



UMA PROPOSTA DE PROFILAXIA CONTRA A COVID-19 PARA TRABALHADORES DA SAÚDE

**Sabas Carlos Vieira
Marina Bucar Barjud
Danilo Rafael Fontinele
Tatyanne Silva Rodrigues**

UMA PROPOSTA DE PROFILAXIA CONTRA A COVID-19 PARA TRABALHADORES DA SAÚDE

Sabas Carlos Vieira

Marina Bucar Barjud

Danilo Rafael Fontinele

Tatyanne Silva Rodrigues



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

Reitor: José Arimatéia Dantas Lopes

Vice-Reitora: Nadir do Nascimento Nogueira

Superintendente de Comunicação Social: Jacqueline Lima Dourado

Editor

Ricardo Alaggio Ribeiro

EDUFPI - Conselho Editorial

Ricardo Alaggio Ribeiro (presidente)

Acácio Salvador Veras e Silva

Antonio Fonseca dos Santos Neto

Wilson Seraine da Silva Filho

Gustavo Fortes Said

Nelson Nery Costa

Viriato Campelo



Equipe Técnica

Capa: Danilo Rafael Fontinele

Diagramação: Daguia Castro

P965 Uma proposta de profilaxia contra a COVID-19 para trabalhadores da saúde / Sabas Carlos Vieira ... [et al.]. – Teresina : EDUFPI, 2020. 26 p.

ISBN 978-65-86171-62-4

1. COVID 19. 2. Hidroxicloroquina. 3. SARS-CoV-2.
I. Vieira, Sabas Carlos.

CDD 614

AUTORES



Sabas Carlos Vieira

Doutor e Mestre pela Unicamp. Mastologista, Ginecologista, Cirurgião Oncológico, Cirurgião Geral. Ex-professor do curso de Medicina da UFPI (1998-2019). Residência em cirurgia geral pela UFPI. Residência em Cirurgia Oncológica pelo AC Camargo Cancer Center- SP. Pós-graduado em Oncoplastia Mamária pela Santa Casa de Belo Horizonte-MG. Titular da Sociedade Brasileira de Mastologia, Cancerologia, Cirurgia Oncológica e Febrasgo. Pós graduando em Predisposição Hereditária ao Câncer pelo Hospital Israelita Albert Einstein SP. Cirurgião Oncológico e Mastologista da Clínica Oncocenter (Teresina-PI).



Marina Bucar Bajurd

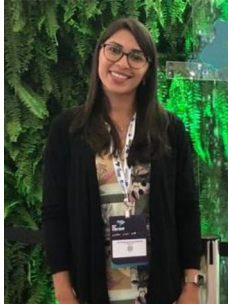
Formada em Medicina e Cirurgia pela “Universidade Federal do Piauí” (2006). Residência em Medicina Interna: Hospital Clínico Universitario (H.C.U.) Lozano Blesa. (Zaragoza, maio de 2014). Mestrado pela Universidade de Za-

ragoza: “Mestrado em iniciação à pesquisa em Medicina”. (2009-2011). Doutorado pela Universidade de Zaragoza. Defesa de tese realizada em 9 de fevereiro de 2016. Classificação: Excelente “Cum Laude”. Especialista em Gestão Clínica. Universidade Nacional de Educação à Distância. (2015-2016). Especialista em Estatística Aplicada às Ciências da Saúde. Universidade Nacional de Educação a Distância em colaboração com a Escola Nacional de Saúde. (2015-2016). Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade San Pablo - CEU. Madrid. Coordenadora do Núcleo de Iniciação Científica da Faculdade de Floriano – FAESF. Atualmente trabalha como internista no Hospital HM Puerta del Sur em Madrid- Espanha.



Danilo Rafael da Silva Fontinele

Acadêmico de Medicina da Universidade Estadual do Piauí - UESPI. Bolsista de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq. Presidente da Liga Acadêmica de Oncologia do Piauí.



Tatyane Silva Rodrigues

Enfermeira pelo Centro Universitário Uninovafapi, Mestre e Doutoranda em Enfermagem pela Universidade Federal do Piauí – UFPI. Especialista em Saúde da Família.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. MORTE DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE.....	9
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
4. ESTUDOS CLÍNICOS ABERTOS.....	20
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25

INTRODUÇÃO

No dia 11 de março de 2020 a Organização Mundial de Saúde declarou a condição de pandemia para a COVID-19,¹ doença que foi relatada inicialmente na China em dezembro de 2019² e que rapidamente se espalhou para todo o mundo.

No mundo, até o dia 14 de julho de 2020, haviam 13.150.645 casos confirmados e 574.464 óbitos.³ No Brasil, até o dia 15 de julho de 2020, haviam 1.966.748 casos confirmados e 75.366 óbitos, sendo 39.924 novos casos e 1.233 novos óbitos por COVID-19 nas últimas 24 horas.⁴

O agente etiológico da COVID-19 é um coronavírus, que foi denominado SARS-CoV-2 e que apresenta alta taxa de transmissibilidade através de secreções respiratórias (gotículas e aerossóis). Os profissionais de saúde que atendem estes pacientes apresentam sério risco de contrair a doença sobretudo com alta carga viral o que pode determinar um prognóstico pior para estes profissionais, sobretudo em estruturas de saúde com pouca disponibilidade de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs), já que há um desabastecimento mundial destes suprimentos. O Ministério da Saúde do Brasil recomendou inclusive o uso de máscaras caseiras para a população, pois não existe disponibilidade das mesmas no mercado brasileiro e internacional.

