

Nota Técnica Nº 01/2021 - Evidências sobre uso da hidroxiclороquina por via inalatória

13 DE ABRIL DE 2021

AUTORES

Prof. Dr. Aníbal de Freitas Santos Júnior^a (CRF-BA 3365)

Prof. Dr. Antônio Anderson Freitas Pinheiro^b (CRF-BA 4822)

Farm. Esp. Maria Fernanda Barros de Oliveira Brandão^c (CRF-BA 4699)

^a Farmacêutico, Doutor em Química, Docente Pleno da Universidade do Estado da Bahia (UNEB).

^b Farmacêutico, Doutor em Biotecnologia, Professor da Faculdade Maria Milza (FAMAM).

^c Farmacêutica, Especialista em Farmácia Clínica e Farmacoterapia, Farmacêutica Assessora Técnica do Conselho Regional de Farmácia da Bahia.

CONTEXTUALIZAÇÃO

Recentemente o medicamento hidroxiclороquina, mais uma vez, voltou à tona na pandemia imposta pelo novo Coronavírus (SARS-Cov2) por meio de uma publicação que sugere uma suposta nova forma de administração para o tratamento da Corona Virus Disease (Doença do Coronavírus ou COVID-19), a inalação por meio de nebulização de comprimidos. O suposto estudo informa que esta poderia ser uma forma eficaz de tratamento para a doença.

Este suposto estudo, um relatório de opinião, escrito por Vladimir Zelenkoe publicado em 24 de janeiro de 2021, não é caracterizado como um estudo científico, pois não foi publicado em revista científica indexada, nem revisado por pares. Ainda, de acordo com a mídia, essa tal recomendação foi disseminada por meio de um vídeo nas redes sociais, orientando e estimulando a automedicação da suposta técnica entre as pessoas.

Segundo as notícias que circulam no país, tal procedimento também gerou conflitos entre a direção de um hospital e uma médica da região Sul, que decidiu por conta própria realizar o tratamento experimental, ocasionando óbitos em 3 pacientes submetidos a este procedimento, sem evidência científica de eficácia contra o vírus SARS-Cov 2 e a COVID-19.

O MEDICAMENTO HIDROXICLOROQUINA

O sulfato de hidroxiclороquina, um sal cristalino incolor, solúvel em água até um mínimo de 20%, é conhecido quimicamente como 2-[4-[(7-cloro-4-quinóil)amino]pentil]etilamino] etanol sulfato (1:1)¹. Em comprimidos, os principais excipientes são: croscarmelose sódica, dióxido de titânio, estearato de magnésio, lactose, polividona, amido, hidroxipropilmetilcelulose e polietilenoglicol².

As principais indicações clínicas deste fármaco são: afecções reumáticas e dermatológicas (artrite reumatóide, artrite reumatóide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico, lúpus eritematoso discóide e condições dermatológicas provocadas ou agravadas pela luz solar) e malária (tratamento das crises agudas e tratamento supressivo de malária por *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e cepas sensíveis de *P. falciparum*; e, tratamento radical da malária provocada por cepas sensíveis de *P. falciparum*)¹.

As precauções e advertências ao uso deste medicamento se baseiam na relação risco-benefício e, devem ser consideradas quando existirem desordens sanguíneas severas, distúrbios gastrintestinais, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), disfunções hepáticas, desordens neurológicas, psoríase, presença de alterações no campo visual ou na retina, desordens cardíacas e hipersensibilidade à hidroxiclороquina ou cloroquina. Inclusive, no ano de 2020, o Food and Drug Administration (FDA) emitiu um alerta sobre o risco deste medicamento causar ritmos cardíacos anormais. Esses riscos podem aumentar quando o fármaco é combinado com outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, incluindo a azitromicina, que também está sendo usada em alguns pacientes com COVID-19 sem a aprovação do FDA para essa condição. Ademais, os pacientes que também possuem doenças cardíacas e renais, têm maior probabilidade de apresentar esses problemas ao receberem esses medicamentos³.

As principais reações adversas são, usualmente, dose-relacionadas e são, normalmente, leves e reversíveis, quando o fármaco é usado em curto prazo para as indicações clínicas supracitadas. Entretanto, em tratamentos prolongados e/ou terapias com altas doses, as reações adversas podem ser sérias e, algumas vezes, irreversíveis, que necessitam de atenção da equipe multiprofissional de saúde. Dentre as quais, destacam-se: toxicidade ocular (ceratopatia ou retinopatia), discrasias sanguíneas (agranulocitose, anemia aplástica, neutropenia ou trombocitopenia), alterações emocionais ou psicose, neuromiopia, ototoxicidade, convulsão, depressão da medula óssea, cardiomiopia, broncoespasmo, urticária, angioedema, erupção cutânea, prurido, dermatite, dentre outras. Ademais, é recomendada a monitorização do potássio plasmático^{4,5}.

