

# *Controvérsias em torno do uso experimental da cloroquina / hidroxicloroquina contra a Covid-19: “no magic bullet”*

I<sup>1</sup> Marilena Cordeiro Dias Villela Corrêa, <sup>2</sup> Luiz Vilarinho,

<sup>3</sup> Wanise Borges Gouvea Barroso I

**Resumo:** O artigo apresenta um panorama dos testes clínicos conduzidos em 2020, que visam produzir evidências sobre a eficácia de dois medicamentos utilizados experimentalmente contra a Covid-19 – hidroxicloroquina e cloroquina –, desde que se passou a cogitar eficácia de seu uso, seja no tratamento de doentes graves, de infectados sem quadro clínico importante, ou mesmo como agente preventivo. Foram utilizados dados secundários – bancos de dados de testes clínicos, material da mídia e literatura especializada. Em meio à urgência de tratamentos para contenção da pandemia, o uso experimental gerou controvérsias inicialmente no meio científico, mas que acabaram por ser fortemente capturadas politicamente. Líderes como Trump e Bolsonaro, em discursos mal fundamentados, têm se declarado altamente favoráveis ao uso desses medicamentos, gerando uma minimização da gravidade da epidemia e, simultaneamente, negligenciando a necessidade de elevação importante de gastos públicos em saúde. Face às frágeis evidências científicas produzidas, a euforia social em torno desses medicamentos e sua promoção suscitou exageros e comportamentos irracionais, como automedicação. Esperar-se-ia de governantes e gestores de nações democráticas, muito mais cautela e responsabilidade, que contribuíssem na construção de respostas cientificamente embasadas, racionais e eficazes ao controle da pandemia, protegendo a saúde de suas populações, pressuposto do poder de Estado.

► **Palavras-chave:** cloroquina/hidroxicloroquina; Covid-19; controvérsias; testes clínicos.

<sup>1</sup> Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro-RJ, Brasil (correamarilena@gmail.com). ORCID: 0000-0003-1742-8639

<sup>2</sup> Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro-RJ, Brasil (luizvilarinho@gmail.com). ORCID: 0000-0002-9027-0287

<sup>3</sup> Núcleo de Inovação Tecnológica, Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro-RJ, Brasil (wanisefar@gmail.com). ORCID: 0000-0002-7775-8640

Recebido em: 03/05/2020  
Aprovado em: 13/05/2020  
Revisado em: 08/06/2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-73312020300217>

## Introdução

Este artigo visa apresentar um panorama dos testes clínicos que vêm sendo conduzidos na busca de evidência sobre a eficácia de dois medicamentos utilizados experimentalmente contra a Covid-19: hidroxicloroquina e cloroquina. Na medida do possível, foram agrupados aqui os estudos clínicos (também chamados de testes clínicos ou ensaios clínicos ou *trials*), seus desenhos, resultados parciais ou finais, quando disponíveis. Seu uso experimental vem gerando inúmeras controvérsias científicas e forte impacto social sobre o valor desses medicamentos, interpretados socialmente como possíveis objetos de cura ou prevenção.

Na condução deste estudo, a fonte principal foram os dados disponíveis na base <clinicaltrials.gov>. (NIH, 2020), uma das maiores bases sobre estudos clínicos (*trials*) em curso, gerenciada pelo National Institutes of Health (NIH), com abrangência global, aberta e disponível *online*. A inclusão da informação sobre cada novo teste na base, pelo investigador principal, é voluntária. Por isso, não é possível dizer que represente a totalidade de estudos clínicos em curso. Por gozar de muita credibilidade no meio científico, vem sendo usada como informação altamente valiosa. Foram trabalhados também material da mídia impressa e eletrônica e artigos científicos.

Apesar dos muito frágeis resultados encontrados na literatura biomédica sobre a efetividade das duas moléculas contra a Covid-19, o uso das mesmas veio ocupar enorme espaço no debate público, muito estimulado pela interferência do discurso de lideranças políticas que manipularam os termos desses debates, apoiados por vezes em informações de supostos estudos cuja existência é questionável.

## Justificativa

Levou-se em conta, na proposição deste estudo, a relevância do surgimento, em grande volume, de rumores sobre o uso da cloroquina e hidroxicloroquina e o aumento de testes clínicos com essas antigas moléculas presentes no mercado. Justifica-se a importância de tal estudo, por um lado, pela intensa circulação de um discurso sobre objetos tecnológicos, no debate público no Brasil, e por outro, paralelamente, pela existência de publicações e estudos clínicos visando entender a eficácia e segurança desses medicamentos: no período estudado, passou-se a cogitar um valor excepcional a essas antigas e bem conhecidas moléculas no tratamento,

tanto de doentes Covid-19 em estado grave, quanto aqueles identificados como infectados (por testagem) sem quadro clínico importante, ou mesmo como agente preventivo da infecção pelo vírus.

De fato, tanto a cloroquina quanto a hidroxicloroquina continuam sendo utilizadas contra o coronavírus SARS-CoV-2, de forma experimental, em diversos sistemas de saúde, desde o início dos anos 2020, e continuam presentes em testes clínicos que se iniciam. Essa modalidade de uso, classificado nos sistemas regulatórios como *uso compassivo*, e que conta ainda com o reforço do discurso bioético (nos sistemas de ética em pesquisa), tem validade no Brasil e encontra acolhimento na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que concedeu registro das duas moléculas para uso contra Covid-19. Contudo, esse uso tem gerado ansiedade nas pessoas e controvérsias entre os cientistas, em meio à urgência de se encontrar tratamento para contenção da pandemia, paralelamente às medidas preventivas, que ainda não podem contar com uma vacina. Não faltasse o terreno movediço dos fatos da pandemia, tantas controvérsias acabaram por ser fortemente capturadas politicamente em alguns países, como o caso brasileiro.

