

NOTA TÉCNICA

Orientações sobre o uso da Cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19

Equipe

Martha Cecilia Suárez-Mutis
Pesquisadora Titular
marmutis@ioc.fiocruz.br
Laboratório de Doenças Parasitárias
Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz

Flor Ernestina Martínez-Espinosa
Pesquisadora Titular
florespinosa@gmail.com
Instituto Leônidas e Maria Deane
Fiocruz-Amazonas
Fundação de Medicina Tropical-AM

Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro
Pesquisadora Titular

claudiaosorio.soc@gmail.com

Departamento de Política de Medicamentos e Assistência Farmacêutica
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
Fiocruz

RECOMENDAÇÃO GERAL: É necessário gerar evidências sobre a segurança e eficácia da cloroquina para tratar pacientes infectados com o SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19. A dose diária de cloroquina deve ser inferior a 25 mg/kg, pois uma única dose de 30 mg/kg pode ser fatal. O medicamento deve ser administrado sob estrita supervisão médica em ensaios clínicos e por um tempo curto. É fundamental observar as reações adversas, ter presente as comorbidades dos pacientes e a interação medicamentosa para avaliar cuidadosamente os pacientes para quem a cloroquina pode ser efetivamente prescrita.

CONTEXTUALIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA TÉCNICA:

A cloroquina (CQ) é uma 4-aminoquinolina usada clinicamente desde 1944. No Brasil é a primeira escolha terapêutica para o tratamento de pacientes com malária por *P. vivax* (a espécie mais frequente no Brasil), *P. malariae* e *P. ovale*. Também tem sido usado para tratar o abscesso hepático amebiano devido a *Entamoeba histolytica*. Devido aos efeitos imunomoduladores é ministrado em pacientes com doenças reumáticas como o Lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil e Síndrome de Sjogren. Esse medicamento também atua como antipirético e anti-inflamatório.

A CQ vem em forma de difosfato para comprimidos de 250mg (equivalente a 150 mg de cloroquina base) ou de 83,2 mg (equivalente a 50 mg cloroquina base) para uso por via oral. Já o cloridrato apresenta-se como solução injetável de 50 mg/mL. Quando administrada por via oral é eficientemente absorvida alcançando concentrações máximas no plasma depois de três horas (variando entre duas a 12 h). O medicamento é metabolizado no fígado. A CQ tem elevada

capacidade de se ligar aos tecidos, incluindo placenta e leite materno, e particularmente os dérmicos e oculares que contêm melanina. A distribuição do fármaco é relativamente lenta, porém, tem um enorme volume de distribuição. Por causa da extensa ligação com os tecidos é necessária uma dose de ataque para obter concentrações plasmáticas adequadas. Liga-se moderadamente (60%), às proteínas plasmáticas e sofre apreciável biotransformação através das enzimas CYP hepáticas. O medicamento é eliminado lentamente via renal com uma eliminação total estimada em um a dois meses.

A dose de cloroquina usada para tratar malária é relativamente segura sendo administrada unicamente por três dias. A dose usual para o tratamento dessa espécie de plasmódio é de 25 mg/kg ministrados em três dias sendo 600mg no primeiro dia, 300mg no segundo e 300 mg no terceiro. É usada em crianças e mulheres grávidas. Embora muito usada no tratamento da malária, existem poucos estudos sobre o a CQ durante a gestação. O balanço risco benefício é alto devido a que reações adversas são infrequentes e leves e sua eficácia é elevada. A CQ é administrada na malária por *P. vivax* em gestantes a uma dose total de 25 mg/kg para o tratamento agudo (1,5gr dose total distribuído em 3 dias) com uma dose adicional de 5 mg/kg por semana (300 mg dose total) para prevenção de recaídas sem que desfechos adversos sejam mais frequentes nos recém-nascidos quando comparados a recém nascidos não expostos. Estudos que associaram CQ a Azitromicina como esquema de tratamento preventivo intermitente para malária mostrou maior frequência de eventos adversos quando comparado com outros esquemas que associam sulfadoxina pirimetamina. Embora não recomendado durante a gestação pelo fabricante, a CQ eliminada pelo leite materno é muito menor que as doses terapêuticas consideradas bem toleradas em RN e crianças.

Para tratamento da amebíase hepática, a dose para adultos é de 600 mg no primeiro e segundo dia seguidos por 300 mg dia durante duas a três semanas. Para crianças a dose é de 10 mg/kg de cloroquina base ao dia, durante dez dias ou a critério médico. Para o tratamento de doenças reumáticas as doses recomendadas para adultos é de até 4 mg/kg de cloroquina base ao dia, durante um a seis meses, dependendo da resposta do Tratamento, ou a critério médico.

