



**DIRETORIA DE ATENÇÃO A SAÚDE
GERÊNCIA DE INTEGRAÇÃO ASSISTENCIAL
DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA**

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO SOBRE O USO DE CLOROQUINA OU
HIDROXICLOROQUINA COM OU SEM AZITROMICINA NO TRATAMENTO E
NA PROFILAXIA DE COVID-19**

Jardel Corrêa de Oliveira
Rodrigo D'Agostini Derech
Ediane Arimatéa Silva
Donavan de Souza Lúcio
Larissa de Freitas Queiroz
Marina Dutra Soncini

1. Introdução

O mundo assistiu no último semestre o surgimento e a propagação de uma nova doença infectocontagiosa, COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2. Além de se espalhar rapidamente, atingindo um grande contingente populacional, essa enfermidade trouxe sobrecarga aos sistemas de saúde e um grande número de mortos. No dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a existência de uma pandemia, alertando sobre a necessidade de se tomar medidas para conter a circulação do vírus.(1)

O Brasil vem apresentado um número crescente de casos de COVID-19, figurando entre os países mais atingidos pela pandemia. De acordo com os dados divulgados pelo Ministério da Saúde no dia 30 de junho de 2020, já houve a confirmação de 1.402.041 casos da doença, com 59.594 óbitos e uma taxa de letalidade de 4,3%.(2)

A falta de um tratamento específico para o vírus tem impulsionado vários estudos, procurando demonstrar algum medicamento que seja eficaz para tratar a doença. Entre eles, cloroquina e hidroxicloroquina passaram a ser avaliados por demonstrarem ação antiviral *in vitro*, com uso associado ou não de azitromicina.

Alguns ensaios clínicos e estudos de coorte foram divulgados nas mídias sociais antes mesmo de passar por revisão externa quanto à sua qualidade por profissionais não vinculados diretamente à pesquisa. Outros chegaram a ser

publicados, mas até o momento ainda se discute sobre a eficácia desses fármacos.

Recentemente, o Ministério da Saúde do Brasil emitiu o documento “Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19”, no qual orienta como realizar a prescrição de difosfato de cloroquina ou de sulfato de hidroxicloroquina, associado com azitromicina, para tratamento de casos leves, moderados ou graves em adultos e crianças e de cloroquina com azitromicina em gestantes. Esse documento cita a recomendação da Sociedade Brasileira de Cardiologia de realizar eletrocardiograma no primeiro, terceiro e quinto dia do tratamento, o que limita o uso da associação para casos leves no contexto da Atenção Primária à Saúde.(3)

No entanto, de acordo com a bula registrada no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), cloroquina é indicada para profilaxia e tratamento de malária e no tratamento de amebíase hepática, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose, porfiria cutânea tardia e erupções polimórficas graves desencadeadas pela luz. Hidroxicloroquina tem indicação para tratamento de malária e azitromicina para algumas infecções sexualmente transmissíveis, do trato respiratório superior (sinusite e faringite/tonsilite) e inferior, da pele e de tecidos moles.(4)

Portanto, não há registro desses medicamentos na ANVISA para COVID-19, sendo que a lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, estabelece no seu artigo 19-T que “são vedados, em todas as esferas de gestão do SUS: I - o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA; II - a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na Anvisa”.(5)

Sobre esse assunto, a Anvisa emitiu uma notícia sobre a eficácia e segurança de cloroquina e hidroxicloroquina para COVID-19:

“Em regra, para que novas indicações terapêuticas sejam incluídas nas bulas dos medicamentos, é necessária a demonstração de segurança e eficácia por meio de estudos clínicos com número representativo de participantes.

Uma vez que os estudos disponíveis acerca da eficácia desses medicamentos ainda não são conclusivos, a Agência tem trabalhado, em conjunto com os principais pesquisadores do país, para discutir, anuir e acompanhar os próximos estudos que trarão mais resultados sobre o uso adequado e seguro dessas e de outras possíveis terapias para o tratamento da Covid-19.

A Anvisa já aprovou a condução do primeiro estudo para a cloroquina e a hidroxicloroquina no Brasil. Os resultados desse e de outros estudos são necessários para que a Agência possa concluir quanto à segurança e à eficácia desses medicamentos no tratamento da Covid-19”.

No dia 1º de abril de 2020, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) emitiu comunicado relatando que a eficácia de cloroquina e hidroxicloroquina para o tratamento de COVID-19 ainda não havia sido estabelecida. Recomendou que o uso deveria ser feito apenas em ensaios clínicos ou programas de uso emergencial e alertou para o risco de efeitos adversos graves.(6)

O FDA (*Food and Drug Administration*), que inicialmente havia liberado o uso emergencial desses dois fármacos no contexto da pandemia, voltou atrás no dia 15 de junho de 2020, revogando sua decisão. Em comunicado, a agência norte-americana mencionou que era improvável que cloroquina e hidroxicloroquina fossem efetivos no tratamento de COVID-19 e chamou atenção para o balanço de risco e benefício desfavorável devido a eventos adversos cardíacos e outros potencialmente graves.(7) Emitiu também uma nota de alerta contrária ao uso desses medicamentos fora de ambientes hospitalares e de ensaios clínicos devido ao risco de arritmias cardíacas.(8)

