

ANÁLISE DE HIDROXICLOROQUINA E POSSÍVEIS BENEFÍCIOS NO TRATAMENTO DA COVID-19

HYDROXYCHLOROQUINE ANALYSIS AND POSSIBLE BENEFITS IN THE TREATMENT OF COVID-19

ANÁLISIS DE HIDROXICLOROQUINA Y POSIBLES BENEFICIOS EN EL TRATAMIENTO DE COVID-19

Vinicius Evangelista Dias

Doutorando em Medicina – Santa Casa de Misericórdia BH. Mestre em Medicina – Santa Casa de Misericórdia BH. Residência em Cirurgia Geral – Hospital São José do Avaí. Graduado em Medicina – Universidade Iguazu – Campus V. Experiência profissional em Terapia Intensiva - Hospital São José do Avaí. Experiência Profissional em Medicina do Trabalho – Secretaria de Saúde Natividade. Professor do Curso de Medicina – Universidade Iguazu (Itaperuna -RJ) e Famesc (Bom Jesus - RJ).

Moyana Mariano Robles-Lessa

Graduada em Letras – Português e Literatura (UniFSJ). Especialização em Direito Tributário pelo Damásio Educacional, com Docência do Ensino Superior. Graduanda do Curso Jurídico na Universidade Iguazu – campus V. Pesquisadora do Grupo de Estudo e Pesquisa em Bioética e Dignidade Humana. Pesquisadora do Grupo de Pesquisa Desafios do Processo da UFES.

Sinthia Moreira Silva

Especialização em MBA em Gestão de Negócios (UniREDENTOR). Especialização em Estudos Linguísticos e Literários (UniFSJ). Graduada em Letras – Português e Literatura (UniFSJ). Habilitação Profissional de Técnico em Secretariado Executivo. Graduanda do Curso Jurídico na Universidade Iguazu – campus V. Mestranda em Cognição e Linguagem pela Universidade Estadual do Norte. Fluminense Darcy Ribeiro (Uenf).

Artur José Cabral

Mestre em Produção Animal (Uenf). Médico Veterinário (Universidade Federal Rural Rio de Janeiro). Graduando do Curso de Medicina na Universidade Iguazu – campus V.

Hildeliza Lacerda Tinoco Boechat Cabral

Cursando Pós-doutorado em Direito Civil e Processo Civil – Ufes. Doutora e Mestra em Cognição e Linguagem – UENF. Membro Efetivo da Associação de Bioética Jurídica da Universidade Nacional de La Plata. Professora dos cursos de Direito e Medicina. Coordenadora do Grupo de estudo e Pesquisa em Bioética e Dignidade Humana. Coordena Projetos de Iniciação Científica.

RESUMO: Em fevereiro de 2020, chegou ao Brasil o surto pela emergente doença Covid-19, decorrente da nova variedade de coronavírus. A disseminação veloz da doença gerou a premência de um tratamento efetivo de pacientes sintomáticos e da diminuição da contaminação pelo vírus, limitando a transmissão dentro da comunidade. Sem medicamentos comprovadamente

eficazes no cenário da pandemia, a hidroxicloroquina emergiu como alternativa de uma parcela de médicos, considerando resultados positivos de seu uso em décadas como agente antimalárico e anti-inflamatório. Este estudo objetiva refletir sobre os benefícios desse medicamento para o tratamento da Covid-19. De cunho exclusivamente bibliográfico, este artigo investigou artigos científicos de sites da internet como embasamento da busca de informações sobre o tema abordado. Pôde-se concluir não haver ainda medicamento com eficácia comprovada e autorizada para atuar no tratamento de combate à Covid-19, a despeito de um número considerável de infectados pelo vírus terem tido sucesso usando a hidroxicloroquina.

Palavras-chave: Hidroxicloroquina. Covid-19. Benefícios/mafeícios. Tratamento.

ABSTRACT: In February 2020, the outbreak of the emerging Covid-19 disease, due to the new variety of coronavirus, arrived in Brazil. The rapid spread of the disease generated the premenence of effective treatment of symptomatic patients and the reduction of contamination by the virus, limiting transmission within the community. Without proven effective drugs in the pandemic scenario, hydroxychloroquine emerged as an alternative for a number of physicians, considering positive results of its use in decades as an antimalarial and anti-inflammatory agent. This study aims to reflect on the benefits of this drug for the treatment of Covid-19. Exclusively bibliographic, this article investigated scientific articles from internet sites as a basis for the search for information on the topic addressed. It could be concluded that there is still no medicine with proven efficacy and authorized to act in the treatment to combat Covid-19, despite the fact that a considerable number of those infected by the virus have been successful using hydroxychloroquine.

Keywords: Hydroxychloroquine. Covid-19. Benefits/harms. Treatment.

RESUMEN: En febrero de 2020, el brote de la emergente enfermedad de Covid-19, debido a la nueva variedad de coronavirus, llegó a Brasil. La rápida propagación de la enfermedad generó la premencia de un tratamiento eficaz de los pacientes sintomáticos y la reducción de la contaminación por el virus, limitando la transmisión dentro de la comunidad. Sin fármacos eficaces probados en el escenario pandémico, la hidroxicloroquina surgió como una alternativa para un número de médicos, considerando resultados positivos de su uso en décadas como un agente antipalúdico y antiinflamatorio. Este estudio tiene como objetivo reflexionar sobre los beneficios de este medicamento para el tratamiento de Covid-19. Exclusivamente bibliográfico, este artículo investigó artículos científicos de sitios de Internet como base para la búsqueda de información sobre el tema abordado. Se podría concluir que todavía no hay ningún medicamento con eficacia probada y está autorizado a actuar en el tratamiento para combatir Covid-19, a pesar del hecho de que un número considerable de personas infectadas por el virus han tenido éxito utilizando hidroxicloroquina.

Palabras clave: Hidroxicloroquina. Covid-19. Beneficios/daños. Tratamiento.

“Acreditar na medicina seria a suprema loucura se não acreditar nela não fosse uma maior ainda, pois desse acumular de erros, com o tempo, resultaram algumas verdades.” (Marcel Proust).

