



Serviço Público Federal
Conselho Regional de Medicina do Estado do Ceará – CREMEC
Av. Antonio Sales, 485 – Joaquim Távora – CEP: 60.135 – 101 - Fortaleza –
CE Fone: (85) 3230-3080
E-Mail: cremec@cremec.org.br

PARECER CREMEC N.º 12/2020 01/06/2020

Protocolo CREMEC nº 5894/2020

Interessado: Sindicato dos Médicos do Ceará.

Assunto: Uso de hidroxiquina e outros medicamentos em pacientes com covid-19.

Parecerista: Câmara Técnica de Infectologia (Dr. Érico Arruda, Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues e Dra. Lara Távora) / Cons. Roberto da Justa Pires Neto.

EMENTA: Considerando a falta de estudos com melhor desenho metodológico, a CT de Infectologia do CREMEC manifesta-se **DESAVORAVELMENTE** ao uso rotineiro dos medicamentos cloroquina, hidroxiquina, azitromicina, ivermectina e nitazoxanida em pacientes com COVID-19, até que existam evidências robustas no meio acadêmico. Contudo, o uso desses fármacos é da competência do médico assistente, que é livre para, em alinhamento com o paciente ou familiar responsável, alertando-os sobre os riscos e falta de evidência clínica na literatura que ampare a indicação, obtendo termo de consentimento, optar pela prescrição no cenário da COVID-19.

O Conselho Regional de Medicina do Estado do Ceará, em Sessão Plenária virtual ocorrida no dia 01/06/2020, aprovou manifestação da Câmara Técnica de Infectologia do CREMEC, coordenada pelo Cons. Roberto da Justa Pires Neto (Coordenador da CT de Infectologia) e apresentada pelos componentes da Câmara Técnica.

DA CONSULTA

O Sindicato dos Médicos do Ceará, através de seu presidente (Dr. Edmar Fernandes de Araújo Filho), questiona o CREMEC sobre a utilização de hidroxiquina para tratamento precoce, inclusive em regime ambulatorial,



Serviço Público Federal
Conselho Regional de Medicina do Estado do Ceará – CREMEC
Av. Antonio Sales, 485 – Joaquim Távora – CEP: 60.135 – 101 - Fortaleza –
CE Fone: (85) 3230-3080
E-Mail: cremec@cremec.org.br

de casos de COVID-19, como preconizado em outro Estado da Federação. Ademais, questiona a possibilidade de uso de outros medicamentos (azitromicina, ivermectina e nitazoxanida).

DO PARECER

Em dezembro de 2019, uma série de casos de doenças respiratórias agudas ocorreram na província de Hubei (Wuhan, China). Essa doença é causada por um vírus da família coronavírus, denominado SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Em 11 de fevereiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) oficialmente denominou a doença em questão como COVID-19. Em face do elevado grau de contágio, a covid-19 rapidamente se espalhou de Wuhan para outras áreas, para outros continentes, terminando por ser reconhecida como PANDEMIA pela OMS. O espectro clínico dessa patologia pode variar de pessoa a pessoa, desde pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos, até quadros de insuficiência respiratória aguda grave, que necessitam de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), inclusive com evolução para Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SARA). Nesse contexto, a mortalidade pode variar de 26% a 86%. No Brasil, o primeiro relato da COVID-19 ocorreu em 25 de fevereiro do corrente ano, em um indivíduo que retornou ao país após viagem à Itália. Em maio de 2020, o Brasil já ultrapassou mais de 400 mil casos de Covid-19 e mais de 25 mil óbitos.

No contexto de uma pandemia grave, como assim ocorre com a COVID-19, inúmeros tratamentos baseados em experiências *in vitro*, relatos pessoais anedóticos, trabalhos sem metodologia rigorosa, passam a ser disseminados globalmente como medidas salvadoras, tornando-se mais um tratamento baseado no emocional do que no rigor científico. Alguns desses tratamentos, não randomizados e sem critérios de pesquisa rígidos, elencaram a cloroquina e a hidroxicloroquina como drogas que teriam efetividade contra o SARS-CoV-2 e que também teriam ação anti-inflamatória, o que poderia ser útil na fase de tempestade de citocinas causada pelo vírus.

A Sociedade Brasileira de Infectologia, Associação de Medicina Intensiva Brasileira e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, visando proporcionar uniformidade nas indicações terapêuticas no contexto da COVID-19, bem como orientar estas intervenções terapêuticas, através das melhores evidências disponíveis no momento de sua elaboração, construíram uma



Serviço Público Federal
Conselho Regional de Medicina do Estado do Ceará – CREMEC
Av. Antonio Sales, 485 – Joaquim Távora – CEP: 60.135 – 101 - Fortaleza –
CE Fone: (85) 3230-3080
E-Mail: cremec@cremec.org.br

diretriz considerando 06 (seis) classes de medicamentos, quais sejam: aminoquinolinas, antivirais, antibacterianos, glicocorticoesteroides, anticoagulantes e imunobiológicos.