Uma nota recente, emitida pela Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina, considera que as evidências científicas disponíveis para o uso da cloroquina e hidroxicloroquina para o tratamento de COVID-19 não comprovam benefícios e apontam riscos importantes relacionados a efeitos adversos. O documento faz referência a pactuação nº 239/2020, da Comissão Intergestores Bipartite (CIB), a qual definiu que o uso e a prescrição desses medicamentos estão condicionados à avaliação médica, com a realização de anamnese, exame físico e exames complementares, e que os critérios clínicos para início do tratamento em qualquer fase da doença não excluem a necessidade de confirmação laboratorial e radiológica. Para o uso de cloroquina, que é o único medicamento fornecido pelo Ministério da Saúde até o momento, deverão ser realizados, além de uma série de exames laboratoriais, eletrocardiograma e tomografia computadores de tórax. Porém, tais exames não estão prontamente disponíveis no contexto da Atenção Primária à Saúde.(9)

Em meio a essa polêmica e ao contexto da pandemia, no Brasil, médicos e pesquisadores têm defendido diferentes pontos de vista, com argumentos contrários e favoráveis ao uso de tais medicamentos. Conduto, o artigo 113 do código de ética médica menciona que é vedado “divulgar, fora do meio científico, processo de tratamento ou descoberta cujo valor ainda não esteja expressamente reconhecido cientificamente por órgão competente”.(10)

Ressalta-se que, quando se buscam novos tratamentos, sempre se deve partir do princípio de que eles podem não funcionar ou causar algum dano, cabendo como ônus da prova demonstrar que eles têm eficácia e segurança. O que se tem visto, motivada pelo medo diante da atual pandemia, é uma inversão

desses valores. Em razão da premissa de poder salvar vidas, assume-se que tratamentos são efetivos e seguros antes mesmo de demonstrá-lo de forma cientificamente aceitável, o que pode implicar em grave risco para a saúde da população.

Diante dessas dúvidas, a Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica (CFT) da Secretaria Municipal de Saúde de Florianópolis elaborou este parecer com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de cloroquina ou hidroxicloroquina, associada ou não com azitromicina, no tratamento de COVID-19.

2. Métodos

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, com busca por artigos publicados até 30 de maio de 2020, sem restrição de idioma. A pergunta de pesquisa foi definida por meio do modelo PICO:

- População: pessoas com COVID-19 ou expostas à doença
- Intervenção: cloroquina ou hidroxicloroquina com ou sem azitromicina
- Comparador: placebo ou nenhum tratamento
- Desfechos: mortalidade, necessidade de UTI/respirador/ventilação mecânica, necessidade de internação, tempo de permanência na UTI, tempo de internação, melhora dos sintomas clínicos, profilaxia, clearance viral (negativação da reação em cadeia de polimerase ou cultura), melhora dos achados radiológicos e efeitos adversos.

Cabe destacar que diante da inexistência de um tratamento específico sabidamente eficaz e seguro para COVID-19, a comparação deve se dar com placebo ou nenhum tratamento. Estudos comparando diferentes doses, regimes de tratamento ou mesmo diferentes fármacos só deveriam ser concebidos a partir da demonstração de que algum medicamento tem eficácia contra a doença.

Incluíram-se estudos primários, como ensaios clínicos controlados ou estudos observacionais (coortes ou casos-controles).

Os critérios de exclusão foram o uso de cloroquina, hidroxicloroquina ou azitromicina para outras condições de saúde que não COVID-19, outras intervenções ou comparadores e outros tipos de estudo, como estudos transversais, *in vitro*, cartas ao editor, editoriais e comentários.

Foram utilizados os descritores Decs e Mesh para definir a estratégia de busca, que foi a mesma utilizada em todas as fontes:

(Chloroquine or Chlorochin or "Chloroquine Sulfate" or Hydroxychloroquine or Hydroxychlorochin or "Hydroxychloroquine Sulfate" or Oxychloroquine or

Oxychlorochin or Azithromycin or Azythromycin or "Azithromycin Dihydrate" or "Azithromycin Monohydrate") and ("COVID-19" or "2019 novel coronavirus disease" or "COVID19" or "COVID-19 pandemic" or "SARS-CoV-2 infection" or "COVID-19 virus disease" or "2019 novel coronavirus infection" or "2019-nCoV infection" or "coronavirus disease 2019" or "coronavirus disease-19" or "2019-nCoV disease" or "COVID-19 virus infection" or Coronavirus or Coronaviruses)

Foi realizada pesquisa no Pubmed, com os filtros "Clinical Trial" e "Observational Study", no TripDataBase, NHS Evidence, com filtro "primary research", no Epistemonikos, com filtros "primary study" e "RCT", e na Cochrane Library, com os filtros "trials" e "Embase".

Os resultados da busca foram agrupados no gerenciador de referências Zotero, com a exclusão dos estudos duplicados e daqueles que ainda estavam em andamento e a seleção dos artigos inicialmente pelo título e pelo resumo. Os estudos restantes foram avaliados na íntegra e submetidos aos critérios de inclusão e exclusão para definir se eram elegíveis para responder à pergunta de pesquisa.

Foi realizada busca adicional de artigos por meio de contato com outros pesquisadores e da revisão das referências dos estudos elegíveis e de outros pareceres emitidos por grupos de pesquisadores sobre o mesmo tema.(11,12)

A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada de acordo os *checklists* do *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN). Os pareceristas avaliaram primeiramente os estudos de forma individual e depois o *checklist* de cada estudo foi revisado em conjunto pelo grupo da CFT.(13)

A extração dos dados seguiu o mesmo processo, inicialmente sendo realizada individualmente por um dos pareceristas e depois revisada pelo grupo.

3. Resultados

A partir das fontes de pesquisa foram identificados 294 artigos, dos quais se excluíram 213 por serem duplicatas ou estudos ainda em andamento. Dos 81 restantes, 70 foram excluídos pelo título e abstract, selecionando-se 11 estudos para leitura completa. Desses, um foi excluído porque comparou cloroquina com lopinavir mais ritonavir. Outro, embora tenha sido colocado pelos autores como um estudo de coorte, não tinha comparador e era uma série de casos. Dois estudos compararam, um deles doses diferentes de cloroquina e outro hidroxicloroquina *versus* hidroxicloroquina com azitromicina. Por fim, um estudo foi excluído porque os autores solicitaram sua retirada do periódico em que foi publicado por identificarem problemas na base de dados utilizada para a pesquisa. Restaram 6 artigos.