1 Considerações iniciais

A pandemia de coronavírus (Covid-19) é um quadro de grave crise global de saúde e reproduz um cenário de grandes incertezas pelo desconhecimento em relação ao vírus e sobre a infecção de pessoas que vêm aumentando exponencialmente. Por se tratar de uma doença nova, não há qualquer estudo sobre ela para direcionar tratamentos eficazes. Nesse cenário de desconhecimento e de pânico formado pelo alastramento implacável e veloz do vírus, uma parcela de médicos passou a tratar os pacientes com a hidroxicloroquina (HCQ) – medicamento utilizado em tratamento de malária e de doenças reumáticas.

Levanta-se, imediatamente, uma discussão acirrada contrapondo-se à utilização desse medicamento alegando os possíveis efeitos colaterais. De um lado, os defensores da HCQ argumentam que os efeitos anti-inflamatórios e antivirais da medicação podem aumentar o pH intracelular e inibir a atividade lisossomial em células apresentadoras de antígenos, sendo, portanto, eficaz para a doença do coronavírus (Covid-19). De outro lado, há os que são terminantemente avessos a esse medicamento no caso dessa doença por não haver comprovação científica de sua eficácia, além dos já referidos efeitos colaterais de seu uso.

Enquanto a polêmica se torna cada vez mais obstinada, a população (que já se encontra alarmada por esse mal desconhecido e avassalador) sofre sem saber de que lado se posicionar, sem saber até quando a inquietação permanecerá. Em face desta problemática, este artigo não vai se pautar em torno da querela instaurada; seu objetivo é levantar uma reflexão acerca dos benefícios/malefícios desse medicamento para o tratamento da Covid-19. Para tanto, primeiramente, o foco recai sobre os aspectos farmacológicos da HCQ, depois sobre a sua aplicação, na sequência sobre os efeitos colaterais de seu

uso, indicações/contraindicações, a prescrição desse medicamento no combate à Covid-19 e, por fim, a judicialização da saúde nestes tempos de pandemia.

Optou-se metodologicamente pela pesquisa bibliográfica, embasada em artigos científicos de sites confiáveis da internet, uma vez que não há outras fontes de busca bibliográfica dada ao inusitado temático.

2 Aspectos farmacológicos da hidroxicloroquina

Em dezembro de 2019, diversos casos de pneumonia em Wuhan - província chinesa, foram identificados como uma nova espécie de coronavírus que recebeu a denominação de SARS-CoV-2, atribuída pelo Comitê Internacional de Taxonomia do Vírus. Somente em 07 de janeiro de 2020 que autoridades chinesas informaram a existência desse novo coronavírus à Organização Mundial de Saúde – OMS. No fim do mês de janeiro do corrente ano, o diretor-geral da OMS, declarou a Covid-19 como uma emergência de saúde pública de relevância mundial, conforme preconiza o Regulamento Sanitário Internacional. (PÁRRAGA et al, 2020).

A nova doença disseminou-se em grande velocidade, atingido um “nível comunitário, regional e internacional [...] com um aumento exponencial no número de casos e óbitos.” (PÁRRAGA et al, 2020, p. 33). No Brasil, o primeiro registro no novo coronavírus foi em 26 de fevereiro deste ano e, todos os demais países do continente americano também apresentam casos de Covid-19. De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde: “Até 4 de maio de 2020, a Organização Mundial da Saúde havia registrado um total de 1.477.448 casos confirmados, um total de 86.342 óbitos e o vírus presente nos 54 países, áreas e territórios contabilizados para fins epidemiológicos.” (Ibidem).

Com alta disseminação, possuindo números alarmantes de contágio e recorrentes casos de óbitos, medidas drásticas em todo o mundo foram tomadas na intenção de conter o novo coronavírus. “[...] os esforços das autoridades internacionais de saúde têm se concentrado no rápido diagnóstico e isolamento dos pacientes, bem como na busca de terapias capazes de combater os efeitos mais graves da doença.” (DEVAUX et al, 2020). Entretanto,

conforme amplamente divulgado pelas mídias sociais e canais de comunicação, ainda não existe vacina ou um medicamento cientificamente comprovado que cure ou trate a Covid-19.

Diante do grave quadro apresentado mundialmente, cientistas decidiram investigar o possível efeito de alguns medicamentos, entre eles está a cloroquina/hidroxicloroquina e seus prováveis efeitos contra SARS-CoV-2, uma vez que este medicamento foi apresentado em momento anterior “[...] como um potente inibidor da maioria dos coronavírus, incluindo SARS-CoV-1.” (DEVAUX et al, 2020).

A cloroquina - que a partir de agora será denominada como CQ - é “uma forma amitotrópica de quinina que foi sintetizada na Alemanha, pela Bayer em 1934 e, surgiu há aproximadamente 70 anos como um substituto eficaz para a quinina natural.” (DEVAUX et al, 2020). Conforme afirmação apresentada, apesar de ainda não haver evidência científica que relacione o uso da cloroquina/hidroxicloroquina à cura da Covid-19, esse medicamento atua no mercado farmacológico desde a década de 30, sendo a principal droga no tratamento profilático da malária e “é um dos medicamentos mais prescritos em todo o mundo.” (Ibidem).

Pesquisas e publicações recentes a respeito de possíveis benefícios da CQ, vêm chamando a atenção de cientistas, profissionais da saúde e até mesmo se transformando em debates políticos, o que de certa forma, acaba por problematizar uma questão de saúde pública mundial que deveria estar voltada exclusivamente para a saúde e dignidade da vida humana. O posicionamento de parte da comunidade científica é de que as considerações a respeito da cloroquina/hidroxicloroquina devem ser embasadas em “informações à luz de experimentos anteriores com cloroquina no campo da pesquisa antiviral.” (TOURET; LAMBALLERIE, 2020).