## Metodologia

### Uso experimental e a busca de evidências científicas

A metodologia empregada para coleta e apresentação dos dados e resultados foi a seguinte: a página inicial da <clinicaltrials.gov>, base administrada pelo NIH (2020), exibe atualmente, em destaque, um *link* centralizando todos os testes em curso registrados contra a Covid-19. A partir daí, foi possível realizar o *download* de um arquivo contendo as descrições detalhadas desses estudos, que em seguida foi exportado para o programa Excel. Em seguida, realizou-se filtragem dos estudos que continham hidroxicloroquina ou cloroquina como tratamento administrado. No próximo passo, foram criadas novas variáveis categóricas a partir de variáveis já existentes na tabela (variáveis contínuas, ou com longas descrições em texto), de modo a facilitar a visualização. Por exemplo, a variável “região” utilizada na figura 1 foi definida a partir do endereço da instituição responsável por cada estudo. Variáveis contínuas como duração do estudo e número de pacientes também foram divididas em intervalos.

Quanto *aos estudos realizados no Brasil* foram também utilizados, particularmente, dados publicados em um boletim recém-publicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (2020). Esses boletins vêm sendo semanalmente atualizados à medida que novos ensaios clínicos são submetidos à CONEP. Complementarmente, realizou-se revisão de artigos publicados na mídia que detalham a controvérsia em torno do uso desses medicamentos, bem como oferecem resultados preliminares de estudos ainda não publicados ou não atualizados na base de estudos clínicos consultados, assim como a literatura científica atual sobre a Covid-19.

## Resultados

A base <clinicaltrials.gov> apontava um total de 469 ensaios clínicos registrados contra a Covid-19, até o dia 13 abr. 2020, a maior parte nos EUA, Europa ocidental e no Leste Asiático (China, sobretudo, segundo a figura 1). Daquele total, 68 envolviam o uso da hidroxicloroquina ou cloroquina, ou seja, cerca de 20% do total dos testes clínicos em curso para tratamento da Covid-19. A distribuição geográfica desses 68 testes segue quase a mesma tendência daquela observada para os estudos contra Covid-19 em geral, realizados predominantemente nos EUA, Europa Ocidental e Leste Asiático. Considerando o total de testes baseados em outros esquemas terapêuticos contra Covid-19, a China quase se equipara aos EUA (81 contra 91). Já no que diz respeito a testes com hidroxicloroquina ou cloroquina, especificamente, *a China aparece com apenas um estudo registrado*. Os demais três estudos, que somam os quatro da região do Leste Asiático são todos conduzidos pela Coreia do Sul. Chama a atenção essa diminuta participação naquela base, pois foi da China que partiu a primeira hipótese sobre a eficácia do uso da hidroxicloroquina/cloroquina no tratamento. Pode-se supor, atualmente, que essa pista investigativa parece estar sendo afastada naquele país (figura 2).

**Figura 1.** Total de ensaios clínicos, em curso, contra a Covid-19 (n=469) registrados em <clinicaltrials.gov>.



Fonte: elaboração própria, com base em clinicaltrials.gov, acessado em 13 abr. 2020.

**Figura 2.** Total de ensaios clínicos, em curso, contra a Covid-19 utilizando a hidroxicloroquina (n=68) registrados em <clinicaltrials.gov>



Fonte: elaboração própria, com base em Clinicaltrials.gov acessado em 13 abr. 2020.

Considerando-se agora o número de participantes, mais da metade desses estudos incluem menos de 500 pessoas. A maior parte dos testes (35%) tem duração prevista de menos de seis meses, seguido daqueles de seis meses a um ano de duração (26%), e entre um e dois anos (25%). Apenas 13% dos ensaios anunciam uma duração maior do que dois anos. A grande maioria dos estudos propostos tem desenho randomizado (90%). Menos da metade dos testes, contudo, se baseia em método duplo ou triplo cego, como comumente preconizado no desenvolvimento de novos medicamentos ou testes de novos esquemas terapêuticos. A fonte de financiamento foi declarada como “outra” na grande maioria dos estudos (85%). Apenas 12% dos estudos referiram receber financiamento da indústria, e 3% do governo dos EUA. Quanto aos indivíduos-previstos (voluntários) no universos dos estudos clínicos, a maioria (37%) são em pós exposição em estado grave (já com síndrome de angústia respiratória aguda [SARS] instalada); 32% em pré-exposição; e 12% já infectados mas com formas leves da doença (a fim de acompanhar a evolução ou não para hospitalização). A grande maioria dos estudos inclui participantes acima dos 18 anos (88%). Poucos estudos admitem como critério de inclusão indivíduos com idades a partir de cinco anos (3%), 12 (1%), 15 (1%) e 16 (3%) anos, e apenas dois estudos (3%) incluíram exclusivamente pessoas mais de 45 anos de idade.

**Tabela 1.** Caracterização dos estudos clínicos contra Covid-19 com cloroquina/hidroxicloroquina em curso

Características do estudo (N=68)	N	%
<b>Duração do estudo (meses)</b>		
Entre 1 e dois anos	17	25%
Entre 6 meses a 1 ano	18	26%
Mais de 2 anos	9	13%
Menos de 6 meses	24	35%
<b>Número de participantes</b>		
Entre 101 e 500	29	43%
Entre 501 e 1.000	6	9%
Maior ou igual a 1.001	24	35%
Menor ou igual a 100	9	13%

continua...