Adicionalmente, foram incluídos mais 3 estudos, um sobre profilaxia pós-exposição, publicado no dia 3 de junho de 2020, posteriormente à data das

buscas realizadas, um nas referências do estudo de série de casos e outro que era um estudo não publicado, sem revisão por pares, identificado em um parecer emitido por outros pesquisadores.(11)

Dos 9 estudos avaliados, 5 eram ensaios clínicos controlados e 4 estudos de coorte retrospectivos (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

| Autor, ano | Tipo de estudo | Amostra (n, idade) | Cenário (APS/ambulatorial ou hospitalar; país; gravidade da doença) | Tempo de seguimento | Intervenção vs comparador | Tempo para início da terapia | Qualidade do estudo |
|---------------------------------|--|---|--|--|--|--|---------------------|
| Chen J et al, abr/2020 (14) | Ensaio clínico controlado randomizado | n=30, >=18 anos | Hospital, China, doença moderada | 2 semanas | Hidroxicloroquina + tratamento convencional vs tratamento convencional | No dia da admissão, em média no sexto dia de evolução da doença | Baixa |
| Gautret et al, abr/2020 (15) | Ensaio Clínico controlado, não randomizado | n=42, >12 anos | Hospital, França, 61,1% com infecção do trato respiratório superior, 22,2% do inferior e 16,7% assintomáticos | 14 dias | Hidroxicloroquina com ou sem azitromicina (6/26 receberam azitromicina) vs nenhum tratamento | Média de 4 dias | Muito baixa |
| Chen Z et al, abr/2020 (16) | Ensaio clínico controlado randomizado | n=62, >18 anos, média de 44,7 anos | Hospital, China, pacientes com pneumonia na tomografia de tórax | 5 dias ou até aparecimento de sinais de gravidade (critério de exclusão) | Hidroxicloroquina + tratamento convencional vs tratamento convencional | Em média, 2,6 dias depois do início da febre e 2,4 dias depois do início da tosse | Baixa |
| Tang et al, maio/2020 (17) | Ensaio clínico controlado randomizado | n=150, 18 anos ou mais | Hospital, China, 98,7% com doença leve a moderada | 23 dias | Atendimento padrão + Hidroxicloroquina vs atendimento padrão | Média de 16,6 dias depois do início dos sintomas | Baixa |
| Boulware et al, junho/2020 (18) | Ensaio clínico controlado randomizado | n=821, >18 anos. (média de 40 anos) | Pessoas da comunidade, Estados Unidos e Canadá, profilaxia pós-exposição profissional ou doméstica à casos confirmados | 14 dias | Hidroxicloroquina vs placebo | Dias depois da exposição - Grupo HCQ: 1 dia 18,6% 2 dias 24,2% 3 dias 23,7% 4 dias 33,4% - Grupo placebo: 1 dia 15,5% 2 dias 26% 3 dias 28,7% 4 dias 29,7% | Muito baixa |
| Magagnoli et al, abr/2020 (19) | Coorte retrospectiva | n=368 homens, média de idade de 68 a 70 anos nos grupos avaliados | Hospitais de veteranos, Estados Unidos, 34,2% com saturação de O2 <= 94% na admissão | Não informa. Incluiu pacientes de 9 março a 11 abril de 2020 | Hidroxicloroquina vs hidroxicloroquina com azitromicina vs grupo sem hidroxicloroquina | Não informa | Baixa |

| | | | | | | | |
|---------------------------------|----------------------|-----------------------------|---|---------------------|--|--|-------|
| Mahévas et al, maio/2020 (20) | Coorte retrospectiva | n=181, 18-80 anos | 4 hospitais, França, pacientes com pneumonia e necessidade de oxigenioterapia | 21 dias | Hidroxicloroquina vs tratamento convencional | Média de 7 dias de sintomas na admissão. Tratamento foi iniciado em 91,3% dos pacientes em até 48 hs depois da admissão. | Baixa |
| Rosenberg et al, maio/2020 (21) | Coorte retrospectiva | N=1438, sem limite de idade | 25 hospitais, Estados Unidos, 37,5% com saturação de O ₂ <94% e 85,8% com achados anormais nos exames de imagem do tórax | Tempo de internação | Hidroxicloroquina (HCQ) + azitromicina vs hidroxicloroquina sozinha vs azitromicina sozinha vs nenhum dos dois medicamentos. | Média de 1 dia pós admissão para HCQ e 0 dias para azitromicina | Baixa |
| Geleris et al, maio/2020 (22) | Coorte retrospectiva | n=1446, adultos | Hospital, Estados Unidos | Em média, 22,5 dias | Hidroxicloroquina + tratamento convencional vs tratamento convencional | Dos que receberam hidroxicloroquina, 45,8% receberam nas primeiras 24h depois da admissão na emergência e 85,9% em até 48hs. Não explicita o tempo médio de sintomas até ao início da terapia. | Baixa |

A avaliação de qualidade dos estudos está disponível no Apêndice (Tabelas 2 e 3).

Um ensaio clínico controlado randomizado(14), que envolveu pessoas com COVID-19 moderada, comparou tratamento convencional mais hidroxicloroquina (n=15) com tratamento convencional (n=15). O desfecho primário foi a negatificação do teste de detecção viral (reação em cadeia de polimerase - PCR) no 7º dia. A amostra foi muito pequena. Os próprios autores estimaram que seria necessária uma amostra bem maior para um resultado definitivo. A randomização não foi adequadamente descrita e o estudo foi aberto. Foram utilizados outros medicamentos além do tratamento sob teste e embora descritos em termos absolutos, não foi mencionado se houve diferença estatística neste aspecto entre os grupos.