Devaux et al (2020), explica que: “A hidroxicloroquina tem farmacocinética semelhante à da cloroquina, com rápida absorção gastrointestinal e eliminação renal. No entanto, as indicações clínicas e doses tóxicas dessas drogas diferem ligeiramente.” Touret e Lamballerie (2020) chamam a atenção para o uso da CQ e hidroxicloroquina - que passará a ser

denominada como HCQ – apontando que: “são considerados seguros e os efeitos colaterais são geralmente leves e transitórios. No entanto, a margem entre a dose terapêutica e tóxica é estreita e o envenenamento por cloroquina tem sido associado a doenças cardiovasculares que podem ser fatais.” E como qualquer medicamento “o uso de cloroquina e hidroxicloroquina deve, portanto, estar sujeito a regras rígidas, e o auto tratamento não é recomendado.” (TOURET; LAMBALLERIE, 2020).

Certamente, a pandemia mundial de Covid-19 propõe aos pesquisadores da área médica novos desafios relacionados à gestão da saúde em todos os campos de atuação, quer seja internacional, nacional ou até mesmo regional, visto que em um país continental como o Brasil, as ações de precaução e contenção do novo coronavírus não conseguem ser executadas de forma homogênea, já que a população brasileira é repleta de características próprias e singulares em cada região, sem falar na grande desigualdade social que permeia o país, corroborando ainda mais com as incertezas proporcionadas por essa nova doença.

Fundamentando esse pensamento de desafios e incertezas apresentados pela Covid-19, tem-se que uma das adversidades mais importantes “diz respeito à terapia farmacológica mais adequada que beneficia a cura de pacientes infectados e a prevenção da infecção na população saudável.” (PÁRRAGA et al, 2020, p. 33). Os autores, que são médicos e pesquisadores no Equador reafirmam: “A realidade atual é que não há tratamento farmacológico específico para o tratamento da COVID-19, cuja eficácia e segurança são demonstradas em estudos de qualidade comprovados. No entanto, existem algumas alternativas propostas a partir de uma abordagem experimental para ser útil no tratamento desta doença.” (Ibidem).

3 Aplicação da hidroxicloroquina

Até o presente momento, não existe um medicamento com eficácia comprovada e autorizada que possa atuar tanto na profilaxia, quanto no

tratamento de combate à Covid-19. A Organização Mundial de Saúde informa que ainda não existe indicação de nenhum medicamento específico contra o novo coronavírus. Entretanto, a OMS lidera uma pesquisa com quatro medicamentos que julga serem promissores para o tratamento da Covid-19, são eles: remdesivir, cloroquina e hidroxicloroquina, a combinação de lopinavir e ritonavir e, essa mesma combinação somada a interferon beta. Por não haver um medicamento específico e comprovado para a cura da Covid-19, a OMS segue a ordem de pensamento no qual o tratamento terapêutico deve ser indicado levando em consideração as drogas utilizadas em outras doenças, observando a composição dessas, com o objetivo de se tornarem eficazes como recurso terapêutico na cura da Covid-19. “Uma característica comum dos medicamentos usados para Covid-19 até o momento, é que a maioria dessas drogas são antivirais e em muitos países relataram sua eficácia.” (PÁRRAGA et al, 2020, p. 34).

A Covid-19 é o sétimo tipo de coronavírus humano apresentado como responsável por complicações pulmonares e, suas evidências apontaram para o sofrimento dos pacientes relacionados a uma infecção por um novo Betacoronavírus e, que apesar de todas as medidas de precaução, sua disseminação continua atuando em escala global. Apesar de apresentar uma diferença de aproximadamente 80% em sua estrutura nuclear em comparação ao SARS-CoV-1, a Covid-19 possui relações com a doença anterior. Sendo assim, “os efeitos antivirais de amplo espectro da cloroquina mereceram atenção especial para a redefinição dessa droga na terapia da doença causada pelo SARS-CoV-2 (COVID-19).” (DEVAUX et al, 2020).

Touret e Lamballerie (2020) explicam em seu artigo intitulado “*Of chloroquine and Covid-19*” que ao final dos anos 60 foi descrita a atividade antiviral *in vitro* da CQ, o que possibilitou o impedimento do crescimento de vírus variados na cultura celular, quer seja pela CQ, quer seja pela HCQ. Entre os vírus inibidos na cultura celular incluem o coronavírus SARS. Os autores ainda apontam que, recentemente, cientistas apresentaram conclusões a respeito do uso da CQ, afirmando que a “cloroquina (é) altamente eficaz no controle da infecção por 2019-nCoV ‘*in vitro*’ e que seu histórico de segurança

sugere que deve ser avaliado em pacientes humanos que sofrem da nova doença coronavírus". (TOURET; LAMBALLERIE, 2020).

O Registro de Ensaio Clínico Chinês, ao realizar e certificar pelo menos 16 testes diferentes para SARS-CoV-2, propõem “o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina no tratamento da Covid-19.” (TOURET; LAMBALLERIE, 2020). Publicações científicas recentes apontam que após testes em mais de 100 pacientes, os resultados “demonstraram que o fosfato de cloroquina é superior ao tratamento de controle na inibição da exacerbação da pneumonia, melhorando os achados de imagem pulmonar, promovendo uma conversão negativa do vírus e encurtando o curso da doença.” (Ibidem). Esses experimentos evidenciariam o primeiro uso da CQ em humanos, realizado com sucesso no tratamento de uma doença viral intensa, podendo ser recebida por toda comunidade científica como uma notícia excepcional, visto que a CQ é produzida em abundância e possui disponibilidade no mercado farmacêutico, e seu custo de produção é acessível. Entretanto, para um entendimento conclusivo a respeito da eficácia do uso da CQ em casos de Covid-19, é necessário que os dados referentes ao experimento realizado sejam fornecidos, provados e publicados com o parecer da comunidade médica científica. (Ibidem).

Torna-se indispensável para a caracterização da evidência científica “saber se a eficácia observada está associada especificamente ao fosfato de cloroquina, ou se isso inclui outros sais (por exemplo, sulfato) de cloroquina e hidroxicloroquina. [...] é necessário determinar se o benefício da terapia de cloroquina depende da classe etária, da apresentação clínica ou do estágio da doença.” (TOURET; LAMBALLERIE, 2020).