Superdosagem: Na dose habitual do tratamento de doenças agudas, a cloroquina tem poucos efeitos adversos, porém a margem de segurança deste medicamento é muito estreita. Uma dose de 30 mg/kg pode ser fatal. A toxicidade aguda pode ocorrer após a ingestão de uma única dose de 1,5-2,0 gramas, ou seja, 2-3 vezes a dose diária de tratamento. O envenenamento agudo é extremamente perigoso e pode levar a morte em poucas horas. Ocorre mais frequentemente quando a CQ é administrada muito rapidamente por via parenteral. As manifestações clínicas estão relacionadas com sintomas cardiovasculares (hipotensão, vasodilatação, arritmias cardíacas e parada cardíaca irreversível) ou do sistema nervoso central (confusão, convulsões e coma). Por essa razão, quando utilizada por via endovenosa, a CQ deve ser administrada em diluição e lentamente durante pelo menos quatro horas com acompanhamento rigoroso.

Reações adversas gerais: Nas doses usuais é comum haver prurido, que pode ser intolerável. Também pode haver tontura, cefaleia, perda de apetite, náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, zumbido (*tinnitus*), irritabilidade, dor abdominal, visão turva e febre. A maioria dessas reações é leve e desaparece sozinha após a interrupção do medicamento.

Outras reações adversas podem ocorrer mais raramente:

Toxicidade ocular: Os pacientes podem sentir fotossensibilidade. Como a CQ pode ser secretada pelas glândulas lacrimais e absorvida pela córnea, partículas brancas difusas podem aparecer na córnea e desaparecer após a interrupção do medicamento. No uso crônico, pode haver toxicidade ocular acumulada: uma parte considerável deste produto se acumula nos tecidos e a longo prazo pode causar edema leve da retina e acúmulo de pigmento e depósitos corneais. Há relatos de retinopatia e degeneração macular resultantes de uma dose diária maior de 250 mg levando a uma dose total acumulada de mais de 1gr/kg. Os fatores de risco incluem idade, duração do tratamento, dose diária máxima e/ou dose cumulativa. Esses efeitos são geralmente irreversíveis. As alterações oftálmicas estão mais associadas ao uso crônico por tempo superior a 5 anos.

Cardiotoxicidade: A CQ pode causar supressão do nó sinoatrial com distúrbios da condução e bloqueio de ramo, hipertrofia biventricular e insuficiência cardíaca causando arritmia e choque. Pode haver alargamento do intervalo QRS e anormalidade da onda T.

Distúrbios sanguíneos: Alguns indivíduos podem apresentar hemólise, leucopenia, anemia aplástica, trombocitopenia e agranulocitose reversível.

Efeitos dermatológicos: Descoramento e perda do cabelo, eritema pigmentar fixo, eritema anular, eritrodermia, dermatite esfoliativa, psoríase e pêfigo bolhoso.

Sintomas gastrointestinais: Algumas pessoas experimentam sintomas gastrointestinais como náuseas, diarreia, cólicas e anorexia. Muito raramente pode haver insuficiência hepática e hepatite.

Sintomas neurológicos: Há pacientes que desenvolvem sintomas neurológicos como cefaleia, insônia, irritabilidade, nervosismo e muito raramente convulsões ou epilepsia.

Sintomas neuromusculares: Pode haver fadiga, mialgia, miopatia, polineurite e neuropatia sensitivo-motora. Quadros como distonia, discinesia, torcicolo, dor neuromuscular são geralmente aliviados após a retirada do medicamento ou tratamento sintomático.

Sintomas psiquiátricos: Em casos raros pode haver quadros depressivos e psicose.

Outros: Em pessoas suscetíveis pode haver um ataque agudo de psoríase e porfiria intermitente aguda. Pacientes com deficiência da glicose-6-fosfato-desidrogenase (6GPD) podem sofrer hemólise.

Contraindicações: A CQ está contraindicada em indivíduos alérgicos ao medicamento e insuficiência renal grave. Não é recomendada para tratar pacientes com epilepsia ou miastenia gravis e deve ser usada com cautela em presença de doença hepática avançada ou distúrbios sanguíneos ou neurológicos. Em caso de insuficiência renal, a dose deve ser diminuída. Não deve ser prescrita em pacientes com porfiria cutânea tardia, psoríase ou outras condições dermatológicas esfoliativas.