Outro ensaio clínico controlado(15), mas não randomizado, avaliou a eficácia de hidroxicloroquina (n=26) comparada a nenhum tratamento (n=16). O desfecho primário foi a negatificação do teste de detecção viral (PCR) no 6º dia de tratamento. Ambos os grupos receberam tratamento com sintomáticos, os quais não foram descritos, e azitromicina foi administrada para uma parte do

grupo de hidroxicloroquina conforme julgamento clínico. Todos os participantes do grupo intervenção e apenas parte do grupo controle eram do mesmo hospital. O restante do grupo controle foi obtido de outros hospitais para fazer a comparação, o que pode ter gerado diferenças no tratamento ofertado. O estudo incluiu inicialmente 42 pessoas (26 no grupo hidroxicloroquina e 16 no grupo controle), mas 6 pessoas foram excluídas da análise no grupo intervenção (3 que foram para unidade de terapia intensiva, 1 óbito, 1 por apresentar náuseas e 1 por ter deixado o hospital). Não houve perdas no grupo controle. As características iniciais dos participantes foram apresentadas apenas para os 36 que seguiram no estudo até o final, havendo diferença na faixa etária, que foi maior no grupo hidroxicloroquina (média de 51,2 anos +/- 18,7 vs 37,3 anos +/- 24). A gravidade da doença e a presença de fatores de risco (hipertensão, diabetes, doenças cardíacas e respiratórias, imunossupressão) não foram consideradas na comparação quanto aos fatores prognósticos no início do estudo. Embora tenha sido feita uma avaliação de um subgrupo que recebeu azitromicina e hidroxicloroquina, comparando aos que receberam somente hidroxicloroquina e ao grupo controle, este braço de tratamento não fazia parte do objetivo do estudo e não foram demonstradas as características iniciais considerando este subgrupo. O ensaio foi aberto e a amostra foi menor do que a planejada pelos autores. Apesar de descrever que avaliaria como desfechos secundários a temperatura corporal, a frequência cardíaca, o tempo de internação, a mortalidade e a ocorrência de efeitos adversos, tais resultados não foram relatados. Ao invés disso, como descrito acima, um caso de óbito e um abandono de tratamento por efeito adverso, ambos no grupo hidroxicloroquina, foram excluídos da análise.

Em outro ensaio clínico randomizado(16), 31 participantes receberam apenas o tratamento convencional (terapia com oxigênio, agentes antivirais e antibacterianos e imunoglobulina, com ou sem corticosteroide) e outros 31 hidroxicloroquina associada ao tratamento convencional. O estudo avaliou o tempo para recuperação clínica, caracterizado pela melhora da febre e da tosse por mais que 72 horas, e a mudança na tomografia computadorizada de tórax. O estudo relata que 4 pacientes do grupo controle evoluíram para doença grave, mas ele não caracteriza o que foi considerado como doença grave e este desfecho não estava previsto inicialmente nos métodos do estudo. O estudo menciona que foi cegado, mas foi um estudo aberto, que sequer fez uso de placebo. Os grupos de intervenção e controle foram similares em termos de sexo e idade, mas não houve descrição quanto a parâmetros como etnia e presença de comorbidades. Também não foi descrito em detalhes o tratamento convencional e quantos pacientes receberam, ou não, corticosteroide, antivirais, antibacterianos e imunoglobulina em cada grupo.

Ensaio clínico controlado randomizado(17) avaliou pacientes com COVID-19 leve ou moderado, sendo que 75 receberam tratamento convencional (fluidos intravenosos, suplementação de oxigênio, monitoramento hemodinâmico, cuidados intensivos e administração concomitante de outros medicamentos) e 75 o tratamento convencional mais hidroxicloroquina. Os desfechos primários eram a negatificação do teste de detecção viral (PCR) em 28 dias e a ocorrência

de efeitos adversos. O estudo foi aberto. A amostra desejada no início do estudo não foi atingida e o ensaio foi interrompido antes do tempo previsto. Os grupos tiveram outros tratamentos farmacológicos antes e depois da randomização e não foi apresentada uma análise estatística para avaliar se havia diferença entre os grupos nas características iniciais dos participantes. O tratamento foi iniciado em média 16,6 dias depois do início dos sintomas, o que pode ter contribuído para a ausência de benefício identificada no estudo.

Um ensaio clínico controlado randomizado(18) comparou hidroxicloroquina (n=414) com placebo (n=407). O objetivo foi avaliar o uso de hidroxicloroquina como profilaxia para prevenir infecção sintomática depois de exposição profissional ou domiciliar de alto risco a casos confirmados de COVID-19. O desfecho primário foi doença sintomática confirmada por PCR ou sintomas relacionados ao COVID-19, se o teste não estava disponível. No entanto, poucos casos foram confirmados por PCR (apenas 14,16%). A maioria foi confirmada por um escore de sintomas não validado. Muitas comorbidades que poderiam interferir nos desfechos não foram consideradas, como tabagismo, doenças respiratórias crônicas, cardíacas e outras. O cegamento pode ter sido comprometido pois os comprimidos de hidroxicloroquina e de placebo não eram idênticos.

Coorte retrospectiva(19) avaliou hidroxicloroquina (n=97), hidroxicloroquina com azitromicina (n=113) e pacientes que não usaram hidroxicloroquina (n=158). Os dois desfechos primários foram mortalidade e necessidade de ventilação mecânica. Não houve uniformidade entre os grupos em características clínicas como sinais vitais na admissão, exames laboratoriais, uso de medicamentos e comorbidades, mas foi realizado ajuste estatístico para os confundidores na análise dos desfechos.

