



07 de abril de 2020

NOTA TÉCNICA INFORMATIVA Nº 02/2020

Evidências científicas frágeis sobre a utilização do medicamento hidroxiclороquina ou cloroquina no tratamento e/ou prevenção de infecção pelo Novo Coronavírus (SARS-CoV-2).

Contextualização

É importante que os governos e instituições sejam transparentes e transmitam informações claras e honestas ao público durante a pandemia da COVID-19. Este grupo de Centros de Informação sobre Medicamentos¹ (CIM) se dispõe a sintetizar e difundir informações que contribuam para a prescrição, dispensação e utilização de medicamentos de forma adequada como parte do nosso compromisso com a saúde das populações.

A medida que aumentam os casos da COVID-19 no mundo, uma grande quantidade de informações incorretas é disseminada pelas redes sociais e aplicativos de mensagens. Recentemente temos recebido diversas perguntas sobre a utilização de hidroxiclороquina e cloroquina para o tratamento da COVID-19.

Atualmente, devido a pandemia que estamos enfrentando, vários medicamentos (antivirais, antiparasitários, imunossuppressores, entre outros) estão sendo avaliados para o tratamento da COVID-19. No entanto, até o momento não existe tratamento antiviral eficaz, nem vacinas que previnam a infecção pelo Novo Coronavírus. Assim, o isolamento e as medidas obrigatórias de distanciamento

¹ Participam da construção desta nota técnica os CIMs do CRF-BA, UFMG (CEMED), UFS-Lagarto, UFC, UNIVASF e UEPB.

social desempenham um papel vital no enfrentamento da situação epidemiológica e na mitigação do impacto na saúde pela pandemia da COVID-19.

Evidências

Pesquisadores de diversos países publicaram informações sobre estudos desenvolvidos para verificar se medicamentos acessíveis (de baixo custo e fácil aquisição) poderiam ser utilizados para tratar a doença causada pelo SARS-CoV-2 (COVID-19).

Uma revisão sistemática incluindo seis trabalhos científicos e 23 ensaios clínicos em andamento, demonstrou atividade *in vitro* do medicamento cloroquina, ou do seu análogo hidroxicloroquina. Conclui-se que tais fármacos parecem inibir efetivamente a replicação do SARS-CoV-2 (Cortegiani et al., 2020). Outros estudos (Yao X et al.; Wang, et al.; Vincent et al.; 2020) demonstraram também inibição da replicação viral *in vitro* com a utilização desses medicamentos. A eficácia da hidroxicloroquina no combate à COVID-19 foi também observada em um ensaio clínico não randomizado realizado por Gautret et al., 2020..

Recentemente, um ensaio clínico randomizado realizado por Chen et al., 2020 demonstrou atividade *in vivo* da hidroxicloroquina em pacientes com infecção por SARS-CoV-2, uma vez que reduziu o tempo de recuperação clínica dos pacientes que participaram do estudo.

Em suma, até a publicação desta nota técnica, os estudos conduzidos têm um número de pacientes reduzidos ou possuem limitações metodológicas importantes (ex. controle de fatores de confusão), o que faz com que as evidências científicas disponíveis acerca da utilização de hidroxicloroquina ou cloroquina para combate à infecção por SARS-CoV-2 sejam inconclusivas ou insuficientes para embasar esse uso clínico. Mais dados necessitam ser coletados de maneira adequada.

Também é necessária atenção especial para as doses relativamente altas de cloroquina ou hidroxicloroquina propostas nos protocolos de tratamento para a COVID-19. Uma overdose é fatal, principalmente devido aos rápidos efeitos cardiovasculares: com hipotensão arterial e distúrbios do ritmo, colapso cardiovascular, convulsões, hipocalcemia, parada cardiovascular, coma, morte

(PRESCRIRE, 2020). As principais reações adversas da cloroquina e hidroxicloroquina para tratamentos de curto prazo, como dor de cabeça, episódios psicóticos, agitação; convulsões; distúrbios digestivos: náusea, vômito, diarreia; zumbido, deficiência auditiva; erupções cutâneas e outros distúrbios da pele; miopatias e neuropatias, fraqueza muscular; cardiopatias, distúrbios do ritmo ventricular, prolongamentos do intervalo QT do eletrocardiograma (PRESCRIRE, 2020).