Agrava ainda mais a situação, a ausência de testes para detectar a COVID-19 nos profissionais de saúde, para que estes possam ser afastados rapidamente do atendimento aos pacientes, diminuindo a cadeia de transmissibilidade.

MORTE DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Até o dia 15 de julho de 2020 na base de dados Pubmed, haviam 115 artigos disponíveis ao realizar uma pesquisa com os seguintes descritores controlados e não controlados: COVID-19, *health workers e death* associados com o descritor

bolereano AND. Desses artigos apenas cinco abordavam diretamente as mortes de profissionais de saúde associada a COVID-19. A seguir serão abordados esses estudos.

No passado, o surto de 2003 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) transmitiu o vírus aos profissionais de saúde e foi responsável por um quinto de todos os casos infectados em todo o mundo. Atualmente, pouco se sabe sobre a taxa de transmissão ocupacional para os profissionais de saúde. Quando no mundo já haviam mais de 2 milhões de casos de COVID-19, pesquisas preliminares de fontes de mídia mostravam cerca de 486 óbitos de profissionais da saúde, com idade média desses profissionais de 59 anos, equivalente a um número estimado de mortes de 0,36% dos profissionais de saúde em relação a todas as mortes registradas pelo COVID-19 no mundo. Devido aos dados limitados e à possível subnotificação, a verdadeira escala de mortes entre os profissionais de saúde permanece desconhecida.⁵

Nos Estados Unidos, entre 12 de fevereiro e 9 de abril, foram identificados 9.282 casos de COVID-19 em profissionais de saúde. A idade mediana desses profissionais foi de 42 anos, 73% eram do sexo feminino e 38% relataram pelo menos uma condição de saúde subjacente. Cerca de 780 profissionais relataram contato com um paciente COVID-19 apenas em ambientes de saúde. Quanto aos sintomas, cerca de 92% relataram ter pelo menos um sintoma entre febre, tosse ou falta de ar, os 8% restantes não relataram nenhum desses sintomas. A maioria dos profissionais de saúde com COVID-19 (90%) não foram hospitalizados. Constatou-se 27 óbitos, em todas as faixas etárias, com maior frequência em pacientes com idade ≥ 65 anos.⁶

A China informou que, em 24 de fevereiro de 2020, um total de 3387 dos 77.262 pacientes com COVID-19 (4,4%) na China eram profissionais de saúde ou trabalhavam em instalações médicas. Em 3 de abril, um total de 23 dos profissionais de saúde entre essas 3387 pessoas haviam morrido da CO-

VID-19. A idade média dos profissionais de saúde que morreram foi de 55 anos (variação de 29 a 72), 17 eram homens e 6 eram mulheres. Onze dessas pessoas haviam sido recontra-tadas após a aposentadoria e sabia-se que pelo menos cinco tinham uma condição crônica, como hipertensão, fibrilação atrial ou síndrome pós-pólio. Treze eram médicos que pres-tavam atendimento direto ao paciente e 8 eram cirurgiões (incluindo 3 cirurgiões oftalmológicos), 1 era técnico em eletrocardiografia e uma era enfermeira. A mediana do pe-ríodo entre o início dos sintomas e a internação nos 19 pro-fissionais de saúde para os quais esses dados estavam dispo-níveis foi de 6 dias. O período mediano desde a internação até a morte em todos os 23 profissionais de saúde foi de 19 dias. Em 16 dos profissionais de saúde, a Síndrome do Des-conforto Respiratório Agudo (SDRA) progrediu rapidamente e sua condição deteriorou-se rapidamente. Nenhum dos 23 pacientes que morreram eram de divisões hospitalares de doenças infecciosas ou trabalhavam em hospitais especializa-dos em doenças infecciosas. As infecções nesses profissionais podem ter resultados de precauções inadequadas e proteção insuficiente nos estágios iniciais da epidemia.⁷

Em 16 de março de 2020, 24 profissionais de saúde morre-ram durante o surto de infecção por COVID-19 na China. Tre-ze (54,2%) profissionais morreram de infecção por COVID-19, 8 (33,3%) sofreram morte súbita, incluindo parada cardíaca, infarto do miocárdio e outras doenças não confirmadas, e 3 (12,5%) morreram em acidentes de trânsito durante o horário de trabalho ou depois do trabalho. A idade mediana foi de 50,5 anos, variando de 26 a 69 anos. 83,3% dos trabalhadores falecidos eram do sexo masculino. Entre todos os profissio-nais que vieram a óbito com infecção por COVID-19, a me-diana do período entre o início da doença e a internação foi de 2 dias e a mediana do período entre a admissão e a morte foi de 26 dias.⁸

No Reino Unido, infelizmente, o conjunto de dados de

mortes de profissionais de saúde continua a crescer, com quase 200 mortes reportadas, das quais 157 foram confirmadas em 3 de maio de 2020. Isso inclui 48 enfermeiras, 35 profissionais de apoio, 26 outros profissionais de saúde, 25 médicos e 23 funcionários não clínicos. Como tal, a extensão do problema no Reino Unido é desconhecida e requer análises adicionais com base em dados mais confiáveis. Além disso, não é conhecida a incidência nem os resultados clínicos (incluindo a gravidade e mortalidade) da COVID-19 entre os profissionais de saúde, pois não existe registro central no momento. De fato, existe uma necessidade urgente de coleta sistemática, análise e publicação de tais dados, tanto no Reino Unido, como nos demais países.⁹

Ademais, na imprensa brasileira e mundial e nos conselhos representativos dos profissionais de saúde vários relatos de mortes destes profissionais, incluindo jovens, tem sido publicado.