Outra coorte retrospectiva(20) analisou uso de hidroxicloroquina (n=92) vs tratamento convencional (n=89), o qual não foi padronizado. O desfecho primário foi a sobrevivência sem transferência para a unidade de terapia intensiva no 21º dia. O grupo controle tinha mais pessoas com comorbidades e o uso de antibióticos foi diferente entre os grupos, mas a análise dos desfechos foi ajustada para os fatores confundidores.

Uma outra coorte retrospectiva(21) selecionou os participantes por amostragem estratificada e os prontuários foram solicitados aos hospitais. Depois de excluir pacientes por alta nas primeiras 24 horas, prontuários incompletos e aqueles que continuavam hospitalizados até o último dia de coleta, um total de 1438 participantes foi obtido. Comparou pacientes que tomaram hidroxicloroquina com azitromicina (n=735), apenas hidroxicloroquina (n=271), apenas azitromicina (n=211) ou nenhum desses medicamentos (n=221). O desfecho primário foi a mortalidade intrahospitalar. Apresentou diferenças entre os grupos quanto a doenças pré-existentes dos participantes, etnia, sexo, idade, gravidade da doença ao dar entrada no hospital e diferenças entre o tamanho dos grupos. O tempo de início de tratamento, a duração do tratamento e as doses foram diferentes tanto entre os grupos como dentro de cada grupo. Entretanto, três análises de sensibilidade considerando efeitos aleatórios, a estratificação

dos grupos e o tratamento tempo-dependente das intervenções foram feitos a fim de minimizar os vieses. Apesar dos prontuários terem sido acessados mais de uma vez, as únicas fontes de informações sobre as internações e tratamentos foram os prontuários e prescrições, podendo estes conter erros.

Um estudo de coorte retrospectiva(22) selecionou 1446 pacientes, dos quais 70 foram excluídos. Avaliou 811 que receberam hidroxicloroquina, comparado com 565 que não fizeram uso desse medicamento. A necessidade de intubação ou morte foi o desfecho primário. Houve diferenças estatisticamente significantes nas características iniciais dos participantes entre o grupo exposto à hidroxicloroquina e o grupo não exposto. No entanto, foi realizada análise estatística com ajuste para os fatores de confusão. O estudo não explicitou os casos de perda de seguimento ou o que foi feito em relação a esses casos.

3.1 Negativação do exame de PCR

Três ensaios clínicos avaliaram este desfecho(14,15,17). Dois estudos de baixa qualidade(14,17), um cuja maioria dos participantes tinham doença leve a moderada e outro com doença moderada não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre hidroxicloroquina e o grupo controle. O ensaio que envolveu pacientes leves iniciou o tratamento em média 16,6 dias depois do início dos sintomas, o que pode ter contribuído para a ausência de efeito. O único estudo(15) que mostrou resultado favorável para a hidroxicloroquina e sua associação com azitromicina foi de muito baixa qualidade, não randomizado e aberto, com uma amostra pequena e menor do que a programada pelos autores e ainda com problemas quanto a avaliação dos fatores prognósticos nos grupos.

3.2 Melhora radiológica

Um ensaio clínico de baixa qualidade(14) de pessoas com doença moderada comentou sobre a evolução radiológica dos participantes, mas não apresentou medidas de comparação entre os grupos. Outro ensaio de baixa qualidade(16), que avaliou pacientes com pneumonia diagnosticada por tomografia computadorizada de tórax, demonstrou uma maior proporção de pacientes com melhora radiológica no grupo que recebeu hidroxicloroquina (80,6%, 25 de 31) em relação ao grupo controle (54,8%, 17 de 31), $p=0,0476$, mas não apresentou medidas de precisão (intervalo de confiança).

3.3 Melhora de sinais e sintomas clínicos

Ensaio clínico de baixa qualidade(14) de pessoas com doença moderada relatou a evolução da febre, mas não apresentou medidas de comparação entre os grupos. Outro ensaio de muito baixa qualidade(15) comentou que iria avaliar como desfecho secundário a temperatura e a frequência respiratória, porém não apresentou os resultados. Em ensaio de baixa qualidade de pacientes com pneumonia(16) o tempo de recuperação da temperatura corporal foi considerado significativamente reduzido no grupo que recebeu hidroxicloroquina [2.2 (0.4) dias] comparado ao grupo controle [3.2 (1.3) dias], $p=0,0008$. Os autores

comentaram que o tempo para remissão da tosse foi mais curto também no grupo hidroxicloroquina, mas não apresentaram o resultado.

3.4 Necessidade de internação

Esse desfecho não foi verificado por nenhum dos estudos clínicos e observacionais que avaliaram o uso terapêutico de hidroxicloroquina com ou sem azitromicina, até porque todos foram conduzidos em hospitais. Em um ensaio clínico de muito baixa qualidade(18) que analisou o uso profilático pós-exposição a casos confirmados de COVID-19, houve uma internação no grupo hidroxicloroquina e uma no grupo placebo ($p=0,99$).

3.5 Tempo de internação

Um ensaio clínico de muito baixa qualidade(15) colocou que iria avaliar como desfecho secundário o tempo de internação, mas não apresentou os resultados. Uma coorte retrospectiva de baixa qualidade(20) não identificou diferença na alta para casa ou para reabilitação no 21º dia entre o grupo hidroxicloroquina e o grupo controle. Outra coorte retrospectiva de baixa qualidade(21) avaliou o tempo de internação, mas não realizou nenhuma medida de comparação entre os grupos (hidroxicloroquina mais azitromicina, hidroxicloroquina isolada, azitromicina isolada e nenhum desses medicamentos) e nenhuma análise ajustada pelos confundidores.