**Financiamento**

Indústria	8	12%
Governo dos EUA	2	3%
Outros	58	85%

**Design do estudo**

Intervenção/coorte	67	99%
Observacional/prospectivo/caso-controlado	1	1%

**Fase do estudo**

Fase 1	6	9%
Fase 2	19	28%
Fase 2 e Fase 3	6	9%
Fase 3	27	40%
Fase 4	8	12%
Não se aplica	1	1%

**Randomizado?**

Não	7	10%
Sim	61	90%

**Status do estudo**

		0%
Ainda não recrutando	39	57%
Ativo, recrutando	26	38%
Enviando convites	2	3%
Finalizado	1	1%

**Duplo (ou triplo) cego?**

Não	38	56%
Sim	30	44%

**Gravidade dos sintomas**

Grave	25	37%
Leve/moderado	12	18%
Leve/moderado (prevenção)	22	32%
Não informado	6	9%
Vários	3	4%

continua...

**Idade**

A partir de 5 anos	2	3%
A partir de 12 anos	1	1%
A partir de 15 anos	1	1%
A partir de 16 anos	2	3%
A partir de 18 anos	60	88%
A partir de 45 anos	2	3%

Fonte: elaboração própria, com base em <clinicaltrials.gov>, acessado em 13 abr. 2020.

Entre os 68 estudos com uso experimental de cloroquina/hidroxicloroquina citados, 65 estavam ativos, dois ainda estavam enviando convites a futuros voluntários a serem incluídos de modo a completarem a amostra desenhada, e apenas um havia sido concluído quando os dados foram consultados: o estudo registrado na <clinicaltrials.gov> com o nome "*Eficacy and Safety of Hydroxychloroquine for Treatment of Covid-19*", realizado em Xangai com 30 pacientes entre os dias 6 e 25 de fevereiro de 2020. O estudo mostrou a importância do uso da droga na redução da carga viral, mas sem trazer conclusões sobre possíveis impactos na mortalidade ou hospitalizações.

Outro caso que ganhou enorme evidência no debate público global foi o de ensaios e declarações do médico francês Didier Raoult. Apesar da ausência de evidências científicas mais robustas, resultados iniciais supostamente animadores divulgados sobretudo por ele (GAUTRET et al., 2020) influenciaram na adoção desse medicamento de forma experimental no tratamento da Covid-19 em diversos países. Didier Raoult alega que o isolamento social é uma solução medieval que deveria ser substituída, quando possível, por uma política de diagnóstico em massa (testagem) e tratamento com o protocolo (hidroxicloroquina + azitromicina), que o médico afirma ser eficaz tanto na prevenção pré-exposição, quanto evitando o agravamento do quadro clínico de pacientes recém-infectados. O médico francês tem sido criticado na comunidade científica por vieses: (i) na escolha de seus participantes/pacientes (que são geralmente saudáveis) e (ii) pela ausência de um grupo controle em seus experimentos. Ainda que Raoult se defenda alegando estar cumprindo seu juramento como médico, tratando pacientes, segundo um protocolo que ele observa ser eficaz, cabe perguntar: como essas pessoas são convertidas de



pacientes em participantes de pesquisa experimental? Não sabem? Se voluntariam? Concordam? Essa é a pergunta base de qualquer sistema de ética em pesquisa. Ele insiste e denuncia a “ditadura metodológica” imposta no desenvolvimento de novos medicamentos, que serviria aos interesses da indústria que buscaria soluções sempre mais lucrativas, e julgando ser antiético o uso de placebo em condição para a qual existiria um tratamento supostamente eficaz (DAMIEN COULOMB, 2020).

Fato é que o médico D. Raoult tem reunido milhares de seguidores na França e no mundo (apenas um grupo do Facebook reúne mais de 500 mil apoiadores) (FACEBOOK, 2020). Tem sido apelidado pela mídia como o “*gilet jaune*” da medicina, em referência aos manifestantes franceses que o apoiam massivamente pelas suas críticas à indústria farmacêutica (DARMON, 2020). Sua postura profética inspira teses complotistas e comportamentos irracionais, como a automedicação pela cloroquina/ hidroxicloroquina, que já vem sendo responsável por um aumento considerável no registro de reações adversas graves, resultando inclusive na morte de alguns pacientes. Na França, entre 27 de março e 9 de abril deste ano, mais de 54 casos de problemas cardíacos, sendo quatro mortais foram notificados (CABUT, 2020).

O uso experimental das duas drogas permanece em interrogação em diferentes sistemas de saúde dos países, registrando-se muitos casos de interrupção do uso ou de testes, como por exemplo na Suécia (CARTA CAPITAL, 2020), como divulgado também pela mídia.

No Brasil, posteriormente à consulta citada em 13 abr. 2020 à base <clinicaltrials.gov> na seção de metodologia acima, tomou-se conhecimento, também pela mídia, de que um estudo em Manaus utilizando cloroquina (e computado nos dados dos autores deste artigo) precisou ser interrompido pela elevada incidência de efeitos colaterais, levando à morte de 11 participantes. A informação divulgada certamente trará muita controvérsia. Efetivamente, o “tema cloroquina” vem gerando debate acirrado no meio científico e, além disso, foi capturado por políticos, como Trump e Bolsonaro, que se associaram a defensores do uso dessa droga para supostamente minimizar a gravidade da epidemia, apoiando-se simultaneamente em argumentos puramente econômicos.

Na linha das teses complotistas, uma das alegações para a defesa ferrenha de Trump ao uso desse medicamento foi o fato de ele ser acionista minoritário da empresa Sanofi, uma de suas grandes produtoras mundiais (UOL NOTÍCIAS, 2020). Apesar das críticas à Big Farma serem, em geral, verdadeiras e pertinentes,

é necessário prudência nesse momento. Mesmo médicos ligados à indústria vêm alegando que em situação de pandemia, medicamentos caros não teriam seus direitos de propriedade intelectual (patentes) respeitados, uma informação a ser verificada, mas que soa plausível. Além disso, a empresa Sanofi já anunciou que iria doar mais de 100 milhões de doses da cloroquina a mais de 50 países (L'EXPRESS, 2020).