O efeito antiviral da CQ contra o SARS-CoV-2 possui um grande potencial em razão de sua atuação contra o vírus da maioria dos coronavírus e, especialmente por sua atuação positiva contra o SARS-CoV-1. Diante de uma pandemia mundial e da ausência de uma terapia eficiente, torna-se imperativo investigar o efeito de drogas já existentes e atuantes em doenças causadas pelo coronavírus, como por exemplo, a possível eficácia da CQ contra o SARS-Cov-2. “Recentemente, o Centro Nacional de Desenvolvimento de

Biotecnologia da China indicou que a cloroquina é uma das três drogas com um perfil promissor contra o novo coronavírus SARS-CoV-2 que causa COVID-19.” (DEVAUX et al, 2020).

Médicos de Taiwan ao publicarem um artigo que aborda as opções de tratamento para o novo coronavírus, relatando a realidade e os desafios, apontam que apesar dos crescentes casos mundiais de contaminação e de óbitos, ainda não existe no mercado farmacêutico nenhum medicamento com eficácia válida para o tratamento clínico dos pacientes acometidos pela Covid-19 e nem para o tratamento profilático, o que já diminuiria o contágio. Entretanto, eles apontam como uma alternativa promissora o uso da HCQ prescrita com a seguinte dosagem: “200 mgs três vezes por dia, mais azitromicina (500 mg no dia 1, seguida por 250 mgs uma vez por dia no dia 2-5).” (JEAN et al, 2020). De acordo com os autores, o referido tratamento apresentou “excelente eficácia clínica em pacientes chineses com Covid-19 e potencial anti-SARS-CoV-2 *in vitro*.” (Ibidem).

Estudos voltados para modelos farmacocinéticos apontam “que o sulfato de hidroxicloroquina é significativamente superior (5 dias de antecedência) ao fosfato de cloroquina na inibição do SARS-CoV-2 *in vitro*.” (JEAN et al, 2020). O Centro de Controle de Doenças de Taiwan, em 26 de março deste ano, afirmou que a HCQ é uma importante droga contra a Covid-19, ressaltando que pacientes com “retinopatia, deficiência de glicose-6-fosfatase, prolongamento de QTc em eletrocardiogramas, histórico de alergia à hidroxicloroquina ou que estão grávidas ou amamentando são contraindicados para receber a terapia de hidroxicloroquina.” (Ibidem).

Hospitais em Pequim e na China investigam a CQ e seus efeitos observando os relatórios preliminares das autoridades chinesas, no qual pontuam que “aproximadamente 100 pacientes infectados tratados com cloroquina experimentaram um declínio mais rápido na febre e melhora das imagens de tomografia computadorizada pulmonar (TC).” (DEVAUX et al, 2020). Os autores complementam, informando que esses pacientes se recuperaram em menor tempo quando comparados com outros grupos que não foram tratados com CQ, com base nos testes realizados “o conselho consultivo

médico chinês sugeriu a inclusão de cloroquina nas diretrizes de tratamento do SARS-CoV-2.” (Ibidem).

4 Efeitos colaterais e contraindicações da hidroxicloroquina

A HCQ é indicada para a profilaxia e tratamento da malária; bem como do lúpus eritematoso sistêmico; também atua no tratamento da artrite reumatoide, quando outros tratamentos não obtêm resultados. (PÁRRAGA et al, 2020). A Revista Médica do Chile, publicou em 2016, um artigo intitulado “Hidroxicloroquina no tratamento de doenças autoimunes sistêmicas” no qual pesquisadores expõem que: “A hidroxicloroquina (HCQ) é de longe a antimalárica mais utilizada para o manejo de Doenças Autoimunes Sistêmicas. Possui propriedades imunomodulatórias, hipolipidêmicas, hipoglicêmicas e antitrombóticas e diminui o risco de malignidades.” (DANZA et al, 2016).

Em estudos relacionados a efeitos colaterais graves, quando prolongado o tratamento com HCQ em pacientes com Covid-19, pode-se observar que: “Devem ser considerados eventos adversos graves (prolongamento de QT, arritmias) associados ao uso de hidroxicloroquina e azitromicina. [...] O uso indevido de hidroxicloroquina pode causar sérios efeitos colaterais e problemas de saúde e até causar a morte.” (PÁRRAGA et al, 2020, p. 35). Os autores ainda alertam que o uso indiscriminado da HCQ, além de perigoso para a saúde, podem prejudicar o fornecimento desse medicamento para o tratamento da malária, do lúpus e da artrite reumatoide. (PÁRRAGA et al, 2020).

Devaux et al (2020), alertam que apesar do longo uso da CQ no tratamento da malária apresentar segurança em sua administração aos pacientes, “não se pode ignorar o menor risco de retinopatia macular, que depende da dose cumulativa, e a existência de alguns relatos sobre a cardiomiopatia como um efeito adverso grave causado pela cloroquina.”

Ao tratar sobre a farmacologia clínica da HCQ, mais especificamente sobre sua atuação cardiovascular, Danza et al (2016) afirma que “distúrbios de condução e insuficiência cardíaca têm sido relatados por antimaláricos, mas ambas as complicações são muito raras com o uso de HCQ.”

Pesquisadores se reuniram com o intuito de publicarem um artigo que distinguisse um sumário de evidências no tratamento da Covid-19 com os medicamentos CQ, HCQ e azitromicina. Após várias pesquisas e estudos bibliográficos, encontraram pesquisadores que alertam quanto aos efeitos colaterais de tais medicamentos, mas em especial apontam que: “o uso amplo da hidroxicloroquina irá expor os pacientes a consequências fatais, incluindo reações cutâneas, falência hepática e arritmia ventricular principalmente se prescrita associada a azitromicina. Ademais, existe o risco de fosfato de cloroquina causar intoxicação aguda ou até a morte.” (IMOTO et al, 2020, p. 27).

Menezes et al (2020) discorre sobre a preocupação que envolve o uso de HCQ à sua cardiotoxicidade – síndrome de QT prolongado e cardiomiopatias, nos pacientes que fazem uso prolongado e que apresentam doenças crônicas, como por exemplo “[...] disfunção renal, hepática ou imunossuprimidos.” (MENEZES; SANCHES; CHEQUER, 2020, p. 3).

A Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz, publicou em 25 de maio deste ano, uma nota emitida pela Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, sobre o uso da cloroquina/hidroxicloroquina para o tratamento da Covid-19. A nota relata sobre a inexistência de vacinas ou antivirais para o combate do novo coronavírus e, reconhece as dificuldades existentes para o desenvolvimento de novas drogas próprias para a Covid-19, principalmente devido ao pouco tempo de ação do novo coronavírus. Diante disso, apontam que “[...] a atenção se volta para fármacos já existentes e com segurança atestada pelo largo uso. Alguns estudos demonstraram que fármacos já usados para outras doenças têm atividade in vitro contra o SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19.” (RAMOS FILHO et al, 2020).

Apesar de ser uma droga conhecida e utilizada em todo o mundo há mais de meio século, a cloroquina/hidroxicloroquina ainda não apresenta evidência científica no tratamento de pacientes contagiados pela Covid-19. “Pelo fato de não existir consenso e os dados de pesquisas em humanos ainda estarem em andamento, é importante que as evidências sobre o tratamento para a COVID-19 sejam identificadas e discutidas.” (IMOTO et al, 2020, p. 20).

A respeito da efetividade e da toxicidade da cloroquina/hidroxicloroquina na indicação e no tratamento da Covid-19, o Ministério da Saúde emitiu em 27 de março do presente ano, um comunicado que fundamentava a utilização da CQ como terapia auxiliar nas manifestações graves de Covid-19. No mesmo dia, a Anvisa divulgou publicamente quanto a liberação de pesquisas que usariam a HCQ como profilaxia, na expectativa de evitar a contaminação com o vírus da Covid-19, bem como com o intuito de evitar o agravamento em casos já confirmados como leves ou moderados. Essas pesquisas também avaliariam a segurança e a eficácia da HCQ em pacientes acometidos por pneumonia causada pelo vírus SARS-CoV-2. (MENEZES; SANCHES; CHEQUER, 2020).

Após essas divulgações, intermediadas pelas mídias, acerca do provável uso da HCQ no enfrentamento à Covid-19: “[...] despertou uso desenfreado e automedicação pela população geral incitada pelo medo da pandemia e desencadeou, em 21 de março, [...], uma morte nos Estados Unidos por uso indiscriminado do medicamento.” (MENEZES; SANCHES; CHEQUER, 2020, p. 2). Os autores ainda alertam sobre o consumo de medicamentos no Brasil, associando o consumo indevido de medicamentos a um grande problema de saúde pública: “Embora seja comercializado sob prescrição médica, com rigoroso controle, sabe-se que o uso dessas substâncias, muitas vezes, ocorre sem nenhuma orientação profissional, sendo adquiridos, de maneira ilícita, no mercado negro.” (Ibidem).

Menezes, Sanches e Chequer (2020), tratam a respeito dos efeitos colaterais e contraindicações apresentados pela CQ e pela HCQ: “A cloroquina tem sido, cada vez menos, utilizada por ser mais susceptível à toxicidade, especialmente seu efeito ototóxico e efeitos colaterais como hiperpigmentação cutânea e retinopatia não são incomuns.” (MENEZES; SANCHES; CHEQUER, 2020, p. 2). E ainda complementam a respeito do protocolo necessário do uso da CQ: “seu uso envolve a avaliação oftalmológica periódica, e os níveis de enzimas hepáticas também são avaliados, periodicamente, com o intuito de detectar, precocemente, os sinais de toxicidade hepática.” (Ibidem).

Ao tratar acerca dos efeitos colaterais e contraindicações da HCQ, os autores primeiramente apontam as hipóteses que esse medicamento apresenta

ao relacioná-lo ao tratamento da Covid-19: “hidroxicloroquina tem habilidade de suprimir a SARS-CoV-2 por inibir hiperativação do sistema imune desencadeada pelo vírus e, assim, diminuir a progressão da doença de leve a severa, porém ainda sem comprovação clínica.” (MENEZES; SANCHES; CHEQUER, 2020, p. 3). Após essa exposição, apresentam que a HCQ “pode causar toxicidade retiniana, de modo assintomático. Os sintomas são indicativos de severidade. Um dos fatores mais importantes aparenta ser a dosagem e o efeito cumulativo da hidroxicloroquina.” (Ibidem). Dando ênfase de que o risco de toxicidade é acentuado nos casos em que o paciente é obeso, em razão da capacidade do organismo em eliminar um fármaco.

Contraindicações da HCQ: dosagem diária que não exceda 400mg; não utilizar o medicamento por um período maior que cinco anos; doença renal ou hepática simultaneamente; doença retiniana ou maculopatia; possuir idade superior a 60 anos. Outras contra-indicações: “A eliminação de hidroxicloroquina é lenta e pode ser detectada na urina durante várias semanas. Possui meia-vida longa: cerca de 1 mês e leva aproximadamente seis meses para atingir eliminação completa no corpo, e tal fato deve ser levado em consideração nos casos de toxicidade.” (MENEZES; SANCHES; CHEQUER, 2020, p. 3). Os autores ainda apontam que a HCQ pode provocar um ataque forte de febre e elevação de enzimas hepáticas, sendo fundamental observar o nível de toxidade no organismo: “A toxicidade de hidroxicloroquina pode ser, rapidamente, letal, e o tratamento intensivo deve ser iniciado imediatamente.” (Ibidem).

Em tempos de pandemia relacionada a uma doença que causa medo e incertezas de forma global é fundamental que ao tratar a respeito de medicamentos que apresentam uma possibilidade de tratamento à Covid-19, se observe o princípio bioético da não-maleficência. É fato que artigos e pesquisas científicas ainda são escassos e muitas vezes divergem entre si ao tratar acerca da eficácia da cloroquina/hidroxicloroquina quando relacionadas à patologia do novo coronavírus e seu poder de propagação e transmissão no mundo todo, mas também é real que ninguém é obrigado a tomar nenhum medicamento que ainda não haja evidência científica, como também deveria

ser respeitado o princípio da autonomia, dando liberdade ao paciente ao decidir se quer ou não seguir com um tratamento farmacológico, pois somente dessa forma, as questões que envolvem o uso ou não da HCQ sairiam do âmbito político, para de fato entrarem no âmbito da saúde, da medicina e da bioética. “Estou certo de que nos próximos tempos esta pandemia nos dará mais lições e de que o fará sempre de forma cruel. Se seremos capazes de aprender é por agora uma questão em aberto.” (SANTOS, 2020).