3.6 Necessidade de tratamento na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) ou de uso de respirador/ventilação mecânica

Uma coorte retrospectiva de baixa qualidade(19) demonstrou que não houve diferença no uso de ventilação mecânica no grupo hidroxicloroquina ou no grupo hidroxicloroquina mais azitromicina, comparados ao grupo que não utilizou hidroxicloroquina. Outra coorte retrospectiva de baixa qualidade(20) não encontrou diferença no desmame da oxigenioterapia entre hidroxicloroquina e o grupo controle. Em uma coorte retrospectiva de baixa qualidade(21), mais pacientes nos grupos hidroxicloroquina mais azitromicina (27,1%) e hidroxicloroquina isolada (18,8%), do que naqueles que receberam azitromicina isolada (6,2%) e nenhum desses medicamentos (8,1%), necessitaram de ventilação mecânica. Da mesma forma, houve maior necessidade de admissão na UTI naqueles que receberam hidroxicloroquina mais azitromicina (30,7%) e hidroxicloroquina isolada (19,2%), que naqueles com azitromicina isolada (10,9%) e nenhum medicamento (12,2%). Entretanto, 56,1% dos pacientes em todos os grupos foram para UTI durante o 1º dia de admissão hospitalar e estes desfechos (necessidade de ventilação mecânica e UTI) não foram avaliados de maneira ajustada para os fatores de confusão. A necessidade de intubação ou morte foi analisada como desfecho primário combinado em outra coorte retrospectiva de baixa qualidade(22). Na análise sem ajuste estatístico, pacientes que receberam hidroxicloroquina eram mais propensos a ter o desfecho (morte ou intubação) do que os que não receberam ($HR= 2,37$; IC 95% 1,84 a 3,02). Porém, na análise multivariável não houve associação significativa entre hidroxicloroquina e o desfecho de intubação ou morte ($HR 1,00$; 95% IC

95% 0,76 a 1,32), assim como nas análises ajustadas por ponderação de probabilidade inversa, pareamento e escore de propensão.

3.7 Tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva

Nenhum estudo avaliou esse desfecho.

3.8 Mortalidade

Em dois ensaios clínicos, de baixa(14) e muito baixa qualidade(18), um de pessoas com doença moderada e outro de profilaxia pós-exposição, não houve nenhuma morte no grupo hidroxiclороquina e no grupo controle, que foi um desfecho secundário. Um ensaio clínico de muito baixa qualidade(15) mencionou que iria avaliar a mortalidade como desfecho secundário, mas não mostrou o resultado e ainda excluiu da análise um paciente do grupo hidroxiclороquina que havia falecido. Esse desfecho acabou sendo avaliado mais nos estudos de coorte retrospectiva(19–22). Em um deles(19), de baixa qualidade, houve um risco maior de morte por qualquer causa no grupo hidroxiclороquina (HR ajustado 2,61; IC 95% 1,10 a 6,17; p=0,03), mas não no grupo hidroxiclороquina mais azitromicina, comparados ao grupo que não recebeu hidroxiclороquina. No desfecho secundário, morte nos pacientes que necessitaram de ventilação mecânica, não houve diferença entre os grupos hidroxiclороquina e hidroxiclороquina mais azitromicina, comparados ao grupo que não recebeu hidroxiclороquina. Em outro estudo de baixa qualidade(20), que avaliou pessoas com pneumonia e necessidade de oxigenioterapia, não houve diferença na sobrevida geral no 21º dia entre hidroxiclороquina e o grupo controle, nem na sobrevida no grupo de pacientes que não necessitaram de admissão à UTI no 21º dia de internação. Em outro estudo de baixa qualidade(21), na análise não ajustada, foram observadas diferenças na morte hospitalar entre hidroxiclороquina mais azitromicina (25,7%, IC 95% 22,3% a 28,9%), hidroxiclороquina isolada (19,9%, IC 95% 15,2% a 24,7%), azitromicina isolada (10,0%, IC 95% 5,9% a 14,0%) e nenhum medicamento (2,7%, IC 95% 8,3% a 17,1%), p< 0.001. Na análise ajustada por fatores demográficos, hospital específico, condições preexistentes e gravidade da doença, nenhuma diferença significativa na mortalidade foi vista entre os grupos. A mortalidade ou a necessidade de intubação foi analisada como desfecho primário combinado em outra coorte de baixa qualidade(22), como já citado anteriormente. Na análise sem ajuste estatístico, pacientes que receberam hidroxiclороquina eram mais propensos a ter o desfecho (morte ou intubação) do que os que não receberam (HR= 2,37; IC 95% 1,84 a 3,02). Porém, na análise multivariável não houve associação significativa entre hidroxiclороquina e o desfecho de intubação ou morte (HR 1,00; IC 95% 0,76 a 1,32), assim como nas análises ajustadas por ponderação de probabilidade inversa, pareamento e escore de propensão.

3.9 Profilaxia

Um ensaio clínico de muito baixa qualidade(18) avaliou a profilaxia pós-exposição profissional ou domiciliar a casos confirmados de COVID-19. Não houve diferença entre hidroxiclороquina e placebo no desfecho primário de doença sintomática confirmada por PCR ou de sintomas relacionados a COVID-

19 (medidos por um escore de sintomas, se o PCR não estava disponível). Ressalta-se que a maioria dos casos foi confirmado pelo escore de sintomas, que não é um instrumento validado.