O Conselho Federal de Enfermagem contabilizou pelo menos 30 mortes por Covid-19 no Brasil no dia 15 de abril de 2020 e 552 com diagnóstico confirmado da doença e 3.500 em investigação e denunciou a falta de equipamentos de proteção individual e reuso de máscara N95, além do emprego de máscaras confeccionadas com materiais duvidosos.¹⁰ O Conselho Federal de Medicina até o dia 15 de julho de 2020 não havia publicado quantos médicos morreram com diagnóstico de COVID-19, o que tem feito é publicado muitas notas de pesar. Mas no estado do Pará no pior momento da pandemia já haviam morrido mais de 30 médicos conforme foi apresentando em uma reunião fechada para médicos de todo o país.

Estratégias de prevenção para diminuir a propagação da doença têm sido realizadas e implementadas no mundo todo. No entanto, o colapso do sistema de saúde já ocorreu em vários países.

As principais medidas têm sido o isolamento da população com quarentenas de graus variáveis de restrição, de-

pendendo do momento da epidemia, distanciamento social, campanhas para higienização das mãos, etiqueta respiratória, uso de máscara, fechamento temporários de escolas, igrejas, shows e o uso de equipamentos de proteção individual para os profissionais de saúde.

Outra estratégia que tem sido sugerida é a quimioprofilaxia. Entre as drogas sugeridas estão a cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina e agentes antivirais. As vacinas também já começaram a serem testadas em humanos, mas não sabemos quando estarão disponíveis, devido ao rigor científico necessário para aprovação das mesmas. Esse livro propõe uma proposta de quimioprofilaxia para COVID-19 com hidroxicloroquina.³

REVISÃO DA LITERATURA

A cloroquina é uma droga utilizada há mais de 70 anos no tratamento da malária e também na profilaxia desta doença em áreas endêmicas. Vários mecanismos têm sido descritos da ação da cloroquina em vários vírus, inclusive o SARS-CoV-2. As principais são impedir a ligação com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 e alteração também no meio intracelular diminuindo a replicação viral. Estes mecanismos tem sido demonstrando em estudos *in vitro*.¹¹

A hidroxicloroquina apresenta a mesma ação da cloroquina, mas com menor toxicidade. Uma revisão sobre segurança da cloroquina e hidroxicloroquina demonstrou que as drogas são seguras e raramente necessitam ser suspensas por efeitos sistêmicos. E a toxicidade ocular está relacionado com longo período de uso, o que não é o caso do tratamento e profilaxia da COVID-19 onde a terapêutica é por pouco tempo.¹²

O uso da cloroquina e hidroxicloroquina tem sido estudado em pacientes com diagnóstico de COVID-19, no entanto, nenhum estudo com evidência nível A foi publicado até o momento que comprove a eficácia do tratamento.

Um pequeno estudo avaliou o uso da hidroxicloroquina 600mg/dia via oral, associada ou não a azitromicina em 20 pacientes, com o objetivo de avaliar a eliminação do vírus através de coleta de swab nasofaríngeo (PCR). Nos pacientes que utilizaram hidroxicloroquina e azitromicina, no sexto dia houve eliminação do vírus em 100% dos casos, nos que usaram somente hidroxicloroquina 57,1% e nos controles (não randomizados - sem utilizar as drogas), a eliminação completa do vírus foi de 12,5% no sexto dia.¹³

Um estudo chinês publicado na forma de carta reportou que “mais” de 100 pacientes tratados com cloroquina 500mg via oral de 12/12 horas para pneumonia severa ou grave por SARS-CoV-2 apresentaram melhora significativa dos sintomas e radiológica do que os controles. Os autores relatam ainda que o protocolo foi incorporado no Guideline Chinês de Covid-19 após uma reunião em 15/02/2020 com autoridades governamentais e regulatórias.¹⁴

Um estudo randomizando que incluiu 62 pacientes avaliou hidroxicloroquina 400mg/dia via oral por 5 dias ou placebo, sem reportar mortalidade. Os autores avaliaram os achados radiológicos na admissão e no quinto dia após. Todos os pacientes eram de enfermaria. Além da hidroxicloroquina no braço intervenção todos os pacientes receberam oxigênio, agentes antivirais, antibiótico e imunoglobulina, com ou sem corticoide. A recuperação da tosse e da febre foi mais rápida no grupo hidroxicloroquina. A melhora radiológica da pneumonia no grupo intervenção foi de 80.6% e no controle 54.5%. Os 4 pacientes que evoluíram com piora foram do grupo controle. Apenas dois efeitos adversos foram relatados, um caso de cefaleia e um rash cutâneo.¹⁵

Outros estudos mostraram provável eficácia da hidroxicloroquina, sobretudo, na fase precoce da COVID-19. Um dos principais estudo foi realizado na França e reportou o tratamento clínico para COVID-19 em 3.737 pacientes, incluindo 3.119 (83,5%) tratados com hidroxicloroquina e azitromicina