5 A prescrição da hidroxicloroquina no combate à Covid-19

A HCQ é um fármaco com atividades antimaláricas e anti-inflamatórias, frequentemente indicada para o tratamento de lúpus eritematoso sistêmico, da artrite reumatóide, porfiria cutânea tarda, febre Q e doenças fotossensíveis. Ela está inserida na lista de Medicamentos Essenciais da OMS, uma guia dos medicamentos mais eficazes, seguros e fundamentais num sistema de saúde. Contudo, ainda não dispomos de um medicamento específico para o tratamento efetivo da Covid-19; com isso, velhos e novos fármacos estão sendo empregados.

No que se refere ao seu efeito, ao mesmo tempo em que a HCQ inibe a entrada e saída do vírus impedindo sua função, aumenta o PH dos lisossomos. Para poder utilizar o maquinário celular dando continuidade ao seu mecanismo, o SARS-CoV-2 precisa entrar na célula e usar as enzimas endossomais. Assim, quando se aumenta o PH, o meio fica mais básico e causa a disfunção das resinas necessárias para romper a partícula viral e dá-se, então, início ao processo de transcrição das proteínas virais e replicação viral. Impedindo a fusão e o rompimento, o vírus não poderá dar continuidade a esse mecanismo (WATANABE, 2000).

A HCQ diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias; ela possui uma atividade imunomoduladora, que reduz a atividade dos linfócitos T auxiliares e, conseqüentemente, na produção de IL-1, IL-6 e TNF-alfa; ela aumenta a entrada de zinco dentro da célula; ela é um ionóforo de zinco, ou seja, consegue passar o zinco através da membrana plasmática da célula. Assim, o

zinco consegue inibir o RdRP, que é essencial na transcrição, impedindo a produção de RNA viral. Pode-se dizer que a HCQ possui uma solubilidade maior que a do zinco e assim consegue ter livre acesso ao citoplasma com a função de ionóforo; introduz o zinco na célula e ele faz a sua função de inibidor do RdRp v (MILLÉO, 2020).

A HCQ suprime funções de células imunes; diminui a movimentação dos neutrófilos, a quimiotaxia dos eosinófilos e as ações do sistema complemento; também altera as ações de citocinas inibindo a produção de TNF-alfa e interleucina 1 e 6; diminui o número de receptores de superfície de TNF-alfa e as sinalizações dependentes de TNF-a, pois, mesmo que haja presença de TNF-a no local, as células não farão ações relacionadas ao TNF-alfa, já que os receptores não estarão disponíveis para comunicação. Primordial é a diminuição da tempestade de citocinas – um evento imunológico que causa no paciente infectado, a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), responsável pelo aumento da mortalidade.

A tempestade de citocinas provoca uma resposta inflamatória irrefreável que ocasiona edemas na região do trato respiratório inferior, com presença de líquido nos alvéolos pulmonares dificultando a troca gasosa. Ao se diminuir essa tempestade tem-se o resultado do controle da resposta inflamatória, diminuição dos possíveis edemas e impedimento de SRAG e abrandamento dos danos severos aos pulmões (Ibidem).

A Covid-19 é dividida em fases, em função do tempo que o paciente se queixa dos sinais e sintomas. Tais estágios são classificados da seguinte forma:

Tabela 1: classificação das fases da Covid-19.

Fase 1	a partir do 1° ao 5° dia
Fase 2	a partir 6° ao 14° dia
Fase 3	a partir do 14° dia

Fonte: Ministério da Saúde, 2020.

Além disso, os sinais e sintomas apresentados pelo paciente em determinado intervalo de tempo – o que constitui uma fase da doença – podem ser divididos em:

Tabela 2: classificação dos sinais e sintomas

Leves	Anosmia, Ageusia, Coriza, Diarreia, Dor abdominal, Febre, Mialgia, Tosse, Fadiga, Cefaleia.
Moderados	Tosse persistente + febre persistente diária, Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado à Covid-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco
Graves	Síndrome Respiratória Aguda Grave – Síndrome Gripal que apresente: Dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no Tórax ou saturação de O ₂ menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada de lábios ou rosto

Fonte: Ministério da Saúde, 2020

A HCQ é recomendada para as fases 1 e 2 em pacientes que apresentam sinais e sintomas leves e moderados, mas também para pacientes que apresentam sinais e sintomas graves; é, pois, recomendada para todas as fases (BRASIL, 2020). Observa-se que o medicamento age impedindo com que o vírus utilize a célula como parasita e, assim, elimina os recursos essenciais para sua reprodução, o que diminui a carga viral ao longo do tratamento.

Sobre a prescrição da HCQ para o tratamento da Covid-19, Imoto et al. (2020, p. 28) esclarecem que, apesar de “alguns estudos iniciais apresentarem efeitos benéficos com o uso dessas medicações, ainda não há dados suficientes para afirmar que elas devam ser utilizadas de forma rotineira.”. Os autores afirmam ainda que “Os efeitos são mais favoráveis para o uso da hidroxicloroquina por seu maior efeito antiviral in vitro e segurança em estudos a longo prazo.” (Ibidem).

Portanto, o Conselho Federal de Medicina determina que o paciente detém autonomia para decidir a utilização ou não do medicamento, tendo em vista que os estudos relacionados não são concretos, apesar de haver diversos relatos do efeito antiviral do fármaco. Sendo assim, para que haja a prescrição, o paciente deve assinar o consentimento livre e esclarecido. Ademais, estudos

randomizados podem ser conduzidos para confirmar ou não essa hipótese. (VIEIRA et al., 2020, p. 8).

6 Judicialização da saúde em tempos de Covid-19

Desde o dia 20 de março de 2020 e com efeitos para até 31 de dezembro de 2020, está em vigor o do Decreto Legislativo nº 6/2020, que considerou em todo o território nacional a situação do estado de calamidade pública em relação à pandemia causada pelo novo coronavírus (Covid-19). Dessa forma, diversos atos foram realizados pelo Executivo Federal e Congresso Nacional. Além dos atos que foram praticados e adotados e, normas que foram editadas pelos Estados, Distrito Federal e Municípios (CARDOSO, 2020).

