

Palácio dos Bandeirantes

Av. Morumbi, 4.500 - Morumbi - CEP 05698-900 - Fone: 3745-3344

Nº 108 – DOE – 06/06/20 - seção 1 – p.23

COORDENADORIA DE PLANEJAMENTO DE SAÚDE

Deliberação CIB nº 45, 05-06-2020

Considerando a Nota Informativa nº 6/2020-DAF/SCTIE/MS, de 01/04/2020, que atualiza informações sobre o uso da Cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves do COVID-19;

Considerando a Nota Informativa nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS, publicada pelo Ministério da Saúde, que orienta para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19, publicado em 20/05/2020. Disponível em <<https://coronavirus.saude.gov.br/index.php/manejo-clinico-e-tratamento>>;

Considerando que a abordagem terapêutica para o controle da pandemia de COVID-19, no que se refere aos tratamentos farmacológicos, se concentra em aproximadamente 1600 estudos clínicos na comunidade científica internacional, que de forma dinâmica são publicados e suas conclusões podem modificar essa abordagem a qualquer tempo.

Considerando as evidências científicas:

1.1 Revisão sistemática da literatura (com ou sem metanálise), que é considerada o maior grau de evidência científica.

Revisão sistemática, atualizada em 22/05/2020 pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio Libanês (NATS-HSL) com colaboração com a Disciplina de Economia e Gestão em Saúde (DEGS), UNIFESP, teve como objetivo avaliar as evidências sobre eficácia e segurança do uso de hidroxicloroquina/cloroquina para COVID-19, tendo como comparadores medidas gerais de suporte, placebo, nenhuma intervenção ou outros tratamentos ativos e como desfechos primários e secundários a mortalidade relacionada ao COVID-19 e mortalidade geral, eventos adversos graves e não graves, síndrome respiratória aguda por COVID-19, internação em UTI e qualidade de vida.

Foram incluídos onze estudos clínicos envolvendo adultos hospitalizados e com diagnóstico de COVID-19. Os resultados encontrados foram: algum benefício na redução do tempo até a melhora da febre e tosse, mas não na melhora clínica global; maior tempo de permanência em UTI; maior risco de ventilação mecânica; maior risco de eventos adversos graves (arritmia ventricular, parada cardiorrespiratória e morte); nenhum benefício quanto à negatificação da carga viral e quanto ao aspecto radiológico; efeitos divergentes entre os estudos quanto ao tempo de hospitalização.

Essa revisão inclui o estudo publicado em 22/05/2020 pela Revista Lancet que envolveu 96.032 pacientes em 671 hospitais de seis continentes, para o qual vem sendo publicadas manifestações de preocupação. Ainda assim, a conclusão já era que existem muitas limitações quanto à qualidade metodológica (mesmo do estudo da Lancet), havendo necessidade de resultados de mais estudos para aumentar a confiança nos achados.

1.2 A Organização Mundial da Saúde que conduz o ensaio clínico denominado “Solidarity” para tratamentos com COVID-19 com 400 hospitais em 35 países, havia excluído a hidroxicloroquina/cloroquina das opções de tratamento avaliadas, mas em 03/06/2020 voltou a incluí-la, justamente devido a necessidade de que os estudos possam dar uma resposta em relação a eficácia e segurança do medicamento.

1.3 A Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) em seu informe nº 13 de 20/05/2020 esclarece que *“como se acredita que a letalidade geral da COVID-19 seja de aproximadamente 3%, é adequado dizer que a expectativa é que 97% dos pacientes sintomáticos apresentarão cura mesmo sem tratamento antiviral. Portanto, se um protocolo for implantado para o uso universal de hidroxicloroquina + azitromicina, por exemplo, a todos os pacientes sintomáticos, a eficácia poderá ser aferida, se a taxa de cura for superior a 97%. Dever-se-ia neste caso, realizar pesquisa clínica randomizada com grupo controle, determinando também o nível de significância, representado pela letra p, que definirá se a taxa encontrada foi relevante e não resultado de uma situação aleatória”. E conclui: “os estudos clínicos atuais com cloroquina ou hidroxicloroquina, associada ou não à azitromicina, permitem concluir que tais medicamentos, até o presente momento, não mostraram eficácia no tratamento farmacológico de COVID-19 e não devem ser recomendados de rotina. Por outro lado, alguns estudos mostraram seu potencial malefício, podendo causar alteração cardiológica, verificada no eletrocardiograma (prolongamento do intervalo QT), que está associada a uma maior chance de arritmias ventriculares, potencialmente fatais. Recomendamos que o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina com a finalidade de tratamento da COVID-19 seja feito prioritariamente em pesquisa clínica”.*

