

Manejo farmacoterapêutico da Covid-19: controvérsias, dilemas e desafios

Autores: Cléber Domingos Cunha da Silva*, Mirian Parente Monteiro**

* Professor Adjunto da UFC, em estágio de pós-doutoramento junto ao PPGMAF/UFGM

** Professora Titular da UFC

O mundo encontra-se mais uma vez diante de uma pandemia, e para o enfrentamento desta, algumas práticas se repetem. Se olharmos a Grande Peste que assolou a Inglaterra, entre os anos de 1665 e 1666, conhecida como peste bubônica, veremos um cenário constituído de lutas, não nos referimos somente a luta da sociedade no enfrentamento contra o agente etiológico (naquela ocasião, absolutamente desconhecido), mas entre profissionais de saúde. Prescritores e boticários duelavam entre si. Um duelo motivado, não simplesmente pela escolha dos mais efetivos e legítimos meios, mas por espaços de atuação que poderiam lhes garantir prestígio, fama e possíveis lucros financeiros.

No presente momento, trezentos e vinte anos depois, encontramos-nos diante de mais uma pandemia, e assistimos velhas disputas. Não se trata, mais uma vez, de um mero confronto em torno de perspectivas do campo científico, é possível que novamente possam estar em jogo, espaços de poder, ganhos financeiros e o rápido alcance de uma evidência midiática. Os achados oriundos dos estudos clínicos e epidemiológicos, até o presente momento, sinalizam o equívoco da prescrição da hidroxiclороquina e de outros fármacos para o manejo do quadro clínico dos afetados pela Covid-19.

Além de milhares de mortes entre os que não tinham como pagar consultas e nem comprar medicamentos, Londres presenciou, no século XVII, o enriquecimento dos fabricantes de medicamentos e de seus prescritores. A industrialização dos medicamentos impôs uma cruel sentença. No presente momento, após os avanços na medicina e da farmácia, da farmacologia clínica e da toxicologia, dos registros incontestáveis de que medicamentos podem matar, ainda assistimos à uma enorme distorção de valores éticos em detrimento da vida humana. Personagens revestidos de um poder institucionalizado emitem opiniões, efêmeras, divergentes de verdades que, para serem estabelecidas, exigiram a adoção de uma racionalidade crítica e instrumental. A desrazão propõe-se a governar a conduta da massa, não simplesmente porque nega-se a uma adesão das evidências que contrapõe o uso de medicamentos sem segurança e eficácia comprovadas. A desrazão faz a opção por benefícios “claramente obscuros”. Quem ganha com o emprego de um protocolo que recomenda o uso da hidroxicloroquina? As vítimas da Covid-19 ou os fabricantes desse fármaco? Nos dirão quantos morrerão de infecção pelo vírus ou pela exposição aos fármacos sem efetividade para a infecção viral do momento? Nos dirão quantos foram e o quanto enriqueceram com a prescrição e comercialização desses? Enquanto tais respostas não chegam, a disputa cíclica prossegue.

É evidente que médicos encontram-se diante de um difícil dilema farmacoterapêutico no enfrentamento da Covid-19, sobretudo considerando a taxa de mortalidade associada a essa infecção e as pressões que os afetam, principalmente aquelas oriundas da crise econômica, decorrente dos elevados investimentos demandados pelos sistemas de saúde, sem contar o assédio da indústria farmacêutica, que encontra nessas ocasiões, oportunas justificativas, para a indicação de seus produtos medicamentosos. No atual cenário, prescritores acabam adotando medicamentos de efetividade e segurança duvidosas para o tratamento da infecção até então desconhecida no gênero humano. Padecemos pela inexistência de maiores e melhores evidências. As que dispomos, até o presente momento, impossibilitam a indicação de uma terapia antiviral apropriada contra a Covid-19 (Yousefifard et al., 2020; Ford et al., 2020).

A cloroquina, e seu derivado hidroxicloroquina encontram-se no centro desse dilema. Ambos, com atividades antimaláricas e anti-inflamatórias, são frequentemente indicados para o tratamento de lúpus eritematoso sistêmico e da artrite reumatóide. A terapia com hidroxicloroquina não foi associada a alterações da função hepática e é uma causa extremamente rara de lesão hepática aguda clinicamente aparente. Todavia, não dispomos de informações suficientes que apoiem o uso da cloroquina e nem da hidroxicloroquina como fármacos integrantes de um protocolo para o combate da Covid-19 (Chowdhury et al., 2020; Shah et al., 2020). O que corre, é que enquanto não dispomos de um tratamento efetivo para a Covid-19, velhos e novos fármacos estão sendo empregados.