3.10 Efeitos adversos

Um ensaio clínico de baixa qualidade(14) não encontrou diferença entre hidroxiclороquina e o grupo controle. Outro ensaio(15), de muito baixa qualidade, menciona que iria avaliar como desfecho secundário, mas não apresenta os resultados e excluiu um paciente da análise no grupo hidroxiclороquina por apresentar náuseas. Outros três ensaios clínicos descreveram efeitos adversos. Em um deles(16), de baixa qualidade, dois pacientes no grupo hidroxiclороquina tiveram efeitos adversos leves. Um desenvolveu rash e outro apresentou cefaleia. Em outro(17), de baixa qualidade, 30% dos pacientes no grupo hidroxiclороquina reportaram efeitos adversos e 9% no grupo controle. O efeito mais comum foi diarreia (10%), que ocorreu apenas no grupo hidroxiclороquina. Um paciente descontinuou o tratamento por visão turva e um teve a dose ajustada por relatar sede. No outro ensaio (18), de muito baixa qualidade, os efeitos adversos foram mais comuns em pacientes que utilizaram hidroxiclороquina, 40,1% contra 16,8% do placebo ($p<0,001$). Náuseas, fezes amolecidas e desconforto abdominal foram os mais comuns. Não houve efeitos adversos graves ou arritmias cardíacas. Dois estudos de coorte retrospectiva de baixa qualidade avaliaram a segurança. Em um deles(20), oito (10%) pacientes do grupo tratamento tiveram que descontinuar hidroxiclороquina devido à alterações no eletrocardiograma. Um teve bloqueio atrioventricular de 1º grau dois dias depois do início do tratamento. Um paciente, que iniciou hidroxiclороquina no quinto dia de internação, foi transferido dois dias depois para UTI, recebeu lopinavir com ritonavir e desenvolveu bloqueio de ramo esquerdo no oitavo dia. Nenhum destes pacientes recebeu azitromicina concomitantemente. Na outra coorte(21), dentre os efeitos adversos relatados nos grupos hidroxiclороquina mais azitromicina, hidroxiclороquina isolada, azitromicina isolada e nenhum desses medicamentos, houve, respectivamente, diarreia em 11,6%, 17%, 8,5% e 7,2% ($p=0,003$); parada cardíaca em 15,5%, 13,7%, 6,2% e 6,8% ($p<0,001$); anormalidades eletrocardiográficas em 27,1%, 27,3%, 16,1% e 14% ($p<0,001$); arritmias em 20,4%, 16,2%, 10,9% e 10,4% ($p<0,001$); prolongamento QT em 11%, 14,4%, 7,1% e 5,9% ($p=0,006$), demonstrando maior risco de efeitos adversos entre aqueles que utilizaram hidroxiclороquina com ou sem azitromicina. Na análise por modelo de regressão logística, a parada cardíaca foi mais provável em pacientes que receberam hidroxiclороquina mais azitromicina (OR ajustado 2,13, IC 95% 1,12 a 4,05), mas não hidroxiclороquina isolada e azitromicina isolada, quando comparados com o grupo que não recebeu nenhum dos medicamentos. Porém, no modelo de análise ajustada não houve diferenças em achados anormais no eletrocardiograma entre os grupos.

4. Conclusão

Os estudos avaliados nesse parecer sobre o uso de cloroquina ou hidroxiclороquina com ou sem azitromicina para o tratamento ou profilaxia de

COVID-19 são todos de baixa ou muito baixa qualidade e não se aplicam ao cenário da Atenção Primária à Saúde (APS). Muitos deles incluem pacientes com doença moderada ou grave, com pneumonia, alteração em exames de imagem do tórax ou baixa saturação de oxigênio, que não devem ser manejados na APS. Um ensaio clínico que incluiu pacientes com doença leve falhou em demonstrar benefícios com o uso de hidroxicloroquina, embora o início tardio do tratamento possa ter prejudicado a análise dos desfechos. Os dados disponíveis não demonstram efeito benéfico desses fármacos na negatização do PCR e consequentemente na possível redução do tempo de transmissão da doença. Também não houve benefício na necessidade de UTI e de ventilação mecânica e na mortalidade. Um estudo tentou avaliar o uso profilático, mas falhou em demonstrar alguma eficácia, embora tenha medido o desfecho primário de forma inadequada. É importante destacar que não foi identificado nenhum estudo que tenha analisado o uso de cloroquina. Além disso, de acordo com os dados de uma das coortes retrospectivas, tratamentos com hidroxicloroquina podem estar associados com maior risco de arritmias e de parada cardíaca. Por esses motivos, a Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica da Secretaria Municipal de Saúde de Florianópolis recomenda que não se utilizem tratamentos ou profilaxia com cloroquina ou hidroxicloroquina com ou sem azitromicina para COVID-19. Caso sejam realizados novos estudos com qualidade metodológica adequada e que preencham os critérios de inclusão desse parecer, essa recomendação será reavaliada.

Recomendação:

Não inclusão de cloroquina ou hidroxicloroquina com ou sem azitromicina para tratamento ou profilaxia de COVID-19 na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME).

Florianópolis, 01 de julho de 2020.

Referências bibliográficas

1. Organização Mundial da Saúde. WHO Timeline - COVID-19 [Internet]. [citado 24 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
2. Coronavírus Brasil [Internet]. [citado 24 de junho de 2020]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
3. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações do Ministério da Saúde para Manejo Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020.

