Sobre o uso das medicações Hidroxicloroquina e Cloroquina como drogas experimentais para tratamento da COVID-19

SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ (SESA/CE)

Assunto: Nota Técnica sobre uso das medicações Hidroxicloroquina e Cloroquina como drogas experimentais para tratamento da COVID-19 , de 23 de abril de 2020.

A Secretaria da Saúde do Estado do Ceará orienta quanto à melhor possibilidade de uso das medicações Hidroxicloroquina e Cloroquina como drogas experimentais para tratamento da COVID-19 para pacientes internados nos Serviços de Saúde públicos e privados, e que este seja pautado na segurança do paciente e na busca da observação dos princípios elementares da bioética de beneficência e não maleficência (primum non nocere).

Essa nota deve ser divulgada amplamente entre profissionais dos serviços de saúde públicos e privados.

1. CONSIDERANDOS:

- A Declaração de pandemia de Covid-19, doença causada pelo novo Coronavírus (SARS-Cov-2), pela Organização Mundial da Saúde, em 11 de março de 2020;

- A Declaração de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (SARS-CoV-2), nos termos do disposto na Portaria nº 188/2020, do Ministério da Saúde, com base no Decreto 7.616/2011;

- O Decreto Estadual nº33.510, de 16 de março de 2020, que decreta situação de emergência em saúde e dispõe sobre medidas para enfrentamento e contenção da infecção humana pelo novo Coronavírus, cabendo a Secretaria da Saúde do Estado articular as ações e serviços de saúde voltados à contenção da situação de emergência disposta neste Decreto, competindo-lhe, em especial, a coordenação das ações de enfrentamento ao novo Coronavírus (COVID-19) no âmbito do Estado;

- A Resolução RDC Nº351 da ANVISA, de 20 de março de 2020, que resolve que medicamentos à base de CLOROQUINA e HIDROXICLOROQUINA ficam sujeitos à Receita de Controle Especial em duas vias;

- A Versão 1 da Diretriz para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégico (SCTIE) do MS;

- A Nota Técnica 04/2020 da SESA/CE sobre a notificação do uso e das reações adversas dos medicamentos Hidroxicloroquina e Cloroquina;

- Que até o presente momento não temos vacina nem tampouco tratamento eficaz e seguro, somado à extrema dinamicidade, incipiência e inconsistência dos estudos acerca de tratamentos utilizados no manejo clínico da COVID-19, com atualmente cerca de 780 estudos clínicos em andamento no mundo;

- A alta letalidade da doença nas formas graves justificando o uso compassivo de drogas experimentais desde que feito sob avaliação dos médicos envolvidos na assistência ao paciente;

- A importância do uso racional dos medicamentos para pacientes acometidos pela COVID-19 internados nos Serviços de Saúde públicos e privados, no estado do Ceará.

2. ORIENTAÇÕES:

Compreendendo a legítima angústia de pacientes, familiares e profissionais, além do impulso de possibilitar oferecer a melhor oportunidade possível aos casos que evoluem de forma desfavorável, a SESA/CE tomou a iniciativa de fornecer abaixo algumas informações relevantes, que podem ser úteis para médicos e pacientes internados, na decisão conjunta de eventualmente fazer uso de Hidroxicloroquina (HCQ)/Cloroquina (CLQ) para o tratamento de COVID-19.

Tais orientações, levaram em consideração que não há estudos robustos efetivos que demonstrem eficácia da HCQ/CLQ na redução de mortalidade ou melhora dos desfechos clínicos no paciente com COVID-19 e que a prescrição do seu uso deverá ser feita por decisão do médico com o paciente e com familiares, quando for o caso, com a devida explicação sobre efeitos colaterais, esclarecimento da ausência de evidências seguras e obrigatoriamente com obtenção de termo de consentimento informado e registro em prontuário. Garantidos os pré-requisitos descritos acima, listamos algumas orientações para o uso das referidas medicações:

- Considerar que HQC/CLQ quando utilizados mais precocemente por pacientes internados com COVID-19, estes poderiam ter maior probabilidade de benefício. A utilização em casos mais graves (SARA, sepse e choque séptico) possivelmente terá menor benefício, com maior risco de eventos adversos, por conta da superposição da toxicidade medicamentosa e a disfunção orgânica já instalada, além de potenciais interações com outros medicamentos prescritos. Recomendamos que esta decisão seja tomada em comum acordo com o paciente ou seu representante legal, após discussão dos possíveis riscos e benefícios desta decisão, devendo esta ser registrada em prontuário, mediante termo de consentimento assinado pelas respectivas partes envolvidas.

- A HCQ possui perfil de segurança mais favorável e por isso consideramos a CLQ como uma indicação alternativa. A Azitromicina é uma droga amplamente utilizada em infecções comunitárias e não existem estudos que demonstrem atividade desta droga de forma isolada no tratamento de COVID-19. Estudos recentes demonstraram benefícios adicionais, quando esta foi associada à HCQ. Assim, o uso da Azitromicina, com a finalidade de tratar a COVID-19, precisaria ser realizado necessariamente EM COMBINAÇÃO com outra droga, preferencialmente a HCQ, visto que não há evidência disponível da associação com a CLQ. Chamamos atenção, entretanto, para possibilidade significativa de superposição de toxidade entre as duas drogas (HCQ e Azitromicina), especialmente envolvendo o dano ao miocárdio e a maior possibilidade de ALARGAMENTO DO INTERVALO QT (ver advertências).