Certo é que a consequência direta do anúncio da existência de uma suposta “cura” ou controle da Covid-19 seria o afrouxamento das medidas de isolamento social, a favor de um isolamento dito vertical; ou seja, isolamento apenas de indivíduos em risco. Com a exceção da Coreia do Sul, que lançou mão, de forma imediata, de uma política massiva de testagem (SCIENCES ET AVENIR, 2020), os países que vêm adotando estratégias de isolamento vertical não vêm obtendo sucesso no controle da epidemia, como demonstra, entre outros, a pneumologista da Fiocruz M. Dalcolmo (AFIUNE, 2020). Assim, na ausência de evidências científicas, a única estratégia eficaz recomendada pela OMS até o momento é a quarentena ou isolamento horizontal (de toda a população) como forma de evitar casos novos pelo contágio. E a testagem e triagem de casos suspeitos por outros métodos clínico e exames complementares de imagens. A testagem em massa de uma população como a brasileira, com mais de 200 milhões de habitantes, é irrealizável no curto prazo, tendo em vista a escassez mundial de reagentes para testes, equipamentos para processamento de amostras e a própria capacidade de resposta de um sistema de saúde (SUS), inadequadamente financiado (fato agravado nos últimos três anos). O mesmo tipo de dificuldade se apresenta considerando o tratamento com esses dois medicamentos, sua produção e distribuição a toda a população, com as garantias de seu uso adequado e o monitoramento dos efeitos tóxicos ligados a estreita margem terapêutica.

## **Uso e produção local da cloroquina / hidroxicloroquina no Brasil**

No Brasil, a cloroquina é usada clinicamente desde 1944. Sua introdução foi majoritariamente associada ao tratamento da malária. Mas conheceu outros usos, como em abscesso hepático amebiano devido a *Entamoeba histolytica* e, posteriormente, devido à identificação de efeitos imunomoduladores das duas moléculas, ambas vieram a ser ministradas em pacientes com doenças reumáticas como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil e síndrome de Sjogren, mas não como medicamento de primeira escolha. As drogas apresentam

também atividade anti-inflamatória, o que poderia justificar um uso inespecífico (SUÁREZ-MUTIS; MARTÍNEZ-ESPINOSA; OSORIO-DE-CASTRO, 2020).

Encontra-se, no mercado, cloroquina em diferentes apresentações: como difosfato de cloroquina - em comprimidos de 250mg (equivalente a 150 mg de cloroquina base) ou de 83,2 mg (equivalente a 50 mg cloroquina base) para uso por via oral. Já o cloridrato de cloroquina apresenta-se como solução injetável de 50 mg/l (SUÁREZ-MUTIS; MARTÍNEZ-ESPINOSA; OSORIO-DE-CASTRO, 2020). E a hidroxicloroquina é comercializada na forma de sulfato e apresentação em comprimidos. Hoje no site da Anvisa, órgão governamental federal que autoriza a entrada de medicamentos e produtos de saúde no mercado, foram encontrados 10 medicamentos com registro sanitário ativo, à base de cloroquina e hidroxicloroquina: cinco deles contêm o sulfato de hidroxicloroquina, e outros cinco o difosfato de cloroquina. Sua produção é quase toda nacional, sendo proveniente de sete laboratórios farmacêuticos: dois deles público e oficiais (Farmanguinhos e Laboratório Químico-Farmacêutico do Exército), quatro de produtores nacionais de genéricos (Apsen, Germed, EMS, Cristalia), e apenas um multinacional com sede e produção local (Sanofi/Medley), conforme a tabela 2.

**Tabela 2.** Medicamentos à base de cloroquina/hidroxicloroquina registrados no Brasil

Nome do Produto	Princípio Ativo	Registro	Nome da Empresa Detentora do Registro – CNPJ	Situação do registro	Vencimento
Plaquinol	Sulfato de hidroxicloroquina	183260379	Sanofi Medley Farmacêutica LDTA.	Válido	01/2026
Reuquinol	Sulfato de hidroxicloroquina	101180162	Apsen Farmaceutica S/A	Válido	08/2027
Papilup	Sulfato de hidroxicloroquina	105830960	Germed Farmaceutica LDTA	Válido	09/2029
Sulfato de hidroxicloroquina	Sulfato de hidroxicloroquina	102351269	Ems S/A	Válido	08/2028
Sulfato de hidroxicloroquina	Sulfato de hidroxicloroquina	183260297	Sanofi Medley Farmacêutica LDTA.	Válido	12/2028
LQFEX – cloroquina	Difosfato de cloroquina	112080031	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército	Válido	01/2025

continua...

Nome do Produto	Princípio Ativo	Registro	Nome da Empresa Detentora do Registro – CNPJ	Situação do registro	Vencimento
Quinacris	Difosfato de cloroquina	102980110	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LDTA.	Válido	06/2029
Cloroquina difosfato	Difosfato de cloroquina	110630094	Fundação Oswaldo Cruz	Válido	11/2027
LQFEX – cloroquina	Difosfato de cloroquina	112080031	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército.	Válido	01/2025
Quinacris	Difosfato de cloroquina	102980110	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LDTA.	Válido	06/2029

Fonte: ANVISA (2020).