As mudanças forçadas adotadas (em especial, o isolamento social) resultaram em crises econômicas, culturais, políticas, sanitárias, sociais, jurídicas, entre outras. Em relação ao Direito, esses reflexos alcançaram os mais diversos ramos, tanto do Direito Público quanto do Direito Privado. Em se tratando do Direito à Saúde, perdurará o impacto pela pandemia, pelas demandas que irão surgindo no setor Judiciário nos próximos anos. O crescimento de processos judiciais sobre a saúde, em especial a saúde pública, acarretou a existência de uma “política judicial de medicamentos”, de forma a pleitear a distribuição de medicamentos (Ibidem).

No Brasil, as pessoas afetadas pela pandemia têm o direito a tratamento gratuito; em relação àquelas que se utilizam da saúde suplementar, os planos de saúde deram o direito à cobertura de realização de exames e à utilização de testes diagnósticos para infecção pelo Novo Coronavírus. Sendo este, um ato da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS18) e de fundamental importância para evitar que inúmeras ações judiciais questionassem o tema (WEI, 2020).

O ato de opção para fazer valer um direito, como todas as escolhas, tem, simplesmente, um custo. O Estado precisa manter a ordem pública e o respeito recíproco entre os proprietários, e, coercitivamente, desestimular

terceiros de desrespeitá-lo. E, conseqüentemente, todos os direitos são políticos. E isso implica não somente em um problema de cálculo orçamentário, mas também de questões filosóficas sobre a justiça distributiva e a responsabilidade democrática, pois o Poder Público não pode gastar mais do que arrecada para implementar as políticas públicas, sendo essa a medida para a efetivação dos direitos. Além disso, até mesmo os direitos fundamentais devem ser satisfeitos de acordo com a reserva do possível, ou seja, conforme as possibilidades orçamentárias e financeiras do ente federativo (CARDOSO, 2020).

Dessa forma, não se deve analisar a regulamentação legal sob a perspectiva de que não assegura o acesso à saúde a todas as pessoas, mas sim do ponto de vista de que está sendo implementada uma política social que garante o fornecimento de medicamentos, realização de exames e tratamentos a milhares de pessoas. Ou seja, não se deve tratar o assunto sob a perspectiva da exclusão (ausência de fornecimento de medicamento em um caso específico), mas sim da inclusão (quantos procedimentos médicos e tratamentos de saúde são custeados anualmente pelo SUS).

Levando-se em conta que os recursos da União, dos Estados e dos Municípios são moderados, e que não há viabilidade para se prover qualquer medicamento ou tratamento a todas as pessoas, deve-se buscar, também, obter aqueles com menor custo e eficácia equivalente, para que seja possível o acesso a uma maior capacidade de pacientes. Mas a maior dificuldade enfrentada pelo Poder Executivo está, de um lado, na necessidade de escolhas trágicas entre os direitos à vida e à saúde e, de outro lado, os direitos ao trabalho e à livre iniciativa. Perguntas como a forma de isolamento social (vertical ou horizontal), autorização para o funcionamento (ou não) das empresas, definição de atividades essenciais são realizadas diariamente e exigem respostas rápidas e revisão contínua (CARDOSO, 2020).

Desse modo, a casual discussão judicial sobre uma política pública geral e uniforme em todo o país será representada pela probabilidade de questionamento das políticas, dos atos e das normas da União, dos 26 Estados, do Distrito Federal e dos 5.570 Municípios brasileiros. Por isso,

também será imprescindível definir quais são os limites da revisão judicial e da autonomia dos chefes do Executivo e das normas aprovadas nos órgãos legislativos de todos os entes federativos no país, relacionadas ao atual estado de calamidade pública em virtude da pandemia causada pelo novo coronavírus (Ibidem).

Recorda-se que, como todos os direitos fundamentais, o direito à saúde não é absoluto, logo, pode ser limitado ou não incidir em deliberada situação fática quando em enfrentamento com outro direito. Por sua vez, isso não impede, *a priori*, que o jurisdicionado indague as escolhas do Executivo, principalmente quando este compra respiradores de maneira irregular ou fraudulenta (em diversos casos recentemente tornado públicos, em Municípios e Estados do país), e deixa de fornecer medicamento que, em muitas situações, pode ter importância inclusive para a manutenção da vida de quem dele necessita.

Porém, a gerência pelo Judiciário (e a efetivação de direitos fundamentais por este) necessita ter limites, que ainda não estão devidamente estipulados. Os principais, já referenciados, são os recursos financeiros do Estado, limitados para conferir efetividade aos direitos fundamentais de todos e a reserva do possível.

7 Considerações Finais

Diante de todas as possibilidades apresentadas neste artigo, em relação ao uso da CQ e da HCQ e seus possíveis benefícios quando aplicados no tratamento da Covid-19, torna-se fundamental evidenciar que o propósito desta pesquisa foi averiguar e entender a eficácia do tratamento terapêutico desses medicamentos, objetivando contribuir para novos debates a respeito do uso da CQ e da HCQ e, sua atuação em face ao novo coronavírus.

Com toda guerra ideológica e de interesses econômicos que apresentam-se obscuramente em meio aos crescentes casos de contaminação por Covid-19, quando na verdade a única preocupação deveria ser social e sanitária, sentiu-se a necessidade de um estudo que tenha como princípio

apresentar a toda comunidade um posicionamento científico em relação aos medicamentos tão falados em todas as redes de comunicação neste período pandêmico.

A falta de evidência científica que comprove a aplicação de um medicamento no combate à Covid-19, causa preocupação em parte dos cientistas e médicos, quando indicados ou pressionados a prescrever medicamentos ainda em fase de teste, sendo esse o caso da CQ e da HCQ, entre outros. Sendo assim, fez-se imperativo apresentar a farmacologia e suas concepções relacionadas à HCQ, possibilitando um maior entendimento em sua forma de atuação no organismo humano, bem como sua eficácia em algumas doenças antigas.