A Sociedade Brasileira de Imunologia estabelece que ainda é precoce a recomendação de uso de hidroxicloroquina/cloroquina na COVID-19, e que deve-se aguardar os resultados dos estudos randomizados multicêntricos em andamento, incluindo o estudo coordenado pela Organização Mundial da Saúde, para obter melhor conclusão quanto à real eficácia dos medicamentos e suas associações para o tratamento da COVID-19.

A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) em documento revisado em 21/04/2020 recomenda que o uso dos fármacos deve ser restrito à pesquisa em ambiente hospitalar. Também o American College of Physicians recomenda não usar cloroquina/hidroxicloroquina a menos para pacientes internados no contexto de estudos clínicos.

1.4 O Conselho Nacional de Saúde por meio da nota nº 042 de 22/05/2020 recomenda ao Ministério da Saúde a suspensão das orientações para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19, publicadas em 20 de maio de 2020, autorizando uso de cloroquina/hidroxicloroquina para tratar sintomas leves da COVID-19.

1.5 As referências apresentadas no documento expõem diversas situações que não colaboram na tomada de decisão. Referem-se a tratamento de outras doenças (HIV, malária, lúpus), estudos in vitro, estudos ainda não publicados com resultados preliminares que não justificariam a ampliação do uso desses medicamentos (por exemplo, 5, 29, 32, 59 e 65), opiniões (por exemplo), registros de ensaios clínicos em andamento, que nada contribuem porque ainda estão recrutando ou nem iniciaram o recrutamento de pacientes portanto ainda não apresentam resultados (como 26 e 28) e outros não relacionados ao tema em questão. Outras referências de números 22, 40, 51, 57 e 59 apresentam estudos com evidência insuficiente, falta de evidência ou não recomendação explícita para o uso de hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina. Parte das referências (12, 18, 27 por exemplo) ressaltam que o uso deve ser resguardado para ensaios clínicos ou em pacientes graves sob controle. E, por fim, uma das referências citadas (14) era uma publicação preliminar, sem avaliação por pares, cujos resultados apoiariam a decisão de ampliação de uso, foi retirada de circulação pelos próprios autores.

Nas próprias considerações iniciais do documento admite-se que “não existem evidências robustas que possibilitem a indicação de terapia farmacológica específica para a COVID-19”. A prática da saúde baseada em evidências, responsabilidade inalienável em saúde pública, deve nortear as decisões.

Considerando as questões de farmacovigilância:

Os dados disponíveis sobre o perfil de segurança são conhecidos a partir do uso em doenças em que o valor terapêutico já está estabelecido como a malária, lúpus eritematoso, artrite reumatóide. O uso off label em casos leves e moderados para pacientes com COVID-19, com número grande de pacientes, aumenta a probabilidade do aparecimento de eventos adversos, o que pode significar um cenário desfavorável do equilíbrio benefício/risco.