por pelo menos três dias e 618 (16,5%) pacientes tratados com outros métodos. Os desfechos foram óbito, transferência para unidade de terapia intensiva (UTI), 10 dias ou mais de hospitalização e clareamento viral. A idade média foi de 45 anos, 45% eram do sexo masculino e a taxa de mortalidade foi de 0,9%. Foram realizadas 2.065 tomografias computadorizadas de baixa dose (TC), destacando lesões pulmonares em 592 dos 991 (59,7%) pacientes com sintomas clínicos mínimos. Foi observada discrepância entre dispneia espontânea, hipoxemia e lesões pulmonares. Fatores clínicos (idade, comorbidades), fatores biológicos (linfopenia; eosinopenia; diminuição do zinco no sangue; e aumento dos dímeros D, lactato desidrogenase, creatinina fosfoquinase e proteína c reativa) e lesões moderadas e graves detectadas em tomografias de baixa dose foram associadas a mau resultado clínico. O tratamento com hidroxicloroquina e azitromicina foi associado a uma diminuição do risco de transferência para a UTI ou morte (HR 0,18 0,11-0,27), diminuição do risco de hospitalização por 10 dias ou mais (OR IC95% 0,38 0,27-0,54) e menor duração do clareamento viral (tempo para PCR negativo: HR 1,29 1,17-1,42). O prolongamento do intervalo QT (> 60 ms) foi observado em 25 pacientes (0,67%), levando à interrupção do tratamento em 12 casos, incluindo 3 casos com intervalo QTc > 500 ms. Nenhum caso de *torsa de de pointe* ou morte súbita ocorreu. Tais resultados sugerem que o diagnóstico precoce, o isolamento precoce e o tratamento precoce de pacientes com COVID-19, com pelo menos três dias de hidroxicloroquina e azitromicina, levam a um resultado clínico significativamente melhor e a uma redução mais rápida da carga viral.¹⁶

O Conselho Federal de Medicina propôs no dia 16 de abril de 2020 que o médico assistente deve considerar o uso de cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes com sintomas leves no início do quadro clínico, em que tenham sido descartadas outras viroses e que tenham confirmado o diagnóstico de Covid-19, em decisão compartilhada com o paciente. Sendo o médico obrigado a relatar ao doente que não exis-

te até o momento nenhum trabalho que comprove o benefício do uso da droga, explicando os efeitos colaterais possíveis e obter o consentimento livre e esclarecido do paciente ou dos familiares. Devem considerar ainda o uso em pacientes com sintomas importantes, mas ainda não com necessidade de cuidados intensivos, com ou sem necessidade de internação e o uso compassivo em pacientes críticos recebendo cuidados intensivos.¹⁷

A Sociedade Brasileira de Reumatologia alerta que a clo-roquina e hidroxiclороquina, por serem medicamentos utilizados há muito tempo, possuem um perfil de segurança conhecido. Os antimaláricos são considerados medicações imunomoduladoras e não imunossupressoras. As reações colaterais mais comuns são relacionadas ao trato gastrointestinal, como desconforto abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Podem ocorrer também toxicidade ocular, cardíaca, neurológica e cutâneas. Além disso, paciente portadores de psoríase, porfiria e etilismo podem ser mais suscetíveis a eventos adversos cutâneos, geralmente sem gravidade. Em casos raros, pode ocorrer hemólise em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase. A Sociedade ainda pede que seja dada atenção especial à interação com outras drogas, como macrolídeos, quinolonas, alguns anti-virais e antipsicóticos, o que pode levar a problemas cardíacos (alongamento do intervalo QT).^{17,18}

Embora a eficácia da hidroxiclороquina para COVID-19 permaneça incerta, ela pode servir como um potencial agente profilático, especialmente naqueles com alto risco, como profissionais de saúde, contatos domiciliares de pacientes infectados e imunocomprometidos. Um estudo objetivou identificar possíveis esquemas de dosagem de hidroxiclороquina por meio de simulação naqueles com alto risco de infecções, otimizando exposições acima da metade da concentração efetiva máxima (CE_{50}) gerada *in vitro* e ajudar a orientar os pesquisadores na seleção de doses para estudos profiláticos

de COVID-19. Para manter valores mínimos acima da CE_{50} em > 50% dos indivíduos em estado estacionário em um cenário de profilaxia pré-exposição, é necessária uma dose de carga de 800 mg seguida por 400mg duas ou três vezes por semana. Em um cenário de profilaxia pós-exposição dirigida por exposição, a dose de carga de 800mg seguida em 6 horas por 600mg e, em seguida, 600mg por dia por mais 4 dias alcançou valores mínimos acima da CE_{50} em indivíduos com > 50%. Essas doses são mais altas do que as recomendadas para quimioprofilaxia da malária e são necessários ensaios clínicos para estabelecer segurança e eficácia.¹⁹

Na ausência de uma vacina para a COVID-19, a comunidade médica e científica estuda intensamente a utilização de um medicamento pré ou pós-exposição que possa diminuir a viremia. A busca por um medicamento que possa reduzir o risco de doença grave e, idealmente, de qualquer manifestação de doença por SARS-CoV2 é de interesse urgente. O redirecionamento de produtos farmacêuticos existentes está entre as abordagens para atingir esses fins. Uma revisão sistemática, publicada em maio de 2020, realizou uma análise de todos os estudos de intervenção registrados no ClinicalTrials.gov com foco na hidroxicloroquina. A análise detalhada desses estudos, alguns deles já em fase de recrutamento, fornece uma visão geral do uso da hidroxicloroquina como uma profilaxia com COVID-19 em todo o mundo. Entre os estudos incluídos, todos, exceto três, foram randomizados, e a maioria deles (74%) era duplo cego. Encontramos uma grande diversidade de doses e quase todos os possíveis regimes cientificamente razoáveis estão sendo avaliados. Essa diversidade oferece benefícios e desafios. É importante ressaltar que a análise final desses ensaios deve ser feita através de uma extensa leitura dos resultados em relação ao desenho clínico e será crucial ler e avaliar cuidadosamente os resultados de cada estudo, em vez de olhar rapidamente para um mensagem de mídia social com 140 caracteres anunciando o fracasso ou o sucesso de um medicamento contra uma doença.²⁰