O painel de recomendações da referida diretriz entendeu que as evidências disponíveis não sugerem benefício clinicamente significativo do tratamento com a hidroxicloroquina ou com a cloroquina. Pelo contrário, entendeu que o risco de eventos adversos cardiovasculares é moderado, em especial de arritmias.

Até o presente momento, os estudos comparados existentes avaliaram tão somente pacientes hospitalizados, não havendo base para uso ou não das referidas drogas em pacientes ambulatoriais. Contudo, em pacientes graves hospitalizados ou críticos hospitalizados, o uso pode ser considerado mediante decisão compartilhada entre médico e paciente, mediante monitorização frequente de intervalo QT, bem como cuidados acerca do não uso de medicamentos concomitantes que possam prolongar o QT. Vale destacar que houve recomendação para uso preferencial mediante protocolos de pesquisa clínica.

Em maio de 2020, a OMS publicou diretriz para manuseio clínico de pacientes com COVID-19, mas não aprovou o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina, associada ou não com azitromicina, devido ao risco de complicações cardíacas, mesmo para casos graves. Seguem outros tópicos da referida diretriz:

- a) Para pacientes com sintomas leves recomendou uso de sintomáticos, boa alimentação, assim como hidratação, não indicando uso de antibióticos e profiláticos;
- b) Recomendou a monitorização frequente de pacientes com fatores de risco;
- c) Para casos moderados da COVID-19, ou seja, com pneumonia viral, a OMS não recomendou antibióticos (exceto em casos de suspeita de infecção bacteriana associada). Recomendou monitorizar de perto esses pacientes e aqueles com fatores de risco deveriam ser hospitalizados.

O Conselho Nacional de Saúde, ainda em maio de 2020, através da Recomendação nº 042, assumiu posicionamento contrário à liberação de



Serviço Público Federal
Conselho Regional de Medicina do Estado do Ceará – CREMEC
Av. Antonio Sales, 485 – Joaquim Távora – CEP: 60.135 – 101 - Fortaleza –
CE Fone: (85) 3230-3080
E-Mail: cremec@cremec.org.br

cloroquina ou hidroxicloroquina para tratamento de casos leves de COVID-19, não seguindo o entendimento do Ministério da Saúde. De forma expressa, o CNS comentou que, mesmo em uma pandemia, a indicação de terapia deve ser baseada em critérios racionais guiados por referências científicas robustas, além de considerar que a recomendação do Ministério da Saúde se baseou em estudos criticados pela comunidade científica e não apresentou estudos atuais. Vale comentar que a questionada recomendação do MS orienta o manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19, inclusive uso de cloroquina e hidroxicloroquina associado a outros medicamentos para pacientes em sintomas leves de COVID-19.

No nível estadual, recentemente, a Secretaria de Saúde do Ceará recomendou a não utilização rotineira de cloroquina ou hidroxicloroquina para pacientes com COVID-19, mas esclareceu que a prescrição, caso assim ocorra, deverá ser feita em casos individualizados da seguinte forma: a) decisão compartilhada entre médico, paciente e familiares; b) explicação sobre efeitos colaterais ao paciente e familiares; c) informação sobre ausência de evidências seguras; d) assinatura de termo de ciência pelo paciente ou familiar responsável, que deverá constar do prontuário.

A azitromicina tem sido usada previamente como tratamento adjunto, provendo cobertura antibacteriana e potencial efeito imunomodulador e anti-inflamatório no tratamento de algumas doenças virais respiratórias, tendo influenza como exemplo. Os estudos em COVID-19 têm mostrado resultados divergentes, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Um estudo mostrou efeito sinérgico com hidroxicloroquina, *in vitro*, mas não confirmado em análises subsequentes. A perspectiva dessa associação, *in vivo*, traz o risco de potencialização do evento adverso cardiotoxico de alargamento do intervalo QT e arritmias decorrentes, já comentado.

Em relação ao uso da ivermectina no tratamento do paciente acometido pela COVID-19, existem trabalhos *in vitro*, mas ainda sem qualquer nível de evidência de seu uso terapêutico clínico no SARS-CoV-2.