A **Nota Informativa Nº 6 de 2020** (Ministério da Saúde do Brasil) atualiza informações sobre o uso da cloroquina e seu análogo hidroxicloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves da COVID-19 em ambiente hospitalar. São considerados os eventos adversos que incluem a retinopatia e distúrbios cardiovasculares, além de ter janela terapêutica estreita, definindo, por isso, seu uso estar sujeito a regras estritas, além de ser contra-indicada a automedicação. (BRASIL, 2020).

Assim, o Ministério da Saúde do Brasil liberou cloroquina ou hidroxicloroquina, como terapia adjuvante no tratamento apenas em casos confirmados da COVID-19 de formas graves, em pacientes hospitalizados, sem que outras medidas de suporte sejam preteridas em seu favor. A Nota Informativa Nº 6 de 2020 deixa claro o perfil de gravidade que o paciente deve ter para ser elegível ao tratamento e ainda considera a importância de avaliação por eletrocardiograma (ECG) antes do início do tratamento, e manutenção da avaliação por ECG nos dias subsequentes, devido ao risco de prolongamento do intervalo de QT (BRASIL, 2020).

Recomendações para farmacêuticos

- A cloroquina e seus derivados não devem ser dispensados em farmácias comunitárias para o tratamento ou prevenção da COVID-19;
- O uso de cloroquina e hidroxicloroquina como tratamento da COVID-19 só podem ser dispensados em ambiente hospitalar para tratar as formas graves da doença sob acompanhamento médico e monitorização contínua da situação clínica do paciente, a fim de controlar possíveis reações adversas;
- A dispensação desse medicamento deve ser feita somente mediante a prescrição médica. A ANVISA enquadrou ambos os medicamentos no controle especial;

- A receita deverá ser registrada pelo farmacêutico, que já está obrigado a fazer o controle do medicamento no momento da venda.

Referências

ANVISA. Resolução - RDC N° 351, de 20 de março de 2020. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e dá outras providências. Disponível em:

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/portaria/Resolucao%20n%C2%BA%20351-ANVISA.htm

ANVISA. Nota Técnica sobre Cloroquina e Hidroxicloroquina. Março/2020.

Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Nota+Te%C2%B4cnica+sobre+Cloroquina+e+Hidroxicloroquina.pdf/659d0105-60cf-4cab-b80a-fa0e29e2e799>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. NOTA INFORMATIVA N° 6/2020-DAF/SCTIE/MS. Brasília, 31 de março de 2020.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO.

Cloroquina e Covid – 19. Farmacêutico não deve dispensar o medicamento para prevenção. Março/2020. Disponível em:

<http://www.crfsp.org.br/noticias/11155-cloroquina-e-covid-%E2%80%93-19.html>

CORTEGIANI, A.; INGOGLIA, G.; IPPOLITO, M.; GIARRATANO, A.; EINAV, S. **A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19.** *J Crit Care.* 2020 Mar 10. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32173110>

Gautret et al. (2020) **Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.** *International*

Journal of Antimicrobial Agents – In Press 17 March 2020. Disponível em;
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150618>

LECRUBIER, A. **Covid-19: e se a hidroxicloroquina for a solução?** - Medscape. Disponível em: <https://portugues.medscape.com/verartigo/6504573> Acesso em: 04 de abril de 2020.

PRESCRIRE.ORG. **Covid-19 et hydroxychloroquine : prudence.** Disponível em: <https://www.prescrire.org/fr/203/1845/58619/0/PositionDetails.aspx>. Acesso em: 7 abr. 2020.

LIU, J., CAO, R., XU, M. et al. **Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro.** *Cell Discov* 6, 16 (2020). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41421-020-0156-0>.

VICENT, M.J. et al. **Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread.** *Virology* 2005 aug 22. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1232869/>

WANG, M. CAO, R., ZHANG, L. et al. **Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.** *Cell Research* 30. 269–271(2020). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0#citeas>

YAO, X. et al. **In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).** *Clin Infect Dis*. 09 de março de 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150618>