Os dados sobre a infecção e mortalidade dos trabalhadores da saúde pela COVID-19 são parciais e não são publicados sistematicamente. No entanto, parece que a taxa de infecção varia entre 3,8% e 9%, dependendo do país. Além disso, a idade média dessa população é relativamente alta. **Assim, a profilaxia anti-COVID-19 com hidroxicloroquina deve ser acessada com urgência, especialmente para profissionais de saúde. Espera-se que essa profilaxia reduza a morbimortalidade da infecção por SARS-CoV-2 entre essa população que é particularmente exposta e com relativa idade avançada.**²¹

Relatórios de todo o mundo estão mostrando um número crescente de casos, mesmo em profissionais de saúde, apesar do uso de equipamento de proteção individual adequado. Em vista da crescente necessidade de retomada de outros serviços médicos, é essencial encontrar novas maneiras de proteger melhor os profissionais, seja por profilaxia da mucosa sistêmica ou tópica com vários medicamentos ou mudanças no estilo de vida, promovendo bem-estar e imunidade. Certos medicamentos como cloroquina, trealose, anti-histamínicos e interferons usados topicamente para várias condições oculares com razoavelmente bons registros de segurança são conhecidos por possuir propriedades antivirais. Portanto, pode ser aproveitado para impedir a conexão, entrada e / ou replicação de SARS-CoV-2 nas células hospedeiras. Da mesma forma, o uso de solução salina hipertônica na mucosa nasal e oral e alterações na dieta são métodos possíveis para melhorar nossa resistência. Essas medidas profiláticas adicionais podem ser cautelosamente exploradas pelos profissionais de saúde para proteger a si e a seus pacientes.²²

Um estudo retrospectivo, transversal, utilizando questionário semi-estruturado na Web entre profissionais de saúde negativos e assintomáticos para COVID-19, em uso de profilaxia com hidroxicloroquina. Dos 166 participantes, pelo menos um evento adverso foi vivenciado por 37,9%, sendo o gastrointestinal o mais comum (30,7%). O risco foi maior nos

participantes com menos de 40 anos de idade (OR: 2,44, IC de 95%: 1,18-5,05) e após a primeira dose de hidroxiclороquina (51,2%, OR: 2,38, IC95%: 1,17- 4,84). A profilaxia com hidroxiclороquina foi iniciada sem eletrocardiografia por 80,1% dos profissionais de saúde. Apenas 21,6% das pessoas com doença cardiovascular puderam obter ECG prévio. Observou-se maior incidência de eventos adversos quando comparados os resultados com estudos envolvendo pacientes em uso prolongado de hidroxiclороquina. Idade menor e primeira dose foram associadas a maior incidência de eventos adversos, embora todos fossem autolimitados. O estudo apresentou limitações quanto ao monitoramento prévio e durante a profilaxia, que foi inadequado, mesmo entre aqueles com doença cardiovascular e fatores de risco. No entanto, nenhum evento cardiovascular grave foi relatado.²³

Na Índia, a indicação como profilaxia já foi estabelecida nas seguintes condições: todos os trabalhadores da saúde em contato com casos suspeitos ou confirmados (400mg de hidroxiclороquina via oral 2 vezes ao dia no primeiro dia, seguindo por 400mg/semana durante 7 semanas) e familiares assintomáticos que tiveram contatos com casos confirmados (400mg duas vezes ao dia no primeiro dia, seguido de 400mg uma vez por semana durante 3 semanas). A medicação deve ser tomada após a refeição.²⁴

A hidroxiclороquina foi empiricamente recomendado como profilaxia pela Força-Tarefa Nacional COVID-19 na Índia para cobrir esse risco adicional. Nesse contexto, um estudo de caso controle foi realizado para identificar os fatores associados à infecção por SARS-CoV-2 entre os profissionais de saúde no país. Comparados aos controles, os participantes que receberam hidroxiclороquina eram um pouco mais velhos (34,7 versus 33,5 anos) e tinham mais homens (58 versus 50%). Nas análises multivariadas, os profissionais de saúde que realizam intubação endotraqueal apresentaram maiores chances de serem infectados por SARS-CoV-2 (Odds

Ratio Ajustada - AOR: 4,33, IC 95%: 1,16-16,07). O consumo de quatro ou mais doses de manutenção da hidroxicloroquina foi associado a um declínio significativo nas chances de infecção (AOR: 0,44; IC 95%: 0,22-0,88). Além disso, existia uma relação dose-resposta entre a frequência de exposição a hidroxicloroquina e essas reduções (χ^2 para tendência = 48,88; P <0,001). Além disso, o uso de EPI foi associado independentemente à redução das chances de infecção pelo SARS-CoV-2. Até que os resultados dos ensaios clínicos para profilaxia com hidroxicloroquina sejam disponibilizados, este estudo fornece informações acionáveis para os formuladores de políticas protegerem os profissionais de saúde na vanguarda da resposta ao COVID-19.²⁵

ESTUDOS CLÍNICOS ABERTOS

De fato, alguns estudos estão recrutando, sobretudo, profissionais de saúde para testar a eficácia da hidroxicloroquina na profilaxia da COVID-19. A seguir os estudos registrados no ClinicalTrial.gov até o dia 15 de julho de 2020 (**Tabela 1**).²⁶

Tabela 1. Estudos em andamento e concluídos para avaliação da eficácia da hidroxycloquina na profilaxia da COVID-19 em profissionais de saúde, 15 de julho de 2020.