Vale ressaltar que o uso da hidroxiclороquina é exclusivo por via oral. Portanto, qualquer uso diferente deste fármaco caracteriza o uso *off-label*⁶.

EVIDÊNCIAS SOBRE USO DA HIDROXICLOROQUINA POR VIA INALATÓRIA

Revisões sistemáticas e meta-análises que incluem a avaliação de ensaios clínicos com a participação de mais de 10 mil pacientes, abrangendo estudos realizados entre 2020 e 2021, mostram claramente a falta de benefício do tratamento com hidroxicloroquina para infecção por SARS-CoV2. Deste modo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a literatura científica indicam não haver evidências científicas claras e concisas, sobre a eficácia clínica da hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19, por via oral⁷, quiçá, por outras vias de administração.

Adicionalmente, há poucos relatos do uso da hidroxicloroquina por via inalatória, na literatura. Klimke e colaboradores⁸ (2020), no artigo intitulado “Hydroxychloroquine as anaerosol might markedly reduce and even prevent severe clinical symptom safter SARS-CoV-2 infection”, publicado na Medical Hypotheses (volume 142, 109783, 2020) uma vez que não há, atualmente, nenhuma aplicação comercial de aerossol disponível, testaram empiricamente a tolerabilidade e os possíveis efeitos colaterais da inalação de hidroxicloroquina, começando com uma dosagem de 1 mg (dissolvido em 2 mL de solução de NaCl a 0,9% e usando um nebulizador comercial gerando um tamanho de gota <5 µm que pode atingir o espaço alveolar), aumentando gradativamente até 4 mg por dia durante um período de uma semana. Os autores concluíram que a inalação foi bem tolerada sem efeitos colaterais relevantes, entretanto, indicam a necessidade de mais estudos clínicos controlados.

Em outro estudo, Araújo Filho e colaboradores⁹ (2020) no artigo intitulado “Nebulizers: aerodynamic droplet diameter characterization and physico chemical properties of drugs to treat severe acute respiratory syndrome coronavirus2 (SARS-COV-2)”, publicado no International Journal of Research – GRANTHAALAYAH (volume 8(07), 80 – 97,2020), caracterizaram os diâmetros das gotas por bandas de “partículas respiráveis” geradas por nebulizadores comercializados no Brasil (2 pneumáticos e 1 ultrassônico), utilizando a técnica de incidência laminar direta (DLI) e, além disso, discutiram o uso de medicamentos por inalação com base nas propriedades físico-químicas e farmacológicas. Os autores concluíram que a qualificação e eficiência de nebulizadores devem ser ideais para entrega de gotas com diâmetros entre 1,0 a 5,0 µm, o que proporcionará uma melhor resposta terapêutica durante o tratamento inalatório.

Ademais, dados sobre a farmacovigilância global das reações adversas relatadas no uso de rotina da hidroxicloroquina evidenciam com grande frequência as reações cutâneo-mucosas, imuno-alérgicas e oculares; portanto, estas observações sugerem que o uso da hidroxicloroquina através da via inalatória pode gerar impactos negativos no prognóstico de doenças respiratórias, haja a vista o potencial de promoção de broncoespasmo, urticária, prurido e angioedema que este fármaco possui. Por conseguinte, esses dados devem ser levados em consideração no balanço risco-benefício no uso da hidroxicloroquina, em especial nas situações em que o benefício clínico não está comprovado¹⁰.

CONCLUSÃO

A situação emergente com a pandemia imposta pelo novo Coronavírus (SARS-Cov2), resultando em aumento de casos de COVID-19, tem determinado a tomada de decisões apressadas e controversas com base em estudos e/ou de qualidade científica questionáveis. Ademais, destacam que, ainda, há muito que especular na busca por uma terapêutica eficaz, acessível e segura para o tratamento dos sinais e sintomas da SARS-CoV-2, pois o conhecimento das propriedades físico-químicas e farmacológicas é essencial para o desenvolvimento de novas formulações inovadoras para administração por inalação.

Portanto, o uso da hidroxicloroquina nebulizada é contraindicada em qualquer situação na prática clínica. O uso *off-label* de qualquer fármaco deve ser apoiado em evidências científicas disponíveis, aos requisitos específicos para a prescrição ética à luz de uma avaliação criteriosa dos riscos e benefícios.

ASPECTOS REGULATÓRIOS

DO MEDICAMENTO HIDROXICLOROQUINA

A dispensação desse medicamento deve ser feita somente mediante prescrição médica. A hidroxicloroquina está sujeita às medidas de controle de prescrição, dispensação, escrituração e guarda definidas pela RDC nº 405/2020^{11,12}.

