

IMPRECISÕES NA POSOLOGIA DE CLOROQUINA ADOTADA E/OU REPORTADA PARA O TRATAMENTO DA COVID-19: UM ALERTA E UMA LIÇÃO

François Noël, professor Titular de Farmacologia, ICB-UFRJ

Como farmacêutico e farmacologista, fiquei muito incomodado com a leviandade dos meios de comunicação, sem falar de autoridades governamentais de alguns países, ao usar indiscriminadamente nomes de fármacos diferentes como se fossem iguais: vocês certamente adivinharam que estamos falando de cloroquina e hidroxicloroquina que, embora muito próximas estruturalmente, tem suas diferenças, por exemplo, em termos de segurança e potência. A situação é pior quando imprecisões sobre a posologia usada ocorrem no meio científico, já que estas podem levar a erros na análise ou interpretações de estudos ou até erros de dosagem e desfechos indesejados, como ilustraremos a seguir no caso da cloroquina. De fato, fiquei estarrecido com imprecisões e até erros encontrados na forma de relatar as doses de cloroquina usadas em protocolos de estudos clínicos e de tratamento que aparentemente passaram despercebidos por muitos, razão pela qual me pareceu importante escrever esta matéria. Igualmente, a análise que apresentaremos aqui será útil para nossos alunos ao ser generalizada e assim servir de alerta para uma boa prática na forma de indicar doses usadas tanto em protocolos clínicos como experimentais.

Inicialmente, é importante saber que a cloroquina encontrada nos comprimidos é sempre um sal, difosfato (geralmente) ou sulfato de cloroquina, e não a cloroquina base. A confusão ocorre quando não há clareza se a dose indicada é a dose expressa em mg de difosfato de cloroquina ou em equivalente de cloroquina base, por exemplo. Para entender o problema a ser discutido em detalhes mais adiante nesta matéria, é salutar rever primeiramente alguns aspectos básicos.

1. Identificação dos fármacos.

Todos os fármacos possuem um número de registro CAS (do inglês *Chemical Abstracts Service*, uma divisão da *Chemical American Society*), de tal forma que é possível identificar exatamente qualquer substância química já que sais e isômeros diferentes de uma molécula recebem números CAS distintos. Desta forma, é recomendável que se use o número CAS do fármaco em artigos e protocolos evitando assim qualquer erro na identificação dos mesmos. No caso da cloroquina, podemos verificar que a cloroquina base (CAS: 54-05-7) tem massa molecular de 319,8721 enquanto que o difosfato de cloroquina (CAS: 50-63-5; 6384-82-3; 69698-56-2), também chamado simplesmente de fosfato de cloroquina, tem massa molecular de 515,8625, ou seja, um valor 61% maior.

2. Informes nos rótulos e bulas dos medicamentos

No caso da cloroquina, a confusão começa pelas variadas formas nas quais as empresas farmacêuticas apresentam as dosagens no rótulo, sendo que umas destacam

a **massa do sal** enquanto outras indicam a **massa em equivalente de cloroquina base**, apesar de todas usarem o difosfato (ou sulfato) de cloroquina como matéria prima dos seus comprimidos. Mesmo que a bula indique claramente a composição e a massa das duas formas citadas, é evidente que a indicação do nome e dose no rótulo pode gerar alguma confusão, como mostrado nos exemplos da Tabela 1.

Tabela 1. Exemplos de embalagens com comprimidos de cloroquina de diferentes empresas farmacêuticas evidenciando as diferenças quanto à apresentação das doses.

Nome comercial Empresa-País	Foto da embalagem	Descrição (conforme bula original)
Resochin® Bayer Pharmaceuticals Alemanha		Chloroquine phosphate 250 mg
A-CQ 100® Chloroquine 100 mg Ace Pharmaceuticals Países Baixos		Chloroquine 100 mg (as phosphate)
Aralen® Cloroquina 150 mg Sanofi-Aventis México		Cada tableta contiene: fosfato de cloroquina equivalente a 150 mg de cloroquina
Difosfato de cloroquina 150 mg Farmanguinhos FIOCRUZ- Brasil		Cloroquina 150 mg (equivalente a 241,91 mg de difosfato de cloroquina)

Nota-se que a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda prescrições e etiquetas em equivalente de cloroquina base, o que difere da prática geral das indústrias farmacêuticas que costumam usar a dose (massa) do sal, quando o fármaco não estiver presente na sua forma livre. No medicamento da Bayer (Resochin®), a informação é clara sendo indicado tanto na caixa quanto na bula, o nome do sal (fosfato de cloroquina) e sua dose (em mg do sal), sem risco de mal-entendido (Tabela

