



Departamento de Farmácia

Artigo comentado:

Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial

Autores do artigo: Philippe Gautreta, Jean-Christophe Lagiera, Philippe Parolaa, Van Thuan Hoanga, Line Meddeba, Morgane Mailhea, Barbara Doudiera, Johan Courjone, Valérie Giordanengoh, Vera Esteves Vieiraa, Hervé Tissot Duponta, Stéphane Honoréi, Philippe Colsona, Eric Chabrièrea, Bernard La Scolaa, Jean-Marc Rolaina, Philippe Brouquia, Didier Raoulta.

Publicado no *International Journal of Antimicrobial Agents* em 17 de Março de 2020. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

Comentários:

Elana Figueiredo Chaves

Farmacêutica Clínica Especialista em Terapia Intensiva do Adulto pelo Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde do Hospital Universitário Walter Cantídio - UFC.

Jaqueline Pilon de Meneses

Farmacêutica Clínica Especialista em Farmácia Clínica e Farmacologia pelo Instituto de Pesquisa e Educação em Saúde de São Paulo e Mestre em ciências da saúde pela disciplina de infectologia da Universidade Federal de São Paulo.

Michelle Silva Nunes

Farmacêutica Clínica Especialista em Terapia Intensiva do Adulto pelo Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde do Hospital Universitário Onofre Lopes - UFRN.

ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA - AMIB
Rua Arminda, 93 7º andar Vila Olímpia, São Paulo-SP 04545-100
Tel. (11) 5089-2642 www.amib.org.br associados@amib.org.br





A hidroxicloroquina (HCQ), medicamento tradicionalmente utilizado no tratamento da malária e de doenças autoimunes, possui ação antiviral in vitro conhecida desde a década de 60. Um dos mecanismos propostos da HCQ é dado pelo aumento do pH endossômico necessário para a fusão vírus/célula e sua provável interferência na glicosilação de um receptor da superfície celular do vírus, a enzima conversora de angiotensina 2 (Thomé et al., 2013). Apesar de ser considerado um medicamento seguro, sua janela terapêutica é estreita e reações adversas como retinopatia, cardiomiopatia, prolongamento do intervalo QT, entre outras, devem ser monitorizadas (Brasil, 2020).

Um ensaio clínico não randomizado foi conduzido com o objetivo de avaliar o efeito da hidroxicloroquina em pacientes infectados com SARS-CoV-2, realizado pela fundação Méditerranée Infection em parceria com centros hospitalares e laboratórios ligados à Aix-Marseille Université e à Université Côte d'Azur, após aprovação do uso desse medicamento pelo Ministério da Saúde Francês, com base em estudos in vitro publicados anteriormente.

Discutiremos a seguir pontos importantes desse artigo Francês, que foi a principal motivação para o início da associação de hidroxicloroquina e azitromicina no tratamento da COVID-19 no Brasil, e que fundamentou a Nota Informativa Nº 05/2020 do Ministério da Saúde, publicada em 27 de março, que autoriza o uso da Cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves da COVID-19, sendo esse o único artigo original envolvendo seres humanos referenciado na norma (Brasil, 2020).

Os autores apresentaram dados preliminares referentes aos 42 primeiros pacientes de um estudo aberto, em andamento, realizado em 4 centros na França, com o objetivo de avaliar o impacto da hidroxicloroquina



(HCQ) 200 mg a cada 8 horas (600 mg / dia) por 10 dias versus o tratamento padrão em pacientes positivos para SARS-CoV-2. O tratamento padrão consistiu no uso de medicamentos sintomáticos e antibióticos para prevenir infecção bacteriana, à critério do médico. Não houve controle por placebo.

Os pacientes elegíveis foram recrutados e tratados no Institut hospitalo-universitaire (IHU) Méditerranée infection, eram maiores de 12 anos de idade e possuíam resultado positivo na admissão para SARS-CoV-2 em amostra nasofaríngea. No estudo, foram incluídos os pacientes elegíveis que concordaram em participar do mesmo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (n=26). Os pacientes deste centro que se recusaram a participar do estudo juntamente com pacientes internados nos outros 3 centros formaram o grupo controle (n=16).

O desfecho primário neste relatório inicial foi a ausência do vírus em swabs nasofaríngeos 6 dias após a inclusão no estudo, considerando a inscrição no dia 0. A depuração viral foi definida como um ciclo de limiar > 35 por reação de polimerase em cadeia da transcriptase-reversa em tempo real. Os desfechos secundários consistiram no tempo até a depuração viral, resolução clínica, tempo de permanência, mortalidade e incidência de eventos adversos. Contudo, apenas resultados relacionados à depuração viral são apresentados neste manuscrito.