No que se refere ao uso da azitromicina, um antibacteriano, reconhecido como um fármaco de importante benefício, tem se mostrado ineficaz quando empregado no tratamento de coinfeções bacterianas, associadas ao coronavírus SARS-CoV-2. Entretanto, o que os pesquisadores têm encontrado, nas observações de casos tratados, é que a efetividade de azitromicina, para o combate da Covid-19, sozinha ou em associação, é muito limitada (Gbinigie & Frie, 2020). Além disso, como alguns estudos têm usado combinações de fármacos, essa prática tem dificultado o estabelecimento da sua eficácia e toxicidade individual. Demonstração disso é que a combinação de hidroxicloroquina com azitromicina tem provocado cardiotoxicidade em 10% a 20 % dos casos tratados, incluindo o prolongamento do intervalo QT (Chorin et al., 2020; Mercurio et al., 2020).

A controvérsia em torno da hidroxicloroquina é que, estudos *in vitro* e estudos clínicos, indicam que o efeito antiviral deste fármaco requer altas concentrações, ocasionando importantes efeitos tóxicos deste fármaco. Os estudos envolvendo pacientes, gravemente afetados pela Covid-19, expostos à cloroquina, apontam que altas concentrações não devem, em absoluto, serem recomendadas em tais indivíduos, visto que, elevam as chances de óbitos, sobretudo se associada à azitromicina (Borba et al., 2020).

Revisões sistemáticas da literatura têm sido realizadas. O que encontramos é que a hidroxicloroquina no combate a Covid-19, associada a outros fármacos ou empregada isoladamente, não estabelece alterações clínicas significativas nos parâmetros clínicos de pacientes expostos, em comparação com os que não receberam esse tipo de prescrição (Sarma et al., 2020). Encontram-se registros de que antivirais reduzem, de modo significativo, a mortalidade entre os afetados, bem como promovem a melhora clínica e os achados radiográficos pulmonares desses pacientes. Todavia, tais intervenções, não erradicam o vírus, não reduzem as incidências da síndrome respiratória aguda, da intubação e nem de reações adversas. Os achados da revisão, não apontam recomendações para o tratamento da Covid-19, visto a baixa qualidade das evidências e a heterogeneidade das intervenções encontradas (Zhong et al. (2020). O mais recente estudo realizado com o escopo de observar os efeitos da cloroquina em pacientes hospitalizados, afetados pela Covid-19, não encontrou associação entre a administração de hidroxicloroquina e redução do risco de intubação ou óbito (Geleris et al., 2020).

Pois bem, não temos robustas evidências que justifiquem o emprego da cloroquina, e nem da hidroxicloroquina, para o tratamento da Covid-19. Somente grandes ensaios clínicos, randomizados, poderiam nos apresentar respostas mais claras. Enquanto, essas não chegam, o que temos à disposição para profilaxia da infecção viral são intervenções não-farmacológicas, comprovadamente efetivas, seguras e acessíveis, tais como: emprego de máscaras, higienização das mãos e distanciamento físico entre indivíduos.

Referências

Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, 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*. 2020 Apr 24;3(4):e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857. (*Original study*).

Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Bar-Cohen R, Barbhaiya C, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin [letter]. *Nat Med* 2020 Apr 24 [Epub ahead of print] <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0888-2>.

Chowdhury MS, Rathod J, Gernsheimer J. A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19. *Acad Emerg Med*. 2020 May 2. doi: 10.1111/acem.14005.

Ford N, Vitoria M, Rangaraj A, et al. Systematic review of the efficacy and safety of antiretroviral drugs against SARS, MERS or COVID-19: initial assessment. *J Int AIDS Soc*. 2020 Apr;23(4):e25489. doi: 10.1002/jia2.25489

Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 7]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2012410. doi:10.1056/NEJMoa2012410

Gbinigie K, Frie K Should azithromycin be used to treat COVID-19? A rapid review. *BJGP Open*. 2020 May 12. pii: bjgpopen20X101094. doi: 10.3399/bjgpopen20X101094.

Mercuro NJ, Yen CF, Shim DJ. Risk of QT 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 May 1 [Epub ahead of print]. <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765631>

Sarma P, Kaur H, Kumar H, et al. Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Apr 16. doi: 10.1002/jmv.25898.

Shah S, Das S, Jain A, et al. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease-19 (COVID-19). *Int J Rheum Dis*. 2020 Apr 13. doi: 10.1111/1756-185X.13842.

Yousefifard M, Zali A, Mohamed Ali K, et al. Antiviral therapy in management of COVID-19: a systematic review on current evidence. *Arch Acad Emerg Med*. 2020 Apr 6;8(1):e45. eCollection 2020. (*Systematic review*).

Zhong H, Wang Y, Zhang ZL, et al. Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 - lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2020 Apr 30:104872. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104872.