Além disso, alguns eventos adversos graves que são pouco frequentes, cuja prevalência baixa faz com que seja um risco aceitável para as indicações já aprovadas, podem aumentar em número com o uso ampliado desses medicamentos. É importante ressaltar que sempre que um medicamento propõe nova indicação, essa análise precisa ser realizada pela agência sanitária. Apesar de o Food and Drug Administration (FDA) ter publicado uma Autorização de Utilização de Emergência para a cloroquina/hidroxicloroquina permitindo para uso temporária durante o pandemia COVID-19 para tratamento do vírus em doentes hospitalizados quando não estão disponíveis ensaios clínicos, oua participação não é viável, emitiu uma nota chamando a atenção para o fato de que esses medicamentos não demonstraram ser seguras e eficazes no tratamento ou prevenção de COVID-19 e que vem monitorando a notificação de reações adversas. Também a European Agency of Medicines (EMA), em 23/04/2020, emitiu nota de lembrete do risco de eventos adversos graves com cloroquina/hidroxicloroquina, recomendando cautela extra em sua associação com azitromicina. No Brasil, a ANVISA destaca que o uso de hidroxicloroquina/cloroquina sem provas de que realmente está indicado para a doença traz uma série de riscos como distúrbios do sangue, sistema imune, metabolismo, psiquiátrico, do sistema nervoso, oculares, cardíacos entre outros.

Considerando as seguintes bases legais:

A Lei Federal nº 12.401 de 28/04/2011 que trata da assistência terapêutica e da incorporação de tecnologia em saúde, determina que a incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).

O Decreto nº 7646 de 21/12/2011 que regulamenta a CONITEC estabelece que a incorporação de tecnologias de dá por critérios racionais e parâmetros de eficácia, eficiência e efetividade adequados às necessidades de saúde. À CONITEC compete emitir relatório sobre a incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde e a constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Por fim a decisão compete ao Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde e, em último

caso, O Ministro de Estado da Saúde poderá, em caso de relevante interesse público, determinar a incorporação ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde.

A publicação da referida orientação não permite constatar se foram observadas as normas vigentes para estabelecimento do protocolo clínico. E ainda, o próprio documento ao afirmar que “ até o momento não existem evidências científicas robustas que possibilitem a indicação de terapia farmacológica específica para a COVID-19”, contraria as diretrizes sobre a incorporação de tecnologias que possuem eficácia, eficiência e efetividade adequadas.

Considerando o Posicionamento do Conselho Federal de Medicina:

O parecer CFM nº 4/2020 considera o uso sem recomendá-lo, embora sem comprovação dos benefícios, de hidroxiquina/cloroquina em casos leves e moderados, salientando a autonomia do médico e o consentimento informado do paciente. Entende-se, então, como desnecessária qualquer orientação por parte da Instituição de Saúde.

Por força das evidências não se pode afirmar ainda qual o melhor tratamento, ou se a relação benefício/risco é favorável ao uso dos medicamentos. É importante enfatizar que uma diretriz terapêutica aprovada para uma indicação clínica não significa segurança para utilizar em outras doenças.

Nesse caso é esperado que a Instituição a qual o médico presta serviços ofereça uma diretriz clínica, baseada em nas evidências disponíveis, que deve nortear sua decisão junto ao paciente.

Considerando as questões de acesso a exames complementares para pacientes com casos leves e moderados:

As notas adicionais do documento explicitam a necessidade de confirmação laboratorial e radiológica dos casos de COVID-19, diversos exames laboratoriais, eletrocardiograma no primeiro, terceiro e quinto dia de tratamento com hidroxiquina/cloroquina conforme diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia em virtude da importância de monitorar o intervalo QTc.

É importante refletir sobre a factibilidade do acesso oportuno aos vários tipos de exames na realidade dos serviços de atenção básica e de pronto atendimento, onde são atendidos os pacientes com casos leves e moderados. A decisão de prescrever e dispensar os medicamentos em condições sem a garantia de tais exames aumenta em absoluto os riscos de eventos adversos graves.

Considerando que as evidências não suportam o uso generalizado de hidroxiclороquina/cloroquina associado ou não a azitromicina. Soma-se às evidências o impacto financeiro negativo da incorporação de fármacos para indicação com perfil de eficácia e segurança desfavoráveis.

Considerando que o tratamento padrão dos casos leves e moderados, até o momento, deve ser direcionado ao manejo dos sintomas clínicos com uso de analgésicos e antipiréticos.