Os autores relatam que “perderam o seguimento” de 6 pacientes do grupo em tratamento com HCQ devido à interrupção precoce do tratamento. No entanto, vale salientar que 3 desses pacientes foram transferidos para a UTI enquanto ainda estavam com PCR positivo, um paciente morreu no terceiro dia (PCR negativo), um paciente deixou o hospital no segundo dia (PCR negativo) e um paciente interrompeu o tratamento no terceiro dia devido a náusea enquanto ainda tinha PCR

positivo. Uma vez que esses pacientes não puderam ser avaliados quanto à erradicação viral no dia 6, foram excluídos da análise, restando no estudo 20 pacientes tratados com HCQ, juntamente com 16 controles não tratados.

Os pacientes tratados com HCQ eram mais velhos (51,2 anos \pm 18,7 vs. 37,3 anos \pm 24,0; $p = 0,06$) e o tempo entre o início dos sintomas e a inclusão no estudo foi de aproximadamente 4 dias nos dois grupos. Os pacientes em tratamento com HCQ foram divididos em dois grupos: monoterapia com HCQ ($n = 14$) e terapia combinada de HCQ com azitromicina ($N = 6$). Os autores demonstraram que o tratamento com HCQ 600mg/dia por 10 dias promoveu redução ou desaparecimento da carga viral de SARS-CoV-2, com efeito sinérgico importante com a azitromicina. Seis dias após o tratamento, 100% ($n=6$) dos pacientes tratados com HCQ e azitromicina alcançaram PCR negativo, comparados com 57,1% ($n=14$) dos pacientes tratados apenas com hidroxiclороquina e 12,5% ($n=16$) no grupo controle.

Considerações:

1- Os autores não relataram nenhum desfecho clínico. Para esse ponto, ressalta-se aqui que a erradicação viral em swabs nasofaríngeos em um determinado dia, não prediz necessariamente a eficácia do esquema terapêutico. O artigo relata que um dos pacientes em terapia combinada com swab negativo no dia 6, positivou no dia 8.

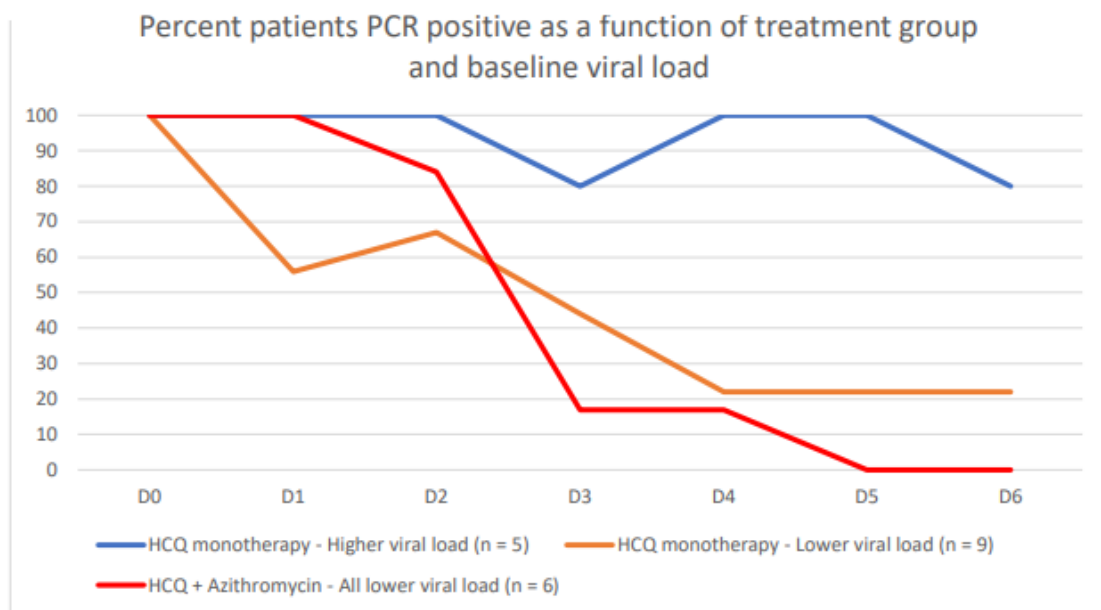
2 - Consideramos que a erradicação viral demonstrada pelos autores é discutível. Dados limitados sugerem que a nasofaringe não é o local de amostra mais sensível para detectar SARS CoV-2 (Wang W et al., 2020) e o limiar negativo utilizado nesse estudo (> 35) está na extremidade inferior do intervalo que define negatividade; outros estudos sugerem como ponto de corte o valor do ciclo de limiar de 40 (CDC, 2019).

