Diário Oficial Poder Executivo

Estado de São Paulo Seção I

Palácio dos Bandeirantes
Av. Morumbi, 4.500 - Morumbi - CEP 05698-900 - Fone: 3745-3344
Nº 161 – DOE – 14/08/20 - seção 1 – p.17

COORDENADORIA DE PLANEJAMENTO DE SAÚDE

Deliberação CIB nº 68, de 13-08-2020

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, ocorre de forma dinâmica e diferentes estudos são publicados e suas conclusões podem modificar essa abordagem a qualquer tempo;

A Comissão Intergestores Bipartite do Estado de São Paulo - CIB/SP, em sua 302º reunião, realizada em 23/07/2020 aprova e atualiza, a Deliberação CIB 45, de 05/06/2020, publicada em 06/06/2020 em Nota Técnica CIB – Orientações sobre o uso da cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19, no estado de São Paulo, conforme Anexo I. Recomenda-se ainda que não devam ser utilizados os fármacos, cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19, nos casos leves, moderados ou graves. Para os municípios que queiram receber o fármaco cloroquina, enviado pelo Ministério da Saúde aos Estados, a distribuição do medicamento é realizada por meio de solicitação formal do município ao Departamento Regional de Saúde correspondente (DRS). Por sua vez o DRS deve proceder às providências de abastecimento junto à Coordenadoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde de SP (CAF/SES).

NOTE TÉCNICA CIB

Orientações sobre o uso da cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19

Quanto as Evidências Científicas atuais:

1. Revisão sistemática, atualizada em 04/06/2020 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 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 negativação da carga viral e quanto ao aspecto radiológico; efeitos divergentes entre os estudos quanto ao tempo de hospitalização. Essa revisão foi atualizada e já incluía o estudo publicado pela Revista Lancet, que foi posteriormente retratado. Independentemente da retratação e considerando a análise do risco de viés, a conclusão já era que existiam muitas limitações quanto à qualidade metodológica dos estudos disponíveis, havendo necessidade de resultados de mais estudos para aumentar a confiança nos achados;

2. O estudo brasileiro publicado em julho denominado *Coalisão*, multicêntrico, envolveu 667 pacientes hospitalizados, com suspeita ou confirmação de COVID-19, com casos moderados recebendo suplementação de oxigênio. Foram randomizados em 3 grupos: tratamento padrão, tratamento padrão associado a hidroxicloroquina e tratamento padrão associado a hidroxicloroquina mais azitromicina. Os desfechos analisados foram a condição clínica após 15 dias de tratamento e o perfil de segurança. Não houveram diferenças significativas entre os grupos tanto na escala de melhor clínica, mortalidade, complicações como tromboembolismo e insuficiência renal. Sofre o perfil de segurança, foram reportados mais eventos adversos em pacientes que receberam a hidroxicloroquina ou a combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em comparação ao tratamento padrão, como elevação do intervalo QTc e das enzimas hepáticas;
3. O estudo internacional *Recovery,* com 4716 pacientes hospitalizados, comparou um grupo recebendo tratamento padrão associado a hidroxicloroquina e outro grupo recebendo tratamento padrão para o desfecho de mortalidade em 28 dias. Resultados preliminares mostraram que o uso de hidroxicloroquina não foi associado à redução da mortalidade - ao contrário, foi associado ao aumento do tempo de internação e aumento do risco de progressão para ventilação mecânica invasiva ou morte;
4. A Organização Mundial da Saúde conduz o ensaio clínico denominado “Solidarity” para tratamentos com COVID-19 incluindo 400 hospitais em 35 países. Em junho, excluiu novamente a hidroxicloroquina/cloroquina das opções de tratamento avaliadas, em virtude dos resultados preliminares do estudo Recovery, demonstrando que esses fármacos não reduziam a mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19;
5. A Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), em seu informe nº 16 de 17/07/2020, ressalta que a hidroxicloroquina deve ser abandonada em qualquer fase do tratamento da COVID-19, em virtude dos estudos já publicados sobre a avaliação da eficácia e segurança do uso de hidroxicloroquina nas três fases da doença (profilaxia, tratamento precoce e pacientes hospitalizados) e consequentes orientações das sociedades científicas internacionais;
6. O documento *“Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19” foi* publicado em 20/05/2020, antes da publicação de resultados dos dois ensaios clínicos randomizados e controlados citados nesse documento (itens 1.2 e 1.3) e recomendava o uso da cloroquina/hidroxicloroquina mesmo sem haver evidências clínicas comprovando eficácia e segurança;
7. O Conselho Nacional de Saúde por meio da nota nº 042 de 22/05/2020 recomenda ao Ministério da Saúde a suspensão das orientações (item 1.6) para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19 autorizando uso de cloroquina/hidroxicloroquina para tratar sintomas leves da COVID-19.

Quanto a farmacovigilância:

O *Food and Drug Administration (FDA)* em junho passado revogou a autorização para uso emergencial de cloroquina/hidroxicloroquina nos casos de COVID-19 nos Estados Unidos. Em julho advertiu contra o uso ambulatorial desses medicamentos.

Também a European Agency of Medicines (EMA), em 23/04/2020, emitiu nota de 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.

Quanto as 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 7.646, 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.

Quanto ao posicionamento do Conselho Federal de Medicina:

O parecer CFM nº 4/2020 considera o uso sem recomendá-lo, embora sem comprovação dos benefícios, de hidroxicloroquina/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.

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

O documento *"Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19"* explicita 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 hidroxicloroquina/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.

Quanto as evidências entende-se que não suportam o uso generalizado de hidroxicloroquina/cloroquina associado ou não a azitromicina, somando-se às tais evidências o impacto financeiro negativo da incorporação de fármacos para indicação com perfil de eficácia e segurança desfavoráveis.

Quanto a prática da saúde baseada em evidências é responsabilidade inalienável em saúde pública e deve nortear as decisões.

Os gestores municipais tem autonomia e consequente responsabilidade no atendimento de prescrições de cloroquina para os casos de COVID-19.

Referências:

1. Pacheco RL, Pachito DV, Bagattini AM, Riera R. Hidroxicloroquina 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/PIISO140-6736(20)31174-0/fulltext. Acesso em 26/05/2020.
3. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med 2020; NEJMoa2019014. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2019014?articleTools=true. Acesso em: 30/07/2020.
4. RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a 5 multi-centre, randomized, controlled trial – Preliminary Report. Medical Research Council and NIHR. July 15, 2020. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.15.20151852v1.full.pdf. Acesso em 30/07/2020.
5. World Health Organization. Q&A : Hydroxychloroquine and COVID-19. Why was the use of hyroxychloroquine stopped in the Solidarity Trial?. June 19,2020. Disponível em: https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-hydroxychloroquine-and-covid-19. Acesso em 30/07/2020.
6. Sociedade Brasileira de Infectologia.Informe n° 16 da Sociedade Brasileira de Infectologia sobre: atualização sobre a hidroxicloroquina no tratamento precoce da covid-19. Disponível em: https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/principal/2020/07/SBI_Informe_16_HCQ_precoce.pdf. Acesso em 29/07/2020.
7. 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.
8. FDA.FDA NEWS RELEASE.Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine. June 15,2020. Disponível em: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and. Acesso em 30/07/2020.
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. FDA. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for covid-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or. Acesso em 30/07/2020.
11. 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+Ascom+%282%29.pdf/5. Acesso em 21/05/2020.
12. 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.
13. 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: 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.