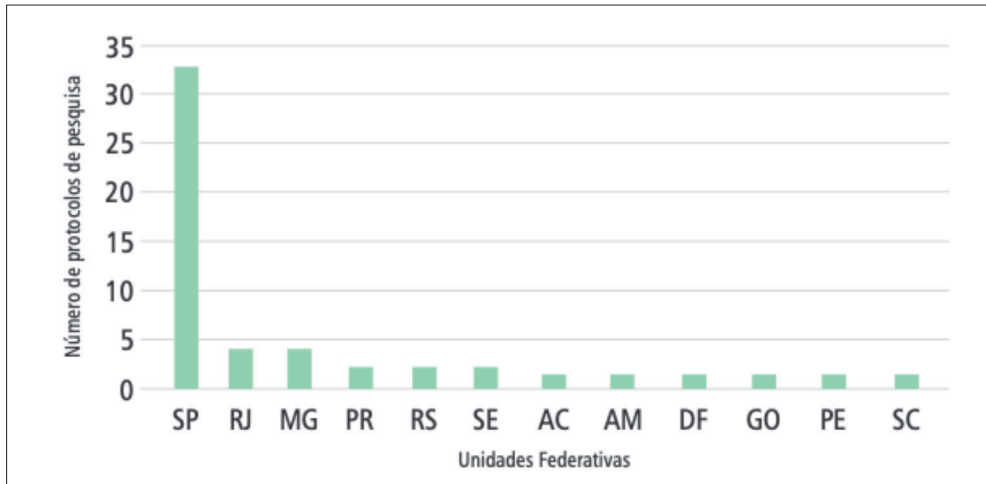
## Cloroquina/hidroxicloroquina contra Covid-19 no Brasil

Apesar das frágeis evidências científicas sobre a eficácia da cloroquina/hidroxicloroquina no combate à infecção humana pelo novo coronavírus (2019-nCoV) conforme visto acima, inúmeras informações passaram a circular amplamente nas mídias sociais atribuindo aos referidos medicamentos tais propriedades. As esperanças suscitadas por esse movimento levaram inúmeras pessoas a correrem às farmácias em busca de uma suposta cura ou prevenção da Covid-19, ao ponto de gerar um desabastecimento dessas drogas no mercado, o que prejudicou pacientes que, de fato, necessitavam desses medicamentos para tratamento de outras doenças crônicas, como lúpus ou artrite reumatoide. Em face do ocorrido, em 20 mar. 2020 a Anvisa publicou a resolução nº 351 (ANVISA, 2020a), que passou a incluir a cloroquina e a hidroxicloroquina, até então vendidas livremente nas farmácias, na lista C1 (lista das outras substâncias sujeitas a controle especial e de uso exclusivamente hospitalar). Apenas três dias depois, a ANVISA publicou uma nova resolução, de nº 354, que estabelecia duas modificações na anterior, sinalizando facilitação da produção e consumo dessas substâncias no Sistema Único de Saúde (ANVISA, 2020b).

Quanto aos estudos clínicos conduzidos no Brasil, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), em seu Boletim do dia 7 abr. 2020, emitiu parecer de aprovação ética para 53 protocolos de pesquisas científicas relacionadas à Covid-19. A maior parte das instituições do estado de São Paulo (33).<sup>1</sup> Desse total,

10 administram cloroquina ou hidroxicloroquina aos pacientes (8 em pacientes internados com formas graves e 2 sem indicação de hospitalização) (figura 3).

**Figura 3.** Protocolos de pesquisa aprovados pela CONEP relacionados à Covid-19 em relação às unidades federativas, Brasil, 2020



Fonte: Plataforma Brasil, 2020 (CONEP, 2020)

Como comentado, um desses estudos, realizado em Manaus, chegou a ser interrompido após o óbito de 11 indivíduos. Os 81 participantes elegíveis foram divididos em dois grupos. O primeiro recebeu alta dose oral da substância por sonda nasogástrica (600mg duas vezes ao dia, por dez dias) e o outro, uma dose mais baixa (450 mg por cinco dias, duas vezes ao dia apenas no primeiro dia). A mortalidade foi elevada nos dois grupos, mas ligeiramente superior naquele que recebeu doses mais elevadas (17% contra 13,5%) (COLLUCCI, 2020). Após a divulgação desses resultados preliminares, o pesquisador Marcus Lacerda, médico infectologista da Fundação de Medicina Tropical e pesquisador da Fiocruz-AM que conduziu o estudo, sofreu ameaças de morte. Ele e outros pesquisadores foram chamados de irresponsáveis e acusados de terem usado "cobaias humanas" na pesquisa. A Secretaria de Segurança-Pública do Amazonas (SSP-AM) e a Polícia Civil investigam as ameaças (NUNES, 2020). É preciso ressaltar que o estudo foi conduzido com um protocolo dentro dos limites considerados seguros. A dose administrada era inferior aos 25 mg/kg preconizados e estão dentro da margem terapêutica, e o período em

que o medicamento foi administrado foi inferior aos 20 dias (SUÁREZ-MUTIS; MARTÍNEZ-ESPINOSA; OSORIO-DE-CASTRO, 2020).

Os resultados preliminares do estudo apontam simplesmente que a cloroquina não tem sido eficaz contra as formas graves da Covid-19 complicadas por pneumonia, como foi também observado no estudo chinês mencionado e cujos resultados preliminares foram publicados recentemente (FRELLICK, 2020), indicando elevada toxicidade dos dois medicamentos, com efeitos adversos em diversos órgãos e tecidos, e sem benefício evidente.

### **Novos estudos clínicos multicêntricos apoiados por institutos de pesquisa pública e filantrópicos**

Cabe apresentar, finalmente, dois estudos clínicos de envergadura maior sobre abordagens terapêuticas da Covid 19 (e que incluem em um de seus “braços”, as duas moléculas). O primeiro é o estudo denominado como *Discovery*, coordenado pelo Instituto Nacional Francês de Saúde e Pesquisa Médica (INSERM), como parte do programa europeu REACTing (INSERM, 2020). Em complemento, o segundo ensaio foi denominado *Solidarity* da OMS (sendo o Brasil um dos centros de teste, ver a seguir). Ambos testam substâncias que provaram sua eficácia em epidemias anteriores.