1). Nos casos das empresas Ace Pharmaceuticas (A-CQ 100®) e Sanofi-Aventis do México (Aralen®), as informações da caixa indicam a dose em equivalente de cloroquina base, enquanto o fármaco é o difosfato de cloroquina. A bula da Sanofi está clara neste aspecto, já que explicita que a dose é expressa em equivalente de cloroquina base. Por outro lado, as informações da Ace Pharmaceuticals podem ser mal interpretadas, não sendo evidente para todos que a informação “*Chloroquine 100 mg (as phosphate)*” significa 100 mg de equivalente de cloroquina base e não 100 mg de fosfato de cloroquina. Por fim, nos comprimidos fabricados por Farmanguinhos/FIOCRUZ para o Ministério da Saúde, a indicação na embalagem sugere que são 150 mg de difosfato de cloroquina enquanto a bula, mais precisa, esclarece que a massa de 150 mg corresponde à massa de equivalente de cloroquina base (Tabela 1). Entendemos agora porque existe a possibilidade de confusão quanto às doses utilizadas.

3. Informes em *guidelines* do Ministério da Saúde (Brasil)

Neste quesito também encontramos informações pouco coerentes se considerarmos o histórico das duas “Notas Técnicas” divulgadas pelo Ministério da Saúde (MS). Na primeira Nota Técnica (Tabela 2), o MS recomendou o uso de difosfato de cloroquina com uma dose de manutenção de três comprimidos de 150 mg sem especificar que esta quantidade era expressa em equivalente de cloroquina base, como é o caso dos comprimidos fornecidos ao MS pela Farmanguinhos/FIOCRUZ (Tabela 1). Na mesma nota, o MS indica o uso alternativo de hidroxicloroquina (sem mencionar que na realidade é o sulfato de hidroxicloroquina), com um comprimido de 400 mg como dose de manutenção, sendo que neste caso a dose indicada é de sulfato de hidroxicloroquina e não do seu equivalente em hidroxicloroquina base! (Tabela 2).

Na segunda Nota Técnica, talvez por ter percebido a incoerência de usar duas formas diferentes para expressão das doses, o MS indica agora a massa de difosfato de cloroquina (500 mg) e seu equivalente em massa de cloroquina base (300 mg). Ao tentar ser mais coerente, a segunda Nota Técnica gera mais um erro já que os comprimidos fabricados por Farmanguinhos contém cada um 241,91 mg (e não 250 mg) de difosfato de cloroquina (correspondendo a 150 mg de equivalente base – vide Tabela 1). O MS deveria ter escrito “difosfato de cloroquina, equivalente a 300 mg de cloroquina base”, ou “difosfato de cloroquina 483,82 mg (equivalente a 300 mg de cloroquina base)”. Outro aspecto estranho desta Nota Técnica é a falta de justificativa pela diminuição da dose que era 61% maior na nota anterior (talvez não por coincidência, pois a mudança corresponde à diferença de massa molecular entre cloroquina base e difosfato de cloroquina!).

Tabela 2. Protocolos propostos nas Notas Técnicas do Ministério da Saúde (Brasil).

	POSOLOGIA
<p>NOTA INFORMATIVA Nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS (27/03/2020)</p>	<p>Difosfato de Cloroquina</p> <p>3 comp. de 150mg 2x/dia no 1º dia (900mg de dose de ataque) seguido de 3 comp. 150mg 1x/dia no 2º, 3º, 4º e 5º dias (450mg/dia)</p>
<p>NOTA INFORMATIVA Nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS (20/05/2020)</p>	<p>Difosfato de Cloroquina</p> <p>D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base)</p> <p>D2 ao D5: 500mg 24/24h (300mg de cloroquina base)</p>

4. Informes em protocolos de estudos clínicos

Diante deste quadro confuso, erros e/ou imprecisões nos protocolos dos ensaios clínicos elaborados às pressas diante da pandemia da COVID-19 não são surpreendentes, como exemplificaremos a seguir baseados em quatro estudos (Tabela 3).