Interações medicamentosas: A CQ inibe a CYP2D6 e desta forma interatua com uma série de vários medicamentos. Quando é administrada simultaneamente com a vacina contra febre amarela, atenua seus efeitos. A CQ antagoniza a ação dos anticonvulsivantes e incrementa o risco de arritmias ventriculares quando é coadministrado junto com amiodarina ou halofantrina. Também aumenta o risco de toxicidade da digoxina e ciclosporina. O uso simultâneo com mefloquina aumenta o risco de convulsões. O uso da CQ junto com antiácidos à base de trissilicato de magnésio

e produtos contendo caolim e pectina provoca diminuição da absorção do medicamento. Também não deve ser administrado com ouro ou fenilbutazona pela tendência de provocar dermatite.

O uso concomitante de CQ com os seguintes medicamentos não é permitido:

(1) Medicamentos de uso cardiovascular: Digitálicos (digoxigenina, desacetil-genina, venoxina K), medicamentos antiarrítmicos (tipo Ia: quinidina, Procainamida, Procainamida, classe III: amiodarona, sotalol, Iblit, dronedarona), benzprodil, hidroclorotiazida, indapamida);

(2) Antibióticos: quinolonas, macrolídeos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), antifúngicos triazóis (fluconazol, itraconazol, posaconazol) penicilamina, estreptomicina; reduz a biodisponibilidade da ampicilina e do praziquantel, aumenta o risco de reações distônicas do metronidazole.

(3) Fármacos do sistema nervoso central: metadona, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, doxepina, clomipramina, melitrazina), Citalopram, antipsicóticos (haloperidol, clorpromazina); inibidores da monoaminoxidase (feniletil-hidrazina, isoniazida, isocarbohidrazina, selegilina, tranilcipromina, clobemida, pagilina, etc.;

(4) Medicamentos de uso gastrointestinal: medicamentos gastrocinéticos (domperidona, cisaprida), antieméticos (ondansetrona, dolasetron)

(5) Outros: Baotaisong, fludrolona, heparina, astemizol, cloreto de amônio, apomorfina, octreotida, terfenadina, trióxido de arsênio. Reduz o efeito da Tiroxina.

Não devem ser usados antibióticos como quinolonas e macrolídeos para evitar o risco de prolongamento do intervalo QT que pode levar a taquicardia ventricular. Ao mesmo tempo é preciso verificar a normalidade dos níveis de eletrólitos (potássio, sódio, cloro), glicemia e função hepática e renal.

Pacientes que recebam o medicamento a longo prazo devem ser submetidos a avaliação oftalmológica e neurológica periódica a cada 3-6 meses.

USOS DA CQ PARA CORONAVIRUS

Sabe-se que existem sete coronavírus que podem produzir infecções do trato respiratório superior nos seres humanos :SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 e o SARS-CoV-2. Até o momento não há medicamentos específicos para tratar esses coronavírus.

Recentemente, o grupo colaborativo do *Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province* (recomendou o uso da cloroquina para auxiliar o tratamento de pacientes infectados com o SARS-CoV-2. Esta recomendação está baseada nos seguintes fatos:

- 1) Estudos *in vitro* mostram que o fosfato de cloroquina pode inibir a replicação de vários coronavírus *in vitro* com uma concentração inibitória próxima à alcançada durante o tratamento da malária aguda. A CQ inibe a replicação do vírus reduzindo a glicosilação terminal dos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) na superfície das células Vero E6 e interferindo na ligação dos receptores SARS-CoV e ACE2. Outros autores têm estudado os mecanismos celulares dessa interação, incluído o SARS-CoV-2.

- 2) Na prática clínica dos especialistas chineses durante a atual epidemia do SARS-CoV-2, que deu origem ao consenso de expertos do fosfato de cloroquina para tratamento da pneumonia. Estudos recentes em diferentes países, com um grupo pequeno ode participantes.

Houve alguns resultados promissores, embora os primeiros estudos publicados tenham sido realizados com um número pequeno de indivíduos. Além disso, destaca-se que as doses de cloroquina utilizadas estão, muitas vezes, muito acima do preconizado na literatura e na prática clínica. Estudos realizados em pacientes na China com pneumonia associada ao SARS-CoV-2, mostraram que a cloroquina foi superior ao grupo controle para diminuir a exacerbação de pneumonia, melhorou as imagens pulmonares, promoveu a negatificação viral e diminui a duração da doença. Na primeira semana de abril de 2020 havia 23 ensaios clínicos em andamento, usando diferentes protocolos. Esses estudos não mostraram ainda evidência científica suficiente da segurança e eficácia do uso da Cloroquina para tratar pacientes com Covid-19. Alguns estudos com um pequeno grupo de participantes têm associado hidroxicloroquina (análogo da cloroquina) com azitromicina. É necessário prestar atenção na interação desses dois medicamentos.