Nº no ClinicalTrials.gov/local	Tipo estudo	Nº participantes	Principais critérios de exclusão	Druga	Data do início e fim do recrutamento
NCT04333225 Texas (ESTADOS UNIDOS)	Não randomizado prospectivo	360	Doenças no sangue, retinopatia, doença hepática crônica	Hidroxycloquina 200mg 12/12h no dia 1/ seguido de 200mg por semana por 7 semanas	03/04/2020 a 30/07/2020
NCT04341441 Michigan (ESTADOS UNIDOS)	Randomizado	3000	Sintoma ou triagem positiva para covid-19, vulneráveis, comorbidades, retinopatia, porfiria, creatinina <10ml/min, história de morte súbita, QT prolongado	Hidroxycloquina 400mg no dia 1, seguido de 200mg por dia versus 6,5mg/kg (max 400mg) semanal versus placebo	07/04/2020 a 30/04/2021
NCT04308668 (ESTADOS UNIDOS, CANADA)	Randomizado	3000	Hospitalização, doença ocular da retina, deficiência G-6-PD, doença renal crônica, porfiria, peso<40kg	Hidroxycloquina 800mg oral 1x, seguidos de 6 a 8h por 600mg e 600mg 1x ao dia por 4 dias consecutivos versus placebo	17/03/2020 a 12/05/2020
NCT04328467 Minnesota (ESTADOS UNIDOS)	Randomizado	3500	Doença covid-19 ativa ou previa, febre atual, tosse, falta de ar, doença ocular previa da retina, doença renal crônica, síndrome do intervalo QT prolongado, deficiência G6PD, medicamentos com interação	Hidroxycloquina 400mg oral 1x, seguidos por 400mg 6 a 8h, depois 400mg por semana até 12 semanas/ versus 2x por semana versus placebo	06/04/2020 a 01/08/2020
NCT04304053 Barcelona (ESPANHA)	Randomizado	3040	Admissão hospitalar, condição grave, medicamentos com interação, função hepática anormal, dialítico, psoríase, miasmenia, doenças hematopoiéticas e da retina, perda auditiva, doença neurológica, gestantes ou lactantes	Hidroxycloquina 800mg no dia 1 e 400mg nos dias 2 a 4 versus nos dias 2 a 7 versus medidas padrão de saúde pública	18/03/2020 a 15/06/2020
NCT04353037 New York (ESTADOS UNIDOS)	Randomizado	850	Alergia, gestantes, doença retiniana, história de doença pulmonar intersticial, porfiria ou psoríase, doença intercorrente grave, cirurgia nos últimos 2 meses, arritmias não controladas, história de síndromes coronárias agudas	Hidroxycloquina 800mg dia por 2 semanas versus 600mg dia por até 2 meses versus placebo	07/04/2020 a 15/06/2021
NCT04322396 (DINAMARCA)	Randomizado	226	Usar > 5L O2/min, perda auditiva neurogênica, retinopatia, maculopatia, doença hepática grave, distúrbios gastrointestinais, uso digoxina hipoglicemia, distúrbios da condução cardíaca significativos	Tratamento padrão, azitromicina e hidroxycloquina em 15 dias versus placebo (dose não relatada)	06/04/2020 a 31/03/2021

NCT04344379 Paris e Boulogne- Billancourt (FRANÇA)	Randomizado	900	História de SARS-CoV-2 confirmada por PCR ou sorologia ou suspeita clínica, reïnopatia conhecida, síndrome QT congênita longa, doença cardíaca isquêmica grave ou insuficiência descompensada, insuficiência renal ou hepática, tratamento antiviral nos 14 anteriores	Hidroxiquina 200mg por dia e azitromicina 250mg por dia, até 40 dias.	15/04/2020 a 31/08/2020
NCT04329285 (FRANÇA)	Randomizado	1200	RT-PCR de SARS-CoV-2 positivo de swab nasofaríngeo, histórico de infecção confirmada por SARS-CoV-2, comorbidades, deficiência de G6PD, intervalo QTc basal >450ms em homens ou >460ms em mulheres	Hidroxiquina 200mg, 2 cp à noite no dia 1 e 2 cp na manhã no dia 2 e 1 cp 1x dia depois versus Lopinavir/ritonavir versus placebo por até 2 meses	14/04/2020 a 30/11/2020
NCT04318015 Cidade do México (MÉXICO)	Randomizado	400	Alergia, tratamento atual com cloroquina ou hidroxiquina, gestantes, lactantes, doença hepática crônica, doença renal crônica	Hidroxiquina 200mg dia por 60 dias versus placebo	14/04/2020 a 31/03/2021
NCT04329923 Pennsylvania (ESTADOS UNIDOS)	Randomizado	400	Tratamento com outra medicação antes, doença na retina, medicamento que prolongam intervalo QT, doença pulmonar intersticial, grandes cirurgias, arritmias não controladas, síndromes coronárias agudas	Hidroxiquina 400mg 2x dia (até 14 dias) versus 600mg 2x dia (até 14 dias) versus 600mg 1x dia (até 7 dias) versus 600mg 1x dia por 2 meses versus placebo	09/04/2020 a 01/12/2021
NCT04331834 Barcelona (ESPANHA)	Randomizado	440	Idade <18 anos, gestante, lactante, tratamento antiviral ou antirretroviral ou HIV positivo, tratamento com AINE e corticosteroides, caso confirmado de SARS-CoV-2 por PCR ou sorologia, contra-indicação para tratamento com hidroxiquina	Hidroxiquina 400mg dia por 4 dias, seguidos por 400mg semanalmente por 6 meses versus placebo	03/04/2020 a 30/10/2020
NCT04363450 Louisiana (ESTADOS UNIDOS)	Randomizado	1700	Idade <18 anos, arritmia ventricular, intervalo QTc prolongado, doença da retina, insuficiência renal com TFG <10%, doença hepática crônica	Hidroxiquina 400mg em 12/12h, seguido por 200mg 2x por semana versus placebo	27/04/2020 a 03/08/2020
NCT04349228 Tunes (TUNÍSIA)	Randomizado	530	Diagnóstico de COVID-19+, reïnopatias, hipersensibilidade, tratamento prévio com hidroxiquina ou outro profilático para COVID-19, insuficiência hepática, epilepsia, depuração da creatinina <30ml/min, gravidez, psoríase	Hidroxiquina (200 mg por dia por pelo menos 2 meses ou até possível contaminação versus placebo	28/04/2020 a 15/07/2020
NCT04435808 Novo México (ESTADOS)	Não randomizado	350	Hipersensibilidade, hospitalização, sintomático, interação medicamentosa, tratamento antimalário ou quimioprofilaxia, reïnopatia,	Hidroxiquina 60mg por dia no primeiro dia e 200mg diariamente por até 90 dias ou até atender aos critérios de término do estudo	14/04/2020 a 14/04/2025

