

Cloroquina ou hidroxicloroquina para prevenção e tratamento da COVID-19: uma Revisão Cochrane

Bhagteshwar Singh^{1,2*}, Hannah Ryan³, Tamara Kredo⁴, Tamara Kredo⁴, Marty Chaplin⁵, Tom Fletcher⁵

¹ Tropical and Infectious Diseases Unit, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK

² Department of Infectious Diseases, Christian Medical College, Vellore, India

³ Department of Clinical Pharmacology, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK

⁴ Cochrane South Africa, South African Medical Research Council, Cape Town, South Africa

⁵ Department of Clinical Sciences, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, UK

* Autor correspondente. Endereço de e-mail: bsingh@liverpool.ac.uk

Introdução

A pandemia do COVID-19 causou uma mortalidade substancial. Alguns especialistas propuseram o uso da cloroquina (CQ) e da hidroxicloroquina (HCQ) para tratar ou prevenir a doença. A eficácia e a segurança desses medicamentos foram avaliadas em ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs).

Objetivos

Avaliar os efeitos da cloroquina (CQ) ou da hidroxicloroquina (HCQ) para 1) tratar pessoas com COVID-19 sobre a mortalidade e o tempo de eliminação do vírus; 2) prevenir a infecção em pessoas com risco de exposição ao SARS-CoV-2; 3) prevenir a infecção em pessoas expostas ao SARS-CoV-2.

Métodos de busca

Fizemos buscas nas seguintes bases de dados: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, e Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com). Também fizemos buscas nas bases específicas de COVID-19 www.covid-nma.com e covid-19.cochrane.org. Incluímos estudos publicados ou não, em qualquer idioma. A data da última busca foi 15 de setembro de 2020. Entramos em contato com pesquisadores para identificar estudos não publicados e em andamento.

Critérios de seleção

Incluímos ECRs que testaram cloroquina ou hidroxicloroquina em pessoas com COVID-19,

pessoas em risco de exposição à COVID-19, e pessoas expostas à COVID-19.

Também colhemos dados sobre eventos adversos (qualquer evento adverso, evento adverso grave, e prolongamento de intervalo QT no eletrocardiograma).

Coleta dos dados e análises

Dois autores de revisão, trabalhando de forma independente, avaliaram a elegibilidade das citações identificadas, extraíram os dados dos estudos incluídos, e avaliaram seu risco de viés usando a ferramenta 'Risco de viés' da Cochrane. Contatamos os autores dos estudos primários para esclarecimentos e dados adicionais, em alguns estudos. Calculamos o risco relativo (RR) para os desfechos dicotômicos e a diferença de médias (MD) para os desfechos contínuos, com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. Fizemos metanálises usando o modelo de efeitos aleatórios para os desfechos em que era adequado agrupar as estimativas de efeitos.

Principais resultados

1. Tratamento de pacientes com COVID-19

Incluímos 12 ECRs envolvendo 8569 participantes, todos adultos. Os estudos foram feitos na China (4); Brasil, Egito, Irã, Espanha, Taiwan, Reino Unido e América do Norte (1 estudo cada); e um estudo global em 30 países (1 estudo). Nove estudos envolveram apenas pacientes hospitalizados, e três envolveram apenas pacientes ambulatoriais. Houve bastante heterogeneidade entre os estudos quanto à gravidade da doença, a prevalência de comorbidades e o uso de co-

intervenções. Em vários ECRs, havia risco de viés em todos os domínios.

Nove ECRs compararam HCQ versus cuidados habituais (7779 participantes), e um comparou HCQ versus placebo (491 participantes). Houve variação quanto às doses e regimes de uso entre os estudos. O uso da HCQ faz pouca ou nenhuma diferença sobre o risco de morte por qualquer causa (RR 1,09, IC 95% 0,99 a 1,19; 8208 participantes; 9 ECRs; evidência de alta qualidade). Não houve diferença na estimativa de efeito em uma análise de sensibilidade com três estudos utilizando intenção de tratar modificada.

A HCQ pode fazer pouca ou nenhuma diferença sobre a proporção de pessoas com exame de PCR negativo para SARS-CoV-2 em amostras respiratórias colhidas no 14º dia após sua entrada no estudo (RR 1,00, IC 95% 0,91 a 1,10; 213 participantes; 3 ECRs; evidência de baixa qualidade). A HCQ provavelmente faz pouca ou nenhuma diferença na progressão do paciente para a ventilação mecânica (RR 1,11, IC 95% 0,91 a 1,37; 4521 participantes; 3 ECRs; evidência de qualidade moderada). A HCQ provavelmente aumenta em cerca de três vezes o risco de eventos adversos (RR 2,90, IC 95% 1,49 a 5,64; 1394 participantes; 6 ECRs; evidência de qualidade moderada), mas pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de eventos adversos graves (RR 0,82, IC 95% 0,37 a 1,79; 1004 participantes; 6 ECRs; evidência de baixa qualidade). Estamos muito incertos sobre o efeito da HCQ sobre o tempo até a melhoria clínica ou sobre o risco de prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma (evidência de qualidade muito baixa).