Já em relação ao uso da nitazoxanida, tido como um tradicional agente anti-helmíntico, alguns estudos *in vitro* demonstraram atividade antiviral contra alguns coronavírus. Essa ação estaria mais relacionada ao seu efeito imunomodulador, restabelecendo a homeostase do interferon alfa e beta e, com base nesses resultados, aliando-se ao fato de se tratar de um



Serviço Público Federal
Conselho Regional de Medicina do Estado do Ceará – CREMEC
Av. Antonio Sales, 485 – Joaquim Távora – CEP: 60.135 – 101 - Fortaleza –
CE Fone: (85) 3230-3080
E-Mail: cremec@cremec.org.br

medicamento de baixa toxicidade, alguns autores têm sugerido o uso desse fármaco com potencial tratamento para a COVID-19. Vale ressaltar que ainda não existem estudos que comprovem esse efeito antiviral em ensaios clínicos.

Ante o apresentado, considerando a falta de estudos com melhor desenho metodológico, a CÂMARA TÉCNICA DE INFECTOLOGIA DO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO CEARÁ vem apresentar parecer **DESFAVORÁVEL** ao uso rotineiro dos medicamentos CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA, IVERMECTINA E NITAZOXANIDA em pacientes acometidos de COVID-19, até que existam referências robustas no meio acadêmico. **Contudo**, o uso desses fármacos é da competência do médico assistente, que é livre para, em alinhamento com o paciente ou familiar responsável, alertando-os sobre os riscos e falta de evidência clínica na literatura médica que ampare a indicação, obtendo termo de consentimento, optar pela prescrição no cenário da COVID-19.

Esse é o PARECER, S.M.J

Fortaleza, 01 de junho de 2020

Dr. ÉRICO ARRUDA
Parecerista / CT de Infectologia do CREMEC

Dr. JORGE LUIZ NOBRE RODRIGUES
Parecerista / CT de Infectologia do CREMEC

Dra. LARA TÁVORA
Parecerista / CT de Infectologia do CREMEC

Dr. ROBERTO DA JUSTA PIRES NETO
Conselheiro Coordenador da CT de Infectologia do CREMEC

*Parecer aprovado em Sessão Plenária virtual do CREMEC, em 01/06/2020.



Serviço Público Federal
Conselho Regional de Medicina do Estado do Ceará – CREMEC
Av. Antonio Sales, 485 – Joaquim Távora – CEP: 60.135 – 101 - Fortaleza –
CE Fone: (85) 3230-3080
E-Mail: cremec@cremec.org.br

Referências bibliográficas:

Andreani, J. et al. In Vitro Testing of Combined Hydroxychloroquine and Azithromycin on SARS-CoV-2 Shows Synergistic Effect.

Caly, L., Druce, J.D., Catton, M.G., Jans, D.A., Wagstaff, K.M., The FDA- approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro, Antiviral.

Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-513.

Conselho Nacional De Saúde- Fernando Zasso Pigatto. Presidente do Conselho Nacional de Saúde - RECOMENDAÇÃO Nº 042, DE 22 DE MAIO DE 2020.

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;105949:105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.

Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020.

Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, ChenC, Tipping R, Clineschmidt CM, Sciberras DG, Hsieh JY, Lassetter KC, 2002. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. J Clin Pharmacol 42:1122–1133.

Jasenosky L D Cadena C Mire CE Borisevich V Haridas V The FDA-approved oral drug nitazoxanide amplifies host antiviral responses and inhibits Ebola virus. iScience. 2019;19: 1279–1290.

Joseph Magagnoli et al -Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19- medRxiv preprint doi:

<https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920>.

Kalil AC. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. JAMA. 2020.



Serviço Público Federal
Conselho Regional de Medicina do Estado do Ceará – CREMEC
Av. Antonio Sales, 485 – Joaquim Távora – CEP: 60.135 – 101 - Fortaleza –
CE Fone: (85) 3230-3080
E-Mail: cremec@cremec.org.br

Matthieu MILLION, et al- **Breaking news : The efficacy of Chloroquine derivatives in COVID-19: a meta-analysis based on the first available report, Méditerranée infection, maio 2020 - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738>.**

Microb Pathog. 2020 Apr 25;145:104228. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104228. Online ahead of print.

Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. Med Mal Infect. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>.

Padmanabhan S. 2020. Potential dual therapeutic approach against SARS-CoV-2/COVID-19 with Nitazoxanide and Hydroxychloroquine. [Google Scholar]

Rossignol J-F. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. Journal of Infection and Public Health. 2016;9(3):227–230. doi: 10.1016/j.jiph.2016.04.001

Sanders, JM et al - Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Jama A Review, 2020.

SESA – Nota Técnica: Uso de hidroxicloroquina e cloroquina em pacientes hospitalizados, 25/05/2020.

WHO – Clinical management of Covid: interim guidance, 2020.

Zagury-Orly I, Schwartzstein RM. Covid-19 - A Reminder to Reason. N Engl J Med. 2020.

Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-73