UNIDOS)	psoríase, porfiria, doença hepática, QT longo			
NCT04359537 Islamabad (PAQUISTÃO)	COVID-19 prévia ou ativa, sintomas sugestivos, hipersensibilidade e contra-indicação a droga, gravidez, lactação, doença ocular, doença renal crônica estágio 4 ou 5 ou diálise, deficiência G6PD, peso <40kg, interação medicamentosa, infarto do miocárdio recente, epilepsia	200	Randomizado	Hidroxicloroquina 400 mg 2x ao dia no 1º dia, seguido de 400mg 1x por semana versus 400 mg no 1º dia, seguido de 400mg 1x a cada 3 semanas versus 200 mg no 1º dia, seguida de 200mg 1x a cada 3 semanas versus placebo, durante um total de 12 semanas

Fonte: ClinicalTrial.gov. 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.²⁶

Legenda: CP: comprimido

Dos ensaios clínicos descritos acima (**Tabela 1**), apenas um já foi concluído e publicado (NCT04308668). Foram inscritos 821 participantes assintomáticos. No geral, 87,6% dos participantes relataram uma exposição de alto risco a um contato confirmado com a COVID-19. A incidência de novas doenças compatíveis com COVID-19 não diferiu significativamente entre os participantes que receberam hidroxicloroquina (11,8%) e os que receberam placebo (14,3%). Os efeitos colaterais foram mais comuns com a hidroxicloroquina do que com o placebo (40,1% versus 16,8%), mas nenhuma reação adversa grave foi relatada. Assim, após exposição de alto risco ou risco moderado a COVID-19, a hidroxicloroquina não impediu a doença compatível com a COVID-19 ou confirmou a infecção quando usada como profilaxia pós-exposição dentro de 4 dias após a exposição.²⁷

A Universidade Federal de Minas Gerais vai sediar um estudo clínico randomizado de três meses intitulado “Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2 e redução da gravidade da infecção”. A pesquisa objetiva demonstrar a eficácia da cloroquina em prevenir infecções pelo SARS-CoV-2 e reduzir a gravidade dessas infecções em profissionais de saúde. O estudo irá recrutar 660 pessoas, entre médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem e fisioterapeutas, de quatro unidades hospitalares de Belo Horizonte. Um grupo de participantes usará dose de 150 mg por dia (com folga nos finais de semana), outro receberá dose de 600 mg/semana, e um terceiro grupo apenas aos procedimentos-padrão de prevenção (uso de máscaras e luvas, por exemplo). O início do estudo era previsto para a segunda quinzena do mês de abril de 2020. Ainda são aguardadas a aprovação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) e a definição das fontes de financiamento.^{28,29}

Segundo o último Boletim ética em pesquisa da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Relatório semanal

32 (14/07/2020), no Brasil, ainda não existe nenhum estudo aprovado para avaliar a eficácia da Hidroxicloroquina na profilaxia da COVID-19 em profissionais de saúde.²⁹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Levando-se em consideração o alto risco de contaminação pelos profissionais de saúde e a segurança conhecida da hidroxicloroquina, a quimioprevenção é uma estratégia a ser considerada para os profissionais de saúde, principalmente no contexto de ausência de EPIs suficientes e o risco da perda de profissionais altamente especializados.

Os resultados dos estudos randomizados só deverão estar disponíveis no segundo semestre de 2020 e início de 2021, e a urgência em proteger estes profissionais deve ser encarado com prioridade pelos gestores dos serviços de saúde e pelas entidades de classe como o Conselho Federal de Medicina, de Enfermagem, de Fisioterapia e outros.

O esquema com dose de 400mg via oral de 12/12 horas no primeiro dia, seguido ou não de 400mg por 5 dias e depois 400mg uma vez por semana durante 8 semanas parece ser uma estratégia apropriada enquanto os resultados dos estudos randomizados são aguardados . Os prescritores devem estar atentos para as contraindicações ao uso da hidroxicloroquina (alergia, intervalo QT longo), e a avaliação eletrocardiográfica deve ser realizadas em pacientes com morbidade cardíaca. Um consentimento informado se impõe aos profissionais que aderirem ao protocolo por se tratar de uma conduta *off label*, embora já adotado de rotina pelo governo Indiano.