3 - Os pacientes excluídos representam uma importante limitação do estudo. Como o estudo se concentrou apenas na avaliação da depuração viral no dia 6 após a inclusão, os pesquisadores optaram por excluir os pacientes que não foram avaliados no dia 6. Os pacientes que foram transferidos para a UTI, morreram ou interromperam o tratamento devido a um evento adverso podem representar falhas na terapia. Ressaltamos que os 6 pacientes excluídos do estudo pertenciam ao grupo dos pacientes tratados com HCQ, portanto os resultados demonstram fragilidade considerável.

4 - Existem algumas diferenças notáveis entre o grupo controle e o grupo tratamento no que diz respeito ao teste viral. Embora todos os pacientes do grupo de tratamento tenham valores de ciclo de limiar relatados ao longo da duração do estudo, para permitir a avaliação, apenas 6 dos 16 pacientes do grupo controle (4 dos quais eram assintomáticos) têm esses valores disponíveis. Os outros 10 pacientes (63%), simplesmente listaram "positivo" ou "negativo", dificultando a interpretação.

5 - Os grupos de monoterapia e terapia combinada não foram divididos igualmente. Ao examinar as cargas virais basais, torna-se evidente que uma proporção significativa de pacientes em monoterapia com HCQ apresentaram cargas virais mais altas, refletidas nos valores mais baixos de ciclo limiar. Todos os pacientes da terapia combinada têm valores basais de ciclo limiar ≥ 23 , enquanto no braço da monoterapia, 5 pacientes (36%) têm valores < 23 (15, 17, 19, 22, 22), os outros 9 pacientes, possuem cargas virais comparáveis (valores de ciclo limiar ≥ 23). Mesmo nesses pequenos tamanhos de amostra, o impacto dessas diferenças, exibido na figura abaixo, é impressionante. Ao remover os 5 pacientes em monoterapia com cargas virais mais altas, onde quase não houve impacto

observado na erradicação viral, as curvas de erradicação para monoterapia e terapia combinada tornam-se quase sobrepostas. Portanto, não há indícios de superioridade da monoterapia à terapia combinada ou vice e versa.



Fonte: McCreary EK, Pogue JM. Society of Infectious Diseases Pharmacists.

6 – Mesmo diante da pandemia em curso pelo COVID-19, é questionável a rápida publicação do estudo. O trabalho foi publicado no International Journal of Antimicrobial Agents pouco tempo depois da submissão à revista, cujo editor-chefe (Jean-Marc Rolain) é um dos autores do artigo. Em tempo, o grupo decidiu publicar seus artigos submetidos, antes do aceite, no site do Institut hospitalo-universitaire (IHU) Méditerranée infection, onde nesta quinta 26 disponibilizaram o artigo “Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine



and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study” , que aguarda publicação, o qual insiste na retórica da carga viral, no entanto acrescenta desfechos como: necessidade de oxigenoterapia ou transferência para a UTI e tempo de permanência na enfermaria, com um maior número de pacientes.

Conclusões:

Apesar de resumidamente a pesquisa parecer promissora para o uso da hidroxicloroquina com azitromicina na COVID-19, as limitações do estudo são facilmente observadas quando os dados são analisados detalhadamente.

O estudo não representa evidência que ampare o uso de hidroxicloroquina em pacientes graves com COVID-19, associada ou não com azitromicina, fora do contexto da pesquisa clínica com o devido rigor ético e científico, uma vez que constituir evidência sobre o assunto se faz urgente e necessário. Até o presente momento, não existem estudos clínicos robustos que fundamentem o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina no tratamento de pacientes com COVID-19, especialmente aqueles em estado crítico.

À luz dos resultados existentes, cerca de 23 estudos estão em andamento para melhor avaliação do uso de hidroxicloroquina na COVID-19, parte deles em seres humanos, randomizados e controlados, e em associação com azitromicina. Esperamos, portanto, que as próximas publicações nos tragam cada vez mais resultados conclusivos e cada vez menos controvérsias.



Referências

Gautret P, Lagiera J-C, Parolaa P, Hoanga VH, Meddeba L, Mailhea M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

Thomé R, Lopes SCP, Costa FTM, Verinaud L. Chloroquine: Modes of action of an undervalued drug. Immunol Lett [Internet]. 2013;153(1–2):50–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2013.07.004>.

Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa Nº 05/2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/30/MS---0014167392---Nota-Informativa.pdf>. Acesso em 31 Mar 2020.

Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. Published online March 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3786.

CDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel. Available from: <https://www.fda.gov/media/134922/download>.

McCreary EK, Pogue JM. Society of Infectious Diseases Pharmacists. 2020. Disponível em: <https://s3.amazonaws.com/contagion/COVID-19%20Treatment%20Updates%20March%2019-24,%202020.pdf>. Acesso em 28 Mar 2020.