Um estudo (22 participantes) randomizou pacientes para CQ versus lopinavir/ritonavir, um medicamento com eficácia desconhecida contra o SARS-CoV-2, e não encontrou nenhuma diferença na recuperação clínica ou na taxa de eventos adversos.

Um ECR comparou HCQ combinada com azitromicina versus tratamento habitual (444 participantes). Este estudo não detectou nenhuma diferença entre os grupos para os seguintes desfechos: morte, necessidade de ventilação mecânica, duração da internação hospitalar ou eventos adversos graves. Um risco maior de eventos adversos foi relatado no braço HCQ-azitromicina; isto incluiu o prolongamento do intervalo QT, quando medido.

Um ECR comparou HCQ versus febuxostat, outro medicamento com eficácia desconhecida contra o SARS-CoV-2 (60 participantes). Não foi detectada diferença no risco de hospitalização ou mudança no aspecto de tomografia computadorizada (TC) dos pulmões; não foram relatadas mortes.

2. Prevenção da COVID-19 em pessoas com risco de exposição ao SARS-CoV-2

Os estudos em andamento ainda não apresentaram resultados para este objetivo.

3. Prevenção da COVID-19 em pessoas que foram expostas ao SARS-CoV-2

Um estudo (821 participantes) comparou HCQ versus placebo como agente profilático nos EUA (cerca de 90% dos participantes) e no Canadá. Foram recrutados adultos assintomáticos (66% profissionais da saúde; idade média de 40 anos; 73% sem comorbidade) com um histórico de exposição a pessoas com COVID-19 confirmada. Estamos muito incertos sobre o efeito da HCQ sobre os desfechos primários pois o número de eventos foi muito pequeno: 20/821 (2,4%) desenvolveram COVID-19 confirmada até o 14º dia após a entrada no estudo, e 2/821 (0,2%) foram hospitalizados devido à COVID-19 (evidência de qualidade muito baixa). A HCQ, comparada ao placebo, provavelmente aumenta o risco de eventos adversos (RR 2,39, IC 95% 1,83 a 3,11; 700 participantes; 1 ECR; evidência de qualidade moderada). O HCQ pode fazer pouca ou nenhuma diferença sobre eventos adversos graves (sem RR: nenhum participante teve eventos adversos graves; evidência de baixa qualidade).

Um ensaio clínico randomizado tipo cluster (2525 participantes) comparou HCQ versus cuidados habituais para a prevenção da COVID-19 em pessoas com histórico de exposição à SARS-CoV-2 na Espanha. A maioria dos participantes trabalhava ou residia em lares de idosos; a idade média era de 49 anos. Não houve diferença no risco de COVID-19 confirmada sintomática ou na produção de anticorpos contra SARS-CoV-2 entre os dois braços do estudo.

Conclusão dos autores

Para pessoas infectadas com COVID-19, a HCQ tem pouco ou nenhum efeito sobre o risco de morte, e provavelmente nenhum efeito sobre a progressão para ventilação mecânica. O uso da HCQ, comparado ao placebo, triplica o risco de eventos adversos, porém houve poucos eventos adversos graves. Não devem ser realizados mais ensaios clínicos com hidroxicloroquina ou cloroquina para o tratamento da COVID-19.

Os resultados desta revisão sistemática tornam menos provável que esses medicamentos sejam eficazes na proteção das pessoas contra a COVID-19, porém isto não está totalmente excluído. É provavelmente sensato concluir os estudos sobre o efeito destes medicamentos para prevenir a infecção, e assegurar que estes estudos sejam de alto padrão para que forneçam resultados inequívocos.

Informações da seção

Esta seção reproduz artigos publicados anteriormente pela Cochrane Database of Systematic Reviews e é realizada em coordenação com Patricia Jabre, Yannick Auffret, Sebastien Beroud, Julie Dumouchel, Virginie-Eve Lvovschi, Kirk Magee, Daniel Meyran, Patrick Miroux, Nordine Nekhili e Youri Yourdanov do grupo Cochrane Pre-hospital and Emergency Care.