- Neste sentido, orientamos avaliar criteriosamente tal indicação, especialmente em pacientes com cardiopatia prévia ou atual, naqueles com enzimas cardíacas elevadas, com alterações eletrocardiográficas (em especial o alargamento do intervalo QT) e distúrbios hidroeletrolíticos importantes. Recomendamos a verificação do eletrocardiograma (ECG) antes do início do uso e manter monitoramento do ECG nos dias subsequentes.

- Diante dos possíveis efeitos antivirais e anti-inflamatórios da HCQ/CLQ e da decisão em conjunto médico-paciente pela terapia com HCQ/CLQ, considera-se que provavelmente o momento mais oportuno para início do uso, após avaliação médica e laboratorial, seria logo antes ou no início do período crítico (7º ao 10º dia da doença). A medicação poderá representar maior benefício aos pacientes que apresentarem maior probabilidade de evolução desfavorável, estimada pela presença de fatores de risco (idade 60 anos, diabetes mellitus, hipertensão arterial, doença cardiovascular, doença pulmonar crônica e câncer) e/ou sinais de alarme (persistência de febre elevada, piora progressiva da tosse ou desconforto respiratório) e/ou marcadores laboratoriais alterados, como linfopenia (<800 ou 15%) ou elevação de Proteína C-reativa (> 10 x LSN) e D-dímeros (> 2 a 3 x LSN), embora ainda não estejam bem definidos tais níveis críticos de alterações.

Na tabela 1 estão listadas as drogas e suas respectivas posologias recomendadas, baseadas nas melhores evidências disponíveis neste momento, incluindo versão 1 da Diretriz para diagnóstico e Tratamento da COVID-19 da SCTIE do Ministério da Saúde. Não existem evidências científicas disponíveis sobre a utilização de tais medicações de forma profilática e por isto recomendamos que estas NÃO SEJAM UTILIZADAS com esta finalidade.

O uso dessas drogas estará condicionado ao preenchimento do Termo de Consentimento Informado (TCI), que deverá ser aplicado pelo médico responsável, conforme orientações da Nota Técnica 04/2020 da SESA/CE, disponível no link coronavirus.ceara.gov.br/profissional.

A SESA/CE orienta também que o uso e as reações adversas aos medicamentos Hidroxicloroquina e Cloroquina devem ser notificadas, segundo orientações da Nota Técnica 04/2020 da SESA/CE.

Tabela 1: Drogas mais disponíveis no Brasil com potencialidade para uso experimental em casos graves de COVID-19.

DROGA	APRESENTAÇÃO	POSOLOGIA
Sulfato de Hidroxicloroquina (HCQ)	1 cp = 400mg	1 comp. 400mg 2x/dia no 1º. Dia (800mg dose de ataque), seguido de 1 comp. 400mg 1x/dia no 2º., 3º., 4º. e 5º. Dias (400mg/dia)
Fosfato de Cloroquina (CLQ)	1 cp =250(150) mg	3 comp. De 150mg 2x dia no 1º. Dia (900 mg de dose de ataque) seguido de 3 comp. 150mg 1x/dia no 2º., 3º., 4º.e 5º. Dias Para pacientes abaixo de 60kg, fazer ajuste de 7,5mg/Kg de peso.
Azitromicina	1 cp = 500mg 1 FA = 500mg	500mg VO/EV 1 x dia no D1 250 mg/dia por mais 4 dias;

OBS1: Sugere-se que a Hidroxicloroquina deva ser opção preferencial, por sua maior segurança.
OBS2: A Azitromicina pode ser associada à HCQ/CLQ, mas não deve ser utilizada de forma isolada com o objetivo de supressão do vírus SARS-CoV-2.

3. PRINCIPAIS ADVERTÊNCIAS:

• Sulfato de Hidroxicloroquina (HCQ)
- Efeito cardiovascular: cardiomiopatia resultando em falência cardíaca, potencialmente fatal, tem sido reportada, podendo ocorrer após terapia aguda ou crônica. Considerar com cautela o seu uso em pacientes com alterações cardíacas graves, com alterações eletrocardiográficas ou alteração das enzimas cardíacas. Monitorar cuidadosamente (ECG e enzimas) e descontinuar em caso de sinais ou sintomas de alterações cardíacas. Evitar uso concomitante com drogas que costumam prolongar o intervalo QT.
- Hematológico: Supressão medular (agranulocitose, anemia aplásica, leucopenia e trombocitopenia) têm sido reportadas. Sugere-se monitorar hemograma.
- Hipoglicemia: Hipoglicemia severa, com perda da consciência tem sido relatada, com e sem uso de drogas hipoglicemiantes. Monitorar glicemia e nível de consciência e descontinuar caso observe alterações.
- Disfunção renal: Costuma ser recomendada a redução da dose pela metade no caso de disfunção renal (