O *Discovery* foi desenhado para ser realizado em aproximadamente três mil pacientes na França (pelo menos 800 pacientes), Bélgica, Holanda, Luxemburgo, Reino Unido, Alemanha e Espanha. Entretanto, até 20 de abril, apenas 620 pacientes haviam sido incluídos no estudo, na França, de uma meta de 800. Apesar de os participantes serem incluídos aleatoriamente em cinco grupos, o estudo não é duplo-cego. Um grupo de referência (i) receberá apenas cuidados padrão, sem tratamento antiviral. Cada um dos outros quatro grupos receberá, além dos cuidados padrão, (ii) Remdesivir®, antiviral injetável utilizado em pesquisas clínicas contra o ebola; (iii) a associação de antirretrovirais contra o HIV/ Aids Lopinavir/Ritonavir (registrado sob a marca Kaletra®); (iii) os antirretrovirais Lopinavir/Ritonavir e mais o Interferon beta, uma molécula produzida naturalmente pelo sistema imunológico; (iv) a hidroxicloroquina.

Por duas semanas, o ensaio teve de ser suspenso porque o Remdesivir® (medicamento inovador registrado pela firma estadunidense Gilead) não estava mais disponível. Outra dificuldade enfrentada pelo *Discovery* no recrutamento de pacientes participantes se deve ao fervor público ou “vontade” de adesão ao braço

hidroxicloroquina, em detrimento de outros esquemas (já que, como dito, a proposta de repartição de pessoas no braços do ensaio seja aleatória o estudo não é cego e o participante saberá em que esquema terapêutico estará alocado).

No mesmo sentido de um esforço global a OMS lançou, em 20 mar. 2020, o ensaio clínico mundial *Solidarity*, iniciativa pioneira nessa pandemia, com o objetivo de realizar testes com quatro esquemas terapêuticos, quatro braços, de medicamentos potencialmente promissores no tratamento contra o novo coronavírus. Como o desenvolvimento de novos medicamentos “do zero” poderia levar anos, entre fases de pesquisa, testes *in vitro*, testes pré-clínicos e clínicos, a OMS também escolheu, como no estudo europeu *Discovery*, testar medicamentos já aprovados, ou que tiveram um bom desempenho em estudos com animais ou contra outros dois tipos de coronavírus em epidemias recentes, como SARS e MERS.

Além dos antimaláricos cloroquina e a hidroxicloroquina, serão testados antivirais (Remdesivir®), antirretrovirais (Lopinavir, Ritonavir), e o Interferon-beta, uma molécula envolvida na regulação da inflamação corporal que, em testes anteriores, demonstrou efeito em macacos da espécie sagui infectados por MERS. O estudo da OMS foi projetado para ser o mais simples possível para que até os hospitais mais sobrecarregados pela pandemia pudessem participar.

No Brasil, a Fiocruz é a instituição coordenadora desse estudo, que está sendo implementado em 18 hospitais de 12 estados federativos, com o apoio do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) do Ministério da Saúde. A investigadora principal do estudo é a dra. Valdiléa Veloso, diretora do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), da Fiocruz. Espera-se testar quatro esquemas de tratamentos em cerca de 1.200 pacientes que, em última instância, empregam as mesmas drogas do *Discovery*: cloroquina/ hidroxicloroquina; Remdesivir®; Lopinavir + Ritonavir; e Lopinavir com Ritonavir mais Interferon beta (FIOCRUZ, 2020; GRANCHI, 2020). Como patrocinadora do estudo, a OMS será a fornecedora das drogas.

## Discussão e considerações finais à espera de conclusões

Falar das moléculas hidroxicloroquina e cloroquina na luta contra a Covid-19 quase obriga a uma referência histórica, pois se vê a presença repetida de elementos análogos ao controle da malária durante a Segunda Guerra Mundial: suficiência e autossuficiência no suprimento de insumos, transporte de mercadorias, grandes

volumes de produção, deslocamentos geopolíticos e boicotes comerciais, que não poderão ser detalhados aqui. Cabe lembrar apenas que, de fato, durante a Segunda Guerra, grandes volumes de antimaláricos se fizeram necessários, pela primeira vez na história das doenças infecciosas, tendo a logística de combate à malária se tornado um elemento central no esforço de guerra, pois a doença devastava os soldados.

Naquela época, ainda não tinha havido o desenvolvimento dos compostos sintéticos – cloroquina e hidroxicloroquina – a alternativa era o uso de alcaloides presentes em cascas de árvores nativas no Brasil e na América do Sul, eficazes contra a malária, como já identificados e descritos por jesuítas no século XVIII. A mesma árvore era nativa na Ilha de Java, na Indonésia. E foi sua exploração em Java que supriu 90% da demanda mundial de quinino (produto natural contra a malária), na década de 1930 e 1940. Com a invasão da ilha pelos japoneses, esse suprimento tornou-se escasso, levando-se a busca pelo desenvolvimento de alternativas sintéticas ao extrato. A partir de 1943, quatro milhões de soldados aliados (EUA, Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia) já haviam usado a quinacrina, um análogo da cloroquina, por anos seguidos, e inúmeros efeitos colaterais foram conhecidos e relatados (BOLZANI; BOLZANI, 2020; CDC, 2018; WALLACE, 1996).

A cloroquina só entrou na prática clínica em 1947, finda a guerra, como medicamento antimalárico (CDC, 2018; WALLACE, 1996). Devido à estreita faixa entre toxicidade e eficácia da molécula e ao rápido desenvolvimento de resistência pelos vetores da doença à cloroquina, em 1973 a própria OMS mudou sua estratégia de combate à malária, estimulando medidas preventivas como mosquiteiros com inseticidas e desestimulando o uso da cloroquina e mesmo da hidroxicloquina (três vezes menos tóxica), em favor do desenvolvimento de novos medicamentos. A partir daí, iniciam-se estudos de combinações de drogas à base de artemisinina e seus derivados (KEROUEDAN, 2010), sobretudo dentro da vaga do desenvolvimento de compostos contra doenças negligenciada, até os dias atuais. O Brasil produziu uma dessas associações (artesanato de mefloquina, ASMQ) dentro do modelo de parceria público-privada entre instituições públicas e instituições sem fins lucrativos, que a partir dos anos 1980 proliferaram no esforço de combate às doenças negligenciadas.