CONCLUSÃO

Estudos *in vitro* mostram a eficácia da cloroquina contra o SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19. No entanto ainda não há evidência suficiente da sua eficácia em seres humanos. Devido a inexistência de medicamentos seguros e efetivos para enfrentar essa doença, a cloroquina pode ser uma alternativa terapêutica, pois é um medicamento usado há mais de 70 anos e relativamente seguro. Porém, existem contraindicações que devem ser analisadas assim como o alto número de interações medicamentosas, especialmente em pacientes gravemente doentes. Da mesma forma, é fundamental respeitar a estreita margem de segurança desse medicamento. Doses de 30 mg/kg podem ser fatais. Entretanto, é preciso gerar evidências clínicas sobre a segurança e a eficácia da cloroquina para tratar pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Desta forma, seu uso deve ser circunscrito a ensaios clínicos randomizados com acompanhamento clínico rigoroso e critérios de inclusão e de exclusão rígidos. Qualquer que seja o protocolo a ser utilizado, a dose diária total não deve ser superior a 25 mg/kg e o tempo de uso não deveria ser maior que 20 dias. Pacientes com epilepsia, miastenia gravis, porfiria cutânea tardia, psoríase ou outras condições dermatológicas esfoliativas ou hipersensibilidade deveriam ser excluídos; o medicamento deve ser usado com precaução em pacientes com insuficiência renal ou hepática, distúrbios gastrintestinais graves, deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase e alterações neurológicas.

Referências:

1. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de Terapêutica da Malária. Brasília: Ministério da Saúde; 2001. 104 pp.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010. Renome 2010. 2 ed. Série B. Textos Básicos de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 1135 p.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Nota Informativa Nº

- 5/2020-DAF/SCTIE/MS. Uso da Cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves do COVID-19. Disponível em: http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0; código verificador 0014167392 e código CRC 68C5CA15. Acesso em 31 março 2020.
4. Brunton, LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman: The pharmacological basis of therapeutics. 13 Ed. New York: McGraw-Hill; 2018. 1419 pp.
 5. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020. pii: S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005. [Epubahead of print].
 6. Cox NH, Paterson WD. Ocular toxicity of antimalarial in dermatology: a survey of current practice. *Br J Dermatol*. 1994;131(6):878-82.
 7. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 11:105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
 8. Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol*. 1985;12(4):692-694.
 9. Frie K, Gbinigie K. Oxford COVID-19 Evidence Service Team. Centre for Evidence-Based Medicine, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences. University of Oxford. Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19. <https://www.cebm.net/covid-19/chloroquine-and-hydroxychloroquine-current-evidence-for-their-effectiveness-in-treating-covid-19/>. Acessado em 03/04/2020.
 10. 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*. 2020; 14(1):72-73. doi:10.5582/bst.2020.01047.4.
 11. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
 12. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Communications*. 2004; 323(1):264-268. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.085.
 13. Kono M, Tatsumi K, Imai AM, et al. Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine: involvement of p38 MAPK and ERK. *Antiviral Res*. 2008; 77(2):150-152. doi: 10.1016/j.antiviral.2007.10.011.
 14. Mahase E. Covid-19: what treatments are being investigated? *BMJ*. 2020; 368:m1252. doi: 10.1136/bmj.m1252.
 15. 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; 43(3):185-188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.
 16. Riera R, Pacheco RL. Hidroxicloroquina e cloroquina para infecção por COVID-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/03/21/rapid-review-hidroxicloroquina-covid19/>. Acessado em: 31 mar 2020.
 17. Savarino A, Bounavoglia C, Norelli S, Di Trani L, Cassone A. Potential therapies for coronaviruses. *Expert Opin Ther Pat*. 2006;16(9):1269-88.

18. Schrezenmeier E & Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155-166. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x.
19. Schwartzman S & Samson M. Are the current recommendations for Chloroquine and Hydroxychloroquine screening appropriate? *Rheum Dis Clin N Am*. 2019; 45: 359–367. doi.org/10.1016/j.rdc.2019.04.008.
20. Viamed. Medicamentos na gravidez. Disponível em: <https://viamed.wordpress.com/2012/08/04/medicamentos-na-gravidez/>. Acesso em 31 março 2020.
21. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal*. 2005, 2(1):69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
22. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. 2020; 30(3):269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0
23. Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modelling of its spike protein for risk of human transmission. *Science China Life Sciences*. 2020; 63(3):457-460. doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5.