O primeiro caso (Grécia) constitui um exemplo de posologia com descrição simples e clara, incluindo informações sobre a forma farmacêutica e a empresa fornecedora. O segundo caso (Vietnã) ilustra a dificuldade que temos em saber a dose utilizada neste estudo (vejam o termo utilizado: “chloroquine phosphate base”). Somente após contato com o pesquisador responsável foi possível saber que era a dose em equivalente de cloroquina base (além de descobrir que um erro havia sido cometido a respeito da dose de ataque). O terceiro caso (Países Baixos) é ainda mais confuso por que além de não informar se a dose indicada era do sal ou em equivalente de cloroquina base, foi indicado um fármaco errado (sulfato em vez de fosfato, como apurado após contato com o pesquisador responsável). Para finalizar, mencionamos o estudo SOLIDARITY, coordenado pela OMS, no qual o protocolo registrado na plataforma da OMS não indica a dose nem tampouco o fato de que todos os países participantes usam uma fonte local fornecedora dos comprimidos de cloroquina, possibilitando o uso de comprimidos de teores diferentes (Vide tabela 1 e os comentários).

Em resumo, podemos imaginar dois tipos de riscos devido a esta falta de precisão:

- O risco de cometer um erro ao tentar copiar um protocolo, o que poderia até levar ao emprego de uma dose maior ou menor do que no estudo que se quer tomar como referência;
- O risco de unificar estudos com doses significativamente diferentes numa mesma análise retrospectiva, ou mesmo numa meta-análise, o que poderia acontecer em

um estudo como o SOLIDARITY, coordenado pela OMS, onde todos os países ou centros utilizam uma fonte local como fornecedora de cloroquina.

Tabela 3. Exemplos de protocolos de ensaios clínicos envolvendo o uso de cloroquina para o tratamento da COVID-19.

Estudo (código)# País	Posologia (conforme protocolo original)	Dose em equivalente cloroquina base (calculada por nós)
NCT04344951 Grécia	Two and a half tablets (500mg) twice daily for seven days UNIKINON (Chloroquine phosphate) 200mg tablets	310mg 2x/dia (7 dias)
NCT04328493 Vietnã	A loading dose of 1200 mg chloroquine phosphate base, + dose of chloroquine phosphate base of 300mg once daily for 9 days	600mg + 300mg (após 6 h) + 300mg/dia (9 dias)*
NCT04362332 Países Baixos	chloroquine base arm: loading dose 600mg, followed by 300mg 12 hours later, followed by 300mg bid for 4 days Chloroquine Sulfate tablets	600mg + 300mg (após 12 h) + 300mg 2x/dia (4 dias) "The A-CQ 100 Chloroquine 100 mg tablet consists of 100mg Chloroquine base which is approximately 160mg Chloroquine phosphate"*
ISRCTN83971151 (SOLIDARITY) Diferentes países	Chloroquine (two oral loading doses, then orally twice daily for 10 days)	???

*Conforme apurado diretamente com os pesquisadores responsáveis

#Links para os protocolos

NCT04344951: [Chloroquine Phosphate Against Infection by the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 \(COVID-19\): The HOPE Open-Label, Non Randomized Clinical Trial](#)

NCT04328493: The Vietnam [Chloroquine](#) Treatment on [COVID-19](#)

NCT04362332: [Chloroquine, Hydroxychloroquine or Only Supportive Care in Patients Admitted With Moderate to Severe COVID-19](#)

ISRCTN83971151 (SOLIDARITY): <http://isrctn.com/ISRCTN83971151>

5. Conclusões

Primeiramente, é necessário clareza ao indicar o nome do fármaco (se possível com seu número de registro CAS) e sua dose, sendo interessante no caso específico da cloroquina que a dose em equivalente de cloroquina base seja também informada para atender recomendação da OMS. Tal recomendação geral deveria ser aplicada tanto em protocolos de estudos clínicos como em *guidelines* de tratamento, sem esquecer os artigos, dissertações e teses dos nossos alunos. Este cuidado é relevante para estudos *in vivo* quando a dose é informada em mg ou mg/kg, enquanto que nos

ensaios *in vitro* a expressão da concentração em molaridade já evita qualquer problema.

Outro aprendizado deste momento de pandemia COVID-19 é que devemos controlar a ansiedade para publicar e emitir protocolos a fim de evitar os erros que são costumeiros quando há pressão e pressa excessiva, em parte em função de sistemas de controle que são deixados de lado, como a revisão de artigos por pares (*peer-review*). De fato, pudemos notar a retirada de vários artigos das plataformas para publicação rápida, ou diferenças significativas entre as versões iniciais e as publicadas, o que ocorreu também com a última nota técnica do MS sobre o manuseio farmacológico da COVID-19, corrigida um dia depois de sua primeira publicação.

Agradecimento:

Agradecemos o Prof. André Pupo, Presidente da SBFTE, pelas correções e valiosas sugestões.