A pandemia de Covid 19 vem suscitando também desafios clínicos e grandes questões sociais. A Covid 19 é uma síndrome sistêmica, com ataque a diferentes órgãos e requerendo uma resposta médica complexa. Uma questão crítica é a SARS, que se manifesta como uma pneumonia viral. A fibrose pulmonar que se segue tem-



se mostrado de difícil reversão, exigindo o uso de ventiladores mecânicos por longos períodos (DU et al., 2020), o que acentua a penúria relativa dos instrumentos de combate à doença. Por não existirem evidências científicas de medicação eficaz e específica, o quadro se torna devastador.

Como se procurou aqui mostrar, os resultados preliminares com uso da hidroxicloroquina e cloroquina têm sido desanimadores. O uso de plasma de pacientes recuperados de Covid-19 se apresenta como estratégia promissora, mas também sendo ainda testada para esses pacientes (BRASIL, 2020). Testes clínicos multicêntricos como os citados – *Discovery* e *Solidarity* –, que mal se iniciam, recorrendo a antivirais e antirretrovirais constituem promissoras estratégias de tratamento de controle da Covid-19, mas ainda à espera de resultados mais robustos para que possam entrar em um regime não experimental de uso clínico.

Enquanto os ensaios clínicos não estão concluídos, mesmo que em regime *fast track*, só restam estratégias preventivas para evitar a propagação pelo contágio. Os desafios sociais colocados pelas estratégias de prevenção ainda devem ser adotados por toda a população, já que soluções tecnológicas como uma nova vacina não são esperadas para menos de dois anos. Restam o distanciamento social, quarentena de infectados e a higiene das mãos e proteção do rosto (mucosas), pelo uso de máscaras, como os meios mais eficazes de prevenção individual, para diminuição do contágio.

No caso do Brasil, conhece-se bem as péssimas condições de vida, habitação e saneamento da grande massa de pessoas de baixa renda, vivendo em grandes aglomerações metropolitanas. Uma minoria pode trabalhar em casa ou mesmo não trabalhar, enquanto se encontrar confinada. Entretanto, grande parte da população se arrisca para garantir sua sobrevivência, expondo-se inevitavelmente ao vírus. Isso sem mencionar os profissionais de saúde que atuam na linha de frente, sem dúvida os mais expostos à elevada carga viral de SARS-Cov-2, pegos de surpresa num sistema público de saúde deteriorado e subfinanciado. Ademais, o que dizer de iniciativas científicas que exigem investimento financeiro, de tempo, para o trabalho de produção do conhecimento e tecnologia, e que vem sendo negligenciado neste país nos últimos três a quatro anos.

No mundo social, foi a dupla cloroquina/hidroxicloroquina que alcançou o estatuto híbrido de medicamento e objeto milagroso de cura. A forte manipulação midiática por parte de líderes políticos máximos, como os presidentes do Brasil e dos EUA (entre os de outros países que logo recuaram nesse tipo de ação) em torno

dessas drogas acentuou essa construção. O fato de ser antiga, conhecida e barata emergiu como solução pronta a ser divulgada por autoridades públicas irresponsáveis. Continua-se, no Brasil, à espera também de uma política de testagem, fundamental e que deve ser tecnicamente bem orientada quando de sua implementação. Ainda que a cloroquina ou a hidroxicloroquina (alternativa três vezes menos tóxica que a primeira) se mostrassem relativamente eficazes como estratégia de prevenção em pouquíssimos testes em curso, seus inúmeros efeitos colaterais e contraindicações as excluem como alternativa preventiva.

Quanto ao uso experimental, não controlado, dessas duas drogas contra a Covid-19, o único fato que se pode constatar nesse momento é que a euforia em torno desses dois medicamentos e sua promoção não são baseadas em evidências científicas estabelecidas e tem suscitado exageros e comportamentos irracionais. Chama-se a atenção, sobretudo, para a automedicação e a exaltação da automedicação induzida pela “indicação médica” de políticos profissionais que sequer são da área de saúde, como se aqueles fossem medicamentos de escolha ou de primeira linha contra a Covid 19. Tais comportamentos e discursos de certos governantes acabam mais por confundir a população de seus países e por prejudicar o combate ao vírus.

Esperar-se-ia desses atores muito mais cautela e responsabilidade; que contribuíssem, concretamente, para a construção de respostas cientificamente embasadas, racionais e eficazes ao controle da pandemia, disponibilizando recursos materiais necessários não só ao combate à pandemia, mas às necessidades vitais dos que estão em casa, sem atividade de trabalho que lhes assegure meios de sobrevivência, financiando estudos científicos nas áreas médica, biomédicas, humanas e sociais, e acentuando comportamentos de solidariedade, respeito e complementaridade de discursos em nível global. O primeiro pressuposto do exercício poder político de Estado em uma democracia é garantir a segurança e a vida de sua população.<sup>2</sup>

## Referências

AFIUNE, G. Isolamento vertical foi ineficaz em outros países, diz médica da Fiocruz. *Revista Exame*, 27 mar. 2020.

BOLZANI, M. S.; BOLZANI, V. S. *Do Peru a Java: a trajetória da quinina ao longo dos séculos*. Disponível em: <[https://i-flora.iq.ufrj.br/hist\\_interessantes/quinina.pdf](https://i-flora.iq.ufrj.br/hist_interessantes/quinina.pdf)>. Acesso em: 25 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Ministério da Saúde monitora pesquisas sobre uso do plasma no tratamento de coronavírus*. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46724-uso-de-plasma-sanguineo-pode-resguardar-leitos-durante-pandemia>>. Acesso em: 21 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Portal da ANVISA*. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 21 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 351*, de 20 mar. 2020. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/416313>>. Acesso em: 18 abr. 2020a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 354*, de 23 mar. 2020. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/416313>>. Acesso em: 18 abr. 2020b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. *Relatório semanal 05 - edição especial coronavírus (COVID-19)*. Brasília (DF): CONEP/CNS/MS, 2020.