DO ÂMBITO PROFISSIONAL

De acordo com a Resolução nº 658/2018¹³, é vedado ao farmacêutico anunciar ou divulgar técnicas, terapias de tratamento e área da atuação, que não apresentem evidências científicas, assim como instalações e equipamentos que não tenham seu registro validado pelos órgãos competentes.

RECOMENDAÇÕES PARA FARMACÊUTICOS

- As evidências científicas não sustentam a indicação do uso da hidroxicloroquina para o tratamento e/ou prevenção ao vírus SARS-Cov2 e a COVID-19.
- O uso inalatório de comprimidos de hidroxicloroquina é contraindicada em qualquer situação na prática clínica.
- Profissionais de saúde devem notificar as suspeitas de eventos adversos no VIGIMED¹⁴.

RECOMENDAÇÕES PARA A COMUNIDADE

- A hidroxicloroquina e cloroquina não são indicados para prevenir ou tratar a COVID-19.
- Evite a automedicação.
- Não siga e não compartilhe informações sobre medicamento enviadas pelas redes sociais, elas podem ser falsas.
- Em caso de sintomas como febre, dor de cabeça e tosse procure atendimento em instituições de saúde.
- Se sentir algum sintoma indesejado após usar um medicamento, procure um profissional de saúde.
- Você também pode notificar esse sintoma indesejado ou pedir para que um profissional da saúde (farmacêutico, médico, enfermeiro, agente comunitário de saúde) notifique a reação adversa.

Referências

1. BRAYFIELD, A. Editor. Martindale the Complete Drug Reference. 40th ed. London: Pharmaceutical Press, 2020.
2. BULA DO MEDICAMENTO. Reuquinol - Sulfato de hidroxiclороquina. Disponível em: http://200.199.142.163:8002/FOTOS_TRATADAS_SITE_14-03-2016/bulas/14007.pdf. Acesso em 05 Abr. 2021.
3. FDA. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
4. PRESCRIRE.ORG. Covid-19 e hidroxiclороquina: prudência. Disponível em: <https://www.prescrire.org/fr/203/1845/58619/0/PositionDetails.aspx>. Acesso em: 07 abr. 2021.
5. BNF. Hydroxycloquine. BMJ Group. London: 2011.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso *off-label*: erro ou necessidade?. Rev. Saúde Pública [online], v.46, n.2, p. 395-397, 2012. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000200026&lng=en&nrm=iso>
7. CHOUDHURI, A. H.; DUGGAL, S.; AHUJA, B.; BISWAS, P. S. The efficacy and safety of hydroxychloroquine (HCQ) in treatment of COVID-19 – a systematic review and meta-analysis. Indian J Med Microbiol., v.26, n. S0255-0857(21), p. 00032-3, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2021.03.002>.
8. KLIMKE, A.; HEFNER, G.; WILL, B.; VOSSA, U. Hydroxychloroquine as an aerosol might markedly reduce and even prevent severe clinical symptoms after SARS-CoV-2 infection. Medical Hypotheses, v. 142, p. 109783, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109783>.
9. ARAÚJO FILHO, W. D.; ARAÚJO, L. M. P.; OLIVEIRA, A. S.; SILVA, V. C.; SANTOS JÚNIOR, A. F. Nebulizers: aerodynamic droplet diameter characterization and physicochemical properties of drug to treat severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (SARS-COV-2). International Journal of Research – GRANTHAALAYAH, v. 8, n. 07, p. 80 – 97, 2020. DOI: <https://doi.org/10.29121/granthaalayah.v8.i7.2020.420>.
10. GRANDVUILLEMIN, A.; FRESSE, A.; CHOLLE, C.; YAMANI, S.; DAUTRICHE, A. Adverse drug reactions of hydroxychloroquine: Analysis of French pre-pandemic SARS-CoV2 pharmacovigilance data. Therapie, v. 75, n. 4, p. 385-387, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402475/>
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 405, de 22 de julho de 2020. Ementa: Estabelece as medidas de controle para os medicamentos que contenham substâncias constantes do Anexo I desta Resolução, isoladas ou em associação, em virtude da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) relacionada ao novo Coronavírus (SARS-CoV-2). Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5956497/%281%29RDC_405_2020_COMP.pdf/32673d71-222d-4af9-9fc6-f22c40a6e1b2
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 420, de 1º de setembro de 2020. Ementa: Dispõe sobre a atualização do Anexo I da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC no 405, de 22 de julho de 2020. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5956497/RDC_420_2020_.pdf/cdc2e814-3c61-43d1-af7a-ac7b06ccbfd6
13. CFF. Conselho Federal de farmácia. Resolução Nº 658/2018. Ementa: regulamenta a publicidade, propaganda ou anúncio das atividades profissionais do farmacêutico. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/43461623/doi-2018-10-02-resolucao-n-658-de-27-de-setembro-de-2018-43461465
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VigiMed: Sistema de notificação de eventos adversos no uso de medicamentos. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/vigimed>.