4. ANVISA. ANVISA :: Bulário Eletrônico :: 2013 [Internet]. [citado 24 de junho de 2020]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
5. Presidência da República - Casa Civil - subchefia para assuntos jurídicos. L12401 [Internet]. [citado 24 de junho de 2020]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm
6. HRABOVSKI G. COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [citado 24 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes>
7. Commissioner O of the. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine [Internet]. FDA. FDA; 2020 [citado 24 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>
8. Research C for DE and. 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. FDA [Internet]. 15 de junho de 2020 [citado 24 de junho de 2020]; Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
9. Governo de Santa Catarina. Secretaria de Estado da Saúde. Nota Informativa 01/2020 SES/COSEMS/SC. 2020.
10. Comissão Nacional de Revisão do Código de Ética Médica. Código de Ética - Capítulo XIII [Internet]. [citado 24 de junho de 2020]. Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/novocodigo/integra_13.asp
11. Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea (SNS-O) LCSFCSF. Cloroquina e hidroxicloroquina como potenciales terapias frente al COVID-19. 5 de junho de 2020;
12. Augusto, Daniel Knupp. Recomendações da SBMFC para a APS durante a pandemia de COVID-19: em pessoas com COVID-19 justifica-se o uso de hidroxicloroquina, cloroquina e/ou azitromicina? 2020.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network,. Checklists and notes [Internet]. [citado 24 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes>
14. Chen Jun, Liu Danping. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). J Zhejiang Univ Med Sci. 6 de março de 2020;49(1):0-0.
15. Gautret P, Lagier J-C, 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. março de 2020;105949.
16. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv. 10 de abril de 2020;2020.03.22.20040758.

17. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* [Internet]. 14 de maio de 2020 [citado 24 de junho de 2020];369. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
18. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 3 de junho de 2020;NEJMoa2016638.
19. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 abr [citado 27 de junho de 2020]. Disponível em: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.16.20065920>
20. Mahévas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* [Internet]. 14 de maio de 2020 [citado 24 de junho de 2020];369. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1844>
21. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 23 de junho de 2020;323(24):2493.
22. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 18 de junho de 2020;382(25):2411–8.

Apêndice

Tabela 2. Avaliação da qualidade dos ensaios clínicos de acordo com o checklist do SIGN(13)

| | Chen J et al (14) | Gautret et al (15) | Chen Z et al (16) | Tang et al (17) | Boulware et al (18) |
|---|----------------------|-----------------------|----------------------|--------------------|------------------------|
| SEÇÃO 1: VALIDADE INTERNA | | | | | |
| Responde a uma pergunta clara e focada? | S | S | N | S | S |
| É randomizado? | I | N | S | S | S |
| O método para ocultar a alocação é adequado? | N | N | N | N | S |
| Mantém o cegamento de participantes e investigadores sobre a alocação do tratamento? | N | N | N | N | I |
| Os grupos são similares no início do estudo? | S | N | N | I | I |
| A única diferença entre os grupos é o tratamento sob investigação? | N | N | N | N | N |
| Todos os desfechos relevantes são medidos de um modo padronizado, válido e confiável? | S | N | S | S | N |
| Perda de seguimento no grupo intervenção e controle | 0% | 23% e 0% | 0% | I | 11,1% e 10,3% |
| Foi analisado por intenção de tratar? | S | N | S | S | S |
| Quando o estudo foi conduzido em mais de um local, os resultados são comparáveis para todos os centros de pesquisa? | NA | NA | NA | I | I |
| SEÇÃO 2: AVALIAÇÃO GLOBAL DO ESTUDO | | | | | |
| Quão bem os vieses foram minimizados? | - | 0 | - | - | 0 |
| Há certeza de que os efeitos se devem à intervenção? | N | N | N | N | N |
| Os resultados são aplicáveis a população de interesse? | N | N | N | P | N |

Legendas: Sim (S), Não (N), Incerto (I), Parcialmente (P), Não aplicável (NA), Alta qualidade (++), aceitável (+), baixa qualidade (-), inaceitável (0)

Tabela 3. Avaliação da qualidade dos estudos de coorte de acordo com o checklist do SIGN(13)

| | Geleris et al (22) | Magagnoli et al (19) | Mahévas et al (20) | Rosenberg et al (21) |
|--|-----------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
| SEÇÃO 1: VALIDADE INTERNA | | | | |
| Responde a uma pergunta clara e focada? | S | S | S | S |
| Os grupos são comparáveis? | N | N | N | N |
| Indica quantas pessoas foram convidadas? | S | S | I | I |
| Avalia a probabilidade dos sujeitos elegíveis já terem o desfecho no momento da inclusão no estudo e consideram isso na análise? | S | NA | NA | S |
| Perda de seguimento nos grupos | I | 4.4% | 1.2 e 2.2% | NA |
| A comparação é feita entre todos os participantes e aqueles com perda de seguimento por status de exposição? | I | NA | S | NA |
| Os desfechos foram claramente definidos? | S | S | S | S |
| A avaliação do desfecho foi cegada (se o estudo é retrospectivo, isso pode não ser aplicável)? | NA | NA | NA | NA |
| Descreve as possíveis implicações do não cegamento? | I | N | S | N |
| O método de verificação da exposição é confiável? | I | S | S | I |
| O método de avaliação dos desfechos é confiável e validado cientificamente? | NA | S | S | NA |
| A exposição ou o fator prognóstico são avaliados mais de uma vez? | I | NA | S | S |
| Os principais confundidores foram identificados e levados em conta no desenho do estudo e na análise? | S | S | S | S |
| Proveram os intervalos de confiança? | S | S | S | S |
| SEÇÃO 2: AVALIAÇÃO GLOBAL DO ESTUDO | | | | |
| Quão bem minimizou os riscos de viés ou os confundidores? | + | + | + | + |
| Há evidência de que os desfechos se devem à exposição? | I | N | I | S |
| Os resultados são aplicáveis a população de interesse? | N | N | N | N |
| Legendas: Sim (S), Não (N), Incerto (I), Parcialmente (P), Não aplicável (NA), Alta qualidade (++) , aceitável (+), inaceitável (0). | | | | |