A Comissão Intergestores Bipartite do Estado de São Paulo - CIB/SP, em sua 300ª reunião, realizada em 02/06/2020, recomenda que o uso de hidroxiclороquina/cloroquina e azitromicina não seja expandido para casos leves e moderados em acompanhamento ambulatorial. Recomenda-se ainda que o uso em casos graves sob regime hospitalar não seja de rotina, exceto condicionado a estudos clínicos e uso *off label* compassivo segundo critério médico e consentimento do paciente, ainda que as evidências sugiram mais risco que benefício.

Referências:

- 1 Pacheco RL, Pachito DV, Bagattini AM, Riera R. Hidroxiclороquina e cloroquina para COVID-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em <http://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/19/rapid-review-hiroxicloroquina-covid-19/>. Acesso em 26/05/2020.
- 2 Funck-Bretano C, Salem JE. Chloroquine or hydroxychloroquine for COVID-19: why might they be hazardous? The Lancet. Comment. May 22,2020. Disponível em: [thelancet.com/journals/lance/article/PIIS0140-6736\(20\)31174-0/fulltext](http://thelancet.com/journals/lance/article/PIIS0140-6736(20)31174-0/fulltext). Acesso em 26/05/2020.
- 3 World Health Organization. “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-25-may-2020>. Acesso em 26/05/2020.
- 4 Sociedade Brasileira de Infectologia. Informe da Sociedade Brasileira de Infectologia sobre o novo coronavírus nº 13: esclarecimentos científicos sobre orientações que propõem o uso universal da cloroquina ou hidroxiclороquina para o tratamento da covid-

em:<https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/137/2020/05/d4826f984f26ea5dc55119e087716868e8e62dc3a4dc5f31349b2844aeaeafd6.pdf>. Acesso em 21/05/2020.

- 5 Sociedade Brasileira de Imunologia. Parecer Científico da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI) sobre a utilização da Cloroquina/Hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19. Disponível em:<https://sbi.org.br/2020/05/18/parecer-da-sociedade-brasileira-de-imunologia-sobre-a-utilizacao-da-cloroquina-hidroxicloroquina-para-o-tratamento-da-covid-19/>. Acesso em 21/05/2020.
- 6 IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Disponível em:<https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Acesso em 21/05/2020.
- 7 American College of Physicians. Should Clinicians Use Chloroquine or Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin for the Prophylaxis or Treatment of COVID-19? Living Practice Points From the American College of Physicians (Version 1). Annals of Internal Medicine. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/pdf/10.7326/M20-1998>. Acesso em 21/05/2020.
- 8 Conselho Nacional de Saúde. Recomendação nº 042 de 22 de maio de 2020. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/recomendacoes-cns/1193-recomendacao-n-042-de-22-de-maio-de-2020>. Acesso em 26/05/2020.
- 9 European Medicines Agency.COVID-19: reminder of risk of serious side effects with chloroquine and hydroxychloroquine. Disponível em:<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine>. Acesso em 21/05/2020.
- 10 ANVISA Perguntas e respostas: medicamentos para o combate à COVID-19. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/0/Perguntas+e+respostas_COVID+19+Asc+om+%282%29.pdf/5. Acesso em 21/05/2020.

- 11 Brasil. Lei 12.401 de 28/04/2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm. Acesso em 21/05/2020.
- 12 Brasil. Decreto 7.646 de 21/12/2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. Disponível em:
- 13 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm. Acesso em 21/05/2020.
- 14 Conselho Federal de Medicina. Processo-consulta CFM nº8/2020-Parecer CFM nº 4/2020. Considerar o uso da cloroquina e hidroxicloroquina, em condições excepcionais, para o tratamento da COVID-19. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2020/4>. Acesso em 21/05/2020.
- 15 Costa, I.B.S.S., et al. O coração e a COVID-19: o que o cardiologista precisa saber. Arq.Bras.Cardiol.11-maio-2020. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2020005007208&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em 21/05/2020.
- 16 French hydroxychloroquine-COVID-19 study withdrawn. Disponível em: <https://retractionwatch.com/2020/05/21/french-hydroxychloroquine-covid-19-study-withdrawn/> Acesso em 25/05/2020.