Se neste interim surgir alguma medicação ou vacina que seja efetiva no controle da doença esta estratégia pode ser revista à luz do novo conhecimento científico.

REFERÊNCIAS

1. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. 2020 [Acesso em 24 de março de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
2. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
3. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. 2020. [Acesso em 15 de julho de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
4. Brasil. Painel Coronavírus. 2020. [Acesso em 15 de julho de 2020]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>.
5. Hassanian-Moghaddam H, Zamani N, Kolahi AA. COVID-19 pandemic, healthcare providers' contamination and death: an international view. *Crit Care*. 2020;24(1):208. Published 2020 May 8. doi:10.1186/s13054-020-02938-y.
6. CDC COVID-19 Response Team. Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 - United States, February 12-April 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):477-481. Published 2020 Apr 17. doi:10.15585/mmwr.mm6915e6.
7. Zhan M, Qin Y, Xue X, Zhu S. Death from Covid-19 of 23 Health Care Workers in China. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2267-2268. doi:10.1056/NEJMc2005696.
8. Li W, Zhang J, Xiao S, Sun L. Characteristics of deaths amongst health workers in China during the outbreak of COVID-19 infection. *J Infect*. 2020;81(1):147-178. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.030.

9. Kursumovic E, Lennane S, Cook TM. Deaths in healthcare workers due to COVID-19: the need for robust data and analysis. *Anaesthesia*. 2020;75(8):989-992. doi:10.1111/anae.15116.
10. Cofen. 2020. [Acesso em 15 de abril de 2020]. Disponível em: http://www.cofen.gov.br/brasil-tem-30-mortes-na-enfermagem-por-covid-19-e-4-mil-profissionais-afastados_79198.html.
11. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases?. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(11):722-727. doi:10.1016/s1473-3099(03)00806-5.
12. Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Leroux G, Morel N, Jallouli M, Le Guern V, et al. A Critical Review of the Effects of Hydroxychloroquine and Chloroquine on the Eye. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(3):317-26. doi: 10.1007/s12016-015-8469-8.
13. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
14. TGao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends*. 2020;14(1):72-73. doi:10.5582/bst.2020.01047.
15. Zhaowei C, Jijia H, Zongwei Z, Shan J, Shoumeng H, Dandan Y, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv*. doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758.
16. Lagier J-C, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, Giraud-Gatineau A, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and

other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis, *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101791>.

17. CFM. PROCESSO CONSULTA CFM nº 8/2020 - PARECER CFM nº 4/2020. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. 2020 [Acesso em 23 de abril de 2020]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2020/4>.

18. Sociedade Brasileira de Reumatologia. 2020 [Acesso em 23 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/noticias/covid-19-sbr-alerta-sobre-o-uso-de-cloroquina-e-hidroxicloroquina/>.

19. Al-Kofahi M, Jacobson P, Boulware DR, Matas A, Kandaswamy R, Jaber MM, et al. Finding the Dose for Hydroxychloroquine Prophylaxis for COVID-19: The Desperate Search for Effectiveness [published online ahead of print, 2020 Apr 28]. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;10.1002/cpt.1874. doi:10.1002/cpt.1874.

20. Bienvenu AL, Marty AM, Jones MK, Picot S. Systematic review of registered trials of Hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19 health-care workers at the first third of 2020. *One Health*. 2020;10:100141. doi:10.1016/j.onehlt.2020.100141.

21. Tahiri Joutei Hassani R, Bennis A. Hydroxychloroquine as antiviral prophylaxis for exposed caregivers to Covid-19: An urgent appraisal is needed. *J Infect Public Health*. 2020;13(6):865-867. doi:10.1016/j.jiph.2020.05.005.

22. Shetty R, Lalgudi VG, Khamar P, Grupta K, Sthu S, Nair A, et al. Potential ocular and systemic COVID-19 prophylaxis approaches for healthcare professionals. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(7):1349-1356. doi:10.4103/ijo.IJO_1589_20.

23. Nagaraja BS, Ramesh KN, Dhar D, Mondal MS, Dey T,

Saha S, et al. HyPE study: hydroxychloroquine prophylaxis-related adverse events' analysis among healthcare workers during COVID-19 pandemic: a rising public health concern [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *J Public Health (Oxf)*. 2020;fdaa074. doi:10.1093/pubmed/fdaa074.

24. Indian Council of Medical Research [Internet]. Advisory on the use of hydroxychloroquin as prophylaxis for SARS-CoV2 infection. 2020 [Acesso em 24 de março de 2020]. Disponível em: <https://www.mohfw.gov.in/pdf/AdvisoryontheuseofHydroxychloroquinasprouphylaxisforSARSCoV2infection.pdf>.

25. Chatterjee P, Anand T, Singh KJ, Rasaily R, Singh R, Das S, et al. Healthcare workers & SARS-CoV-2 infection in India: A case-control investigation in the time of COVID-19. *Indian J Med Res*. 2020;151(5):459-467. doi:10.4103/ijmr.IJMR_2234_20.

26. ClinicalTrials.gov. 2020. [acesso 15 de julho de 2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.

27. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick Ka, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2016638. doi:10.1056/NEJMoa2016638.

28. UFMG. 2020 [Acesso em 23 de abril de 2020]. Disponível em: <https://ufmg.br/comunicacao/noticias/estudo-vai-avaliar-poder-preventivo-da-cloroquina-contra-a-covid-19>.

29. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa - Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 1:página 1-página 80.

