, mas sempre com bases em evidências científicas sólidas. Baseado nessas evidências, a Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI) analisou os estudos sobre o tratamento com cloroquina e/ou hidroxicloroquina na COVID-19 e traz aqui um resumo das bases científicas que estão disponíveis até o momento.

Em relação à sua utilização na COVID-19, um dos primeiros estudos com proposta terapêutica para essa infecção mostrou que a associação entre hidroxicloroquina e azitromicina levava a uma diminuição da carga viral em pacientes tratados com esses dois fármacos (Gautret *et al.*, 2020). Entretanto, esse estudo apresenta um grupo muito restrito de pacientes, com um total de 36 pacientes avaliados em 3 braços de tratamento, sendo uma amostragem pequena e sem grupo controle para comprovar qualquer resultado definitivo.

Mais recentemente, diferentes estudos com avaliação do uso da cloroquina/hidroxicloroquina em grupos mais abrangentes de pacientes foram publicados. Em um estudo retrospectivo

multicêntrico de coorte, foram avaliados 1438 pacientes com confirmação laboratorial de infecção por SARS-CoV-2 admitidos em 25 hospitais (Rosenberg *et al.*, 2020). Nesse estudo foram avaliados 4 braços de tratamento, hidroxicloroquina e azitromicina, hidroxicloroquina, azitromicina e sem uso desses dois fármacos. Inicialmente esse estudo mostrou que os pacientes que receberam hidroxicloroquina e azitromicina apresentaram uma maior incidência de falência cardíaca quando comparado com o grupo sem tratamento (Rosenberg *et al.*, 2020). Além disso, esse estudo também mostrou que não houve nenhuma melhora significativa quanto à mortalidade quando foram avaliados os grupos de pacientes que receberam hidroxicloroquina, azitromicina ou ambos os fármacos em associação em comparação com o grupo sem tratamento (Rosenberg *et al.*, 2020).

Em outro estudo observacional em pacientes hospitalizados com COVID-19 foram avaliados 1376 pacientes (Geleris *et al.*, 2020). Nesse estudo os pacientes foram avaliados quanto a necessidade de intubação orotraqueal e óbito em 2 braços, com ou sem tratamento com hidroxicloroquina. Esse estudo mostrou que a introdução do tratamento com hidroxicloroquina não foi associada com a diminuição ou aumento do risco de intubação ou óbito quando comparado com os pacientes que não receberam esse fármaco (Geleris *et al.*, 2020). Entretanto os autores ressaltam que estudos randomizados são necessários para uma melhor conclusão quanto a eficácia dessa terapia.

Uma das principais críticas em relação aos estudos referidos anteriormente é que muitos dos pacientes avaliados estavam em estado grave quando receberam esses fármacos. Recentemente foram avaliados pacientes com COVID-19 moderada em estudo multicêntrico controlado randomizado (Tang *et al.*, 2020). Nesse estudo foram avaliados 150 pacientes em dois braços, com ou sem tratamento com hidroxicloroquina, mostrando que não houve diferença quanto à evolução dos pacientes que usaram ou não esse fármaco, mas vários efeitos adversos relacionados ao uso de hidroxicloroquina foram relatados nos pacientes em uso desse medicamento (Tang *et al.*, 2020). Corroborando esse estudo, Mercurio e cols. (2020) mostraram, em um estudo de coorte de 90 pacientes com COVID-19, que os indivíduos em uso da hidroxicloroquina tiveram um risco aumentado de apresentar um prolongamento do intervalo QT. Além disso, em estudo randomizado com pacientes graves com COVID-19, a utilização de alta dose de cloroquina como tratamento único ou em associação com azitromicina ou oseltamivir, não foi recomendado devido a segurança farmacológica relacionada com o prolongamento do intervalo QT e letalidade (Borba *et al.*, 2020).

Baseados nas evidências atuais que avaliaram a utilização da hidroxicloroquina para a terapêutica da COVID-19, a Sociedade Brasileira de Imunologia conclui que ainda é precoce a recomendação de uso deste medicamento na COVID-19, visto que diferentes estudos mostram não haver benefícios para os pacientes que utilizaram hidroxicloroquina. Além disto, trata-se de um medicamento com efeitos adversos graves que devem ser levados em consideração. Desta forma, a SBI fortemente recomenda que sejam aguardados os resultados dos estudos randomizados multicêntricos em andamento, incluindo o estudo coordenado pela OMS, para obter uma melhor conclusão quanto à real eficácia da hidroxicloroquina e suas associações para o tratamento da COVID-19. Estudos multicêntricos prospectivos com uma maior

abrangência amostral e desenhados de forma randomizada e duplo-cego são necessários para diminuir o viés de interpretação dos resultados obtidos para prover a comunidade científica e médica do suporte necessário para conclusões definitivas sobre a utilização da hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19.

Deve ser ressaltado que o investimento na pesquisa de outras possibilidades terapêuticas também deve ser priorizado para que tenhamos um maior número de terapias com potencial efetivo no tratamento da COVID-19. Sendo que até que tenhamos vacinas efetivas e melhores possibilidades terapêuticas comprovadas para o tratamento dessa doença, o isolamento social para conter a disseminação do SARS-CoV-2 ainda é a melhor alternativa nesse momento. Dados colhidos em vários países do mundo mostram que esta é a única medida efetiva para desacelerar as curvas de crescimento dessa infecção.

Finalmente, a SBI se solidariza com as famílias dos entes queridos que são perdidos todos os dias, e compreende a urgência e a ansiedade para se conseguir uma vacina ou tratamento eficaz que freie a terrível escalada de mortes ao redor do mundo. Como uma das sociedades científicas líder no Brasil, à frente das pesquisas sobre COVID-19, subscrevemos o recente editorial de uma das mais importantes revistas médicas no mundo, *The Lancet* (2020). Reforçamos que o engajamento da sociedade brasileira é fundamental para superar a grande crise sanitária que estamos vivendo e que a condução para as soluções devem ser fundamentadas em bases científicas multidisciplinares sólidas, como uma política de Estado.

Assinam este documento os pesquisadores integrantes do **Comitê Científico** e **Diretoria** da Sociedade Brasileira de Imunologia. São eles:

Comitê Científico

João Viola (Presidente)
Alexandra Ivo de Medeiros
Ana Caetano de Faria
Claudia Brodskyn
Cristina Bonorino
Daniel Mansur
Daniel Mucida
Fernando Cunha
Gustavo Menezes
Helder Nakaya
Jean Pierre Peron
João Marques
Jorge Kalil
Manoel Barral Netto
Patricia Bozza
Pedro Vieira
Renata Pereira

Diretoria

Ricardo Gazzinelli (Presidente)
Karina Bortoluci
Cristina Cardoso
Dario Zamboni
José Alves Filho

Bibliografia:

Borba *et al.* Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: A randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 3:e208857, 2020.

Gautret *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 [Epub ahead of print].

Geleris *et al.* Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 [Epub ahead of print].

Mercurio *et al.* Interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 [Epub ahead of print].

Rosenberg *et al.* Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020 [Epub ahead of print].

Tang *et al.* Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* 369:m1849, 2020.

The Lancet. COVID-19 in Brazil: "So What". *Lancet* 395:1461, 2020.