Percebe-se que a falta de evidência científica em relação à HCQ tornou-se, infelizmente, um problema político e ideológico, quando na verdade deveria ser apenas uma fonte de pesquisa mais intensa para as ciências humanas, objetivando a cura e tratamento de um vírus que além de altamente transmissível, mostra sua face mortal. Essa falta de comprovação científica, gera insegurança e medo na população e mal-estar na classe médica, que se vê dividida ao prescrever um tratamento para uma doença que ainda não possui terapia medicamentosa reconhecida.

É indiscutível que o tratamento com CQ e HCQ está se tornando cada vez mais aceito tanto pela população, quanto pelos médicos e cientistas, ficando comprovado através das literaturas que embasaram o presente artigo. Acredita-se que em breve, a HCQ figurará como uma das drogas eficazes e aprovadas para o tratamento da Covid-19. A evidência científica requer tempo, pesquisa e entrega, a junção desses fatores está próxima, podendo ser comprovada em diversas bibliografias, que inclusive, serviram de base para a fundamentação deste artigo.

Ao finalizar, é importante afirmar que de forma global, a humanidade vem passando por um momento singular, em pleno século XXI, com todo avanço tecnológico e científico, um vírus invisível trouxe ao cotidiano incertezas, medo e muitos questionamentos que acabam por levantar debates intermináveis e pouco úteis na construção de uma comprovação médica, que

tornou-se desejo universal. Anseia-se que este artigo desperte aos cientistas e médicos, bem como a toda sociedade, uma consideração acerca do uso da HCQ e da CQ na terapia da Covid-19 com o intuito de analisar sua composição, indicações e contraindicações, afastando qualquer posicionamento que não seja científico, afinal, o desejo maior deveria ser a descoberta da cura para esse terrível vírus, que tem feito a toda população mundial, reféns em suas próprias casas.

8 Referências

BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. **Nota técnica nº 04/2020 GVIMS/GGTES/ANVISA:** Orientações para Serviços de Saúde: Medidas de Prevenção e Controle que Devem ser Adotadas Durante a Assistência aos Casos Suspeitos ou Confirmados de Infecção pelo Novo Coronavírus (2019-ncov), 30 jan. 2020a. Disponível em: Acesso em: 03 ago. 2020.

BRASIL. **Ministério da Saúde.** Orientações do ministério da saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da covid-19. Brasília, DF, 2020. Acesso em: 11 ago. 2020.

CARDOSO, Oscar Valente. Judicialização da saúde e Covid-19. **Jus.com.br.** jul. 2020. Disponível em: <encurtador.com.br/mDGLO>. Acesso em: 03 ago. 2020.

DANZA, Álvaro et al. Hidroxicloroquina no tratamento de doenças autoimunes sistêmicas. **Revista Médica do Chile**, Santiago, v. 144, n. 2, 232-240 p., fev/2016. Disponível em: <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000200012&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 25 de julho de 2020.

DEVAUX, Christian A. et al. Novos insights sobre os efeitos antivirais da cloroquina contra coronavírus: o que esperar da Covid-19?. **Revista Internacional de Agentes Antimicrobianos**, v. 55, ed. 5, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300881?via%3Dihub>>. Acesso em: 25 de julho de 2020.

FIOCRUZ (org). **Como o coronavírus é transmitido?** 2020. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pergunta/como-o-coronavirus-e-transmitido>. Acesso em 03 ago.2020.

IMOTO, Aline Mizusaki et al. Cloroquina e Hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19: Sumário de Evidências. **Comunicação em Ciências da Saúde.** 17-

30 p., 2020. Disponível em: <<http://www.escs.edu.br/revistaccs/index.php/comunicacaoemcienciasdasaude/article/view/653/289>>. Acesso em 26 de julho de 2020.

JEAN, Shio-Shin et al. Opções de tratamento para a Covid-19: a realidade e os desafios. **Journal of microbiology, imunologia e infection**, v. 53, ed. 3, 436-443p. jun/2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220300943?via%3Dihub>>. Acesso em 24 de julho de 2020.

MENEZES, Caroline Rodrigues; SANCHES Cristina; CHEQUER, Farah Maria Drumond. Efetividade e toxicidade da cloroquina e da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da COVID-19. O que sabemos até o momento?. **Revista de Saúde e Ciências Biológicas**, v. 8, n. 1, 1-9 p. 2020. Disponível em: <<https://periodicos.unichristus.edu.br/jhbs/article/view/3206>>. Acesso em 26 de julho de 2020.

MILLÉO, Amanda. Hidroxicloroquina: tudo sobre o remédio que promete tratar a Covid-19. **Gazeta do Povo**. 03 ago. 2020. Disponível em: <encurtador.com.br/oBHMYY>. Acesso em: 03 ago. 2020.

PÁRRAGA, Genesis Carolina Vargas; PINDUISACA, Franklin Fernando Chafra; LAAZ, Susy Arellis López; QUINTO, Wilson Pascual Correa. Recomendaciones de manejo farmacológico en COVID-19. **Recimundo: Saberes del Conocimiento**, v. 4, n. 2, 31-39 p. 2020. Disponível em: <<http://www.recimundo.com/~recimund/index.php/es/article/view/820/1330>>. Acesso em 25 de julho de 2020.

RAMOS FILHO, Celso Ferreira. Nota sobre o uso da cloroquina/hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19. **Fiocruz**. Portal ENSP. 2020. Disponível em: <<http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/informe/site/materia/detalhe/48989>>. Acesso em 24 de julho de 2020.

SANTOS, Boaventura de Sousa. **A Cruel Pedagogia do Vírus**. Coimbra: Almedina, Abr./2020.

TOURET, Franck; LAMBALLERIE, Xavier de. De cloroquina e Covid-19. **Antiviral Research**, v. 177, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220301145?via%3Dihub>>. Acesso em 25 de julho de 2020.

WATANABE, Aripuanã. Em entrevista à UFRJ. **Como o coronavírus age no organismo humano**. Disponível em: <encurtador.com.br/fjop0>. Acesso em: 03 ago. 2020.

WEI, Eliezer Queiroz de Souto. Em tempos de pandemia, plano de saúde deve cobrir teste para Covid-19. Consultório Jurídico. **Conjur.com.br**. 26 maio 2020. Disponível em: <encurtador.com.br/iJ123>. Acesso em: 03 ago. 2020.