CABUT, S. Coronavirus : les effets indésirables graves s'accumulent sur l'hydroxychloroquine. *Le Monde*, 9 abr. 2020.

CARTA CAPITAL. Efeitos colaterais levam hospitais da Suécia a interromper uso da cloroquina. *Carta Capital*, 10 abr. 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *The History of Malaria, an Ancient Disease*. Global Health, Division of Parasitic Diseases and Malaria ed. [s.l: s.n.].

COLLUCCI, C. Estudo feito em Manaus aponta que alta dose de cloroquina está associada a mais mortes. **Valor Econômico**, 11 abr. 2020.

DAMIEN COULOMB. Covid-19 : les travaux du Pr Raoult sur l'association hydroxychloroquine + azithromycine seraient-ils hors-la-loi? *Le Quotidien du médecin*, 10 abr. 2020.

DARMON, M. Didier Raoult, le gilet jaune de la médecine. *Europe 1*, 27 mar. 2020.

DU, R.-H. et al. Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by. *The European respiratory journal*, 8 abr. 2020.

FACEBOOK. *Grupo de discussão público : Didier Raoult Vs Coronavirus*. Disponível em: <<https://www.facebook.com/groups/191733505455800/>>. Acesso em: 20 abr. 2020.

FRELLICK, M. *No Hydroxychloroquine Benefit in Randomized COVID-19 Trial*. Disponível em: <<http://www.medscape.com/viewarticle/928798>>. Acesso em: 18 abr. 2020.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. *Fiocruz lidera no Brasil ensaio clínico "Solidarity" (Solidariedade) da OMS*. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-lidera-no-brasil-ensaio-clinico-solidarity-solidariedade-da-oms>>. Acesso em: 21 abr. 2020.

GAUTRET, P. 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*, p. 105949, mar. 2020.

GRANCHI, G. Covid-19: Fiocruz testará diferentes tratamentos em 12 estados brasileiros. *Uol notícias - Saúde*, 2020.

INSERM. *Lancement d'un essai clinique européen contre le Covid-19*. Disponível em: <<https://presse.inserm.fr/lancement-dun-essai-clinique-europeen-contre-le-covid-19/38737/>>. Acesso em: 28 abr. 2020.

KEROUEDAN, D. (Ed.). Paludisme: progrès mitigés et nouveaux espoirs. In: \_\_\_\_\_. *Santé internationale: les enjeux de santé au sud*. Paris: Sciences Po les presses, 2010.

L'EXPRESS. Sanofi va faire don de 100 millions de doses d'hydroxychloroquine à cinquante pays. *Actualités L'Express.fr*, 10 abr. 2020.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. *ClinicalTrials.gov*. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/>>. Acesso em: 20 abr. 2020.

NUNES, M. Cientistas são ameaçados de morte; Fiocruz considera ataques inaceitáveis. *Correio Braziliense*, 17 abr. 2020.

SCIENCES ET AVENIR AVEC AFP. Covid-19 : Séoul, l'élève modèle dans la lutte contre le coronavirus? *Sciences et Avenir*, 11 mar. 2020.

SUÁREZ-MUTIS, M. C.; MARTÍNEZ-ESPINOSA, F. E.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. *Nota técnica: orientações sobre o uso da Cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2*. Instituto Oswaldo Cruz (IOC). Fundação Oswaldo Cruz, 2020.

UOL NOTÍCIAS. Defensor da cloroquina, Trump tem participação em fabricante do medicamento. *Uol São Paulo*, 7 abr. 2020.

WALLACE, D. J. The history of antimalarials. *Lupus*, v. 5 Suppl 1, p. S2-3, jun. 1996.

## Notas

<sup>1</sup> Pode-se supor que hoje, vinte dias mais tarde, o número de estudos possa ter dobrado.

<sup>2</sup> M. C. D. V. Corrêa contribuiu com o desenho do artigo, abordagem metodológica, consolidação das contribuições gerais e redação final. L. Vilarinho contribuiu com o desenho do artigo, abordagem metodológica, revisão da literatura e redação. W. B. G. Barroso contribuiu com a revisão do texto e redação.

## *Abstract*

### *Controversies about the experimental use of chloroquine / hydroxychloroquine against Covid-19: “no magic bullet”*

The article presents an overview of clinical tests conducted in 2020, which aim to produce evidence on the efficacy of two drugs used experimentally against Covid-19 - hydroxychloroquine and chloroquine -, since the effectiveness of their use, whether in the treatment of seriously ill, infected with no significant clinical condition, or even as a preventive agent. Secondary data were used - clinical test databases, media material and specialized literature. Considering the urgency of treatments to contain the pandemic, the experimental use generated controversies initially in the scientific environment, but which ended up being strongly captured politically. Leaders like Trump and Bolsonaro, in ill-founded speeches, have declared themselves highly favorable to the use of these drugs, generating a minimization of the severity of the epidemic and, simultaneously, neglecting the need for significant increase in public spending on health. In view of the fragile scientific evidence produced, the social euphoria surrounding these drugs and their promotion led to exaggerations and irrational behaviors, such as self-medication. It would be expected from governments and managers of democratic nations, much more caution and responsibility, to contribute to the construction of scientifically based, rational and effective responses to the control of the pandemic, protecting the health of their populations, an assumption of state power.

► **Keywords:** chloroquine / hydroxychloroquine; Covid-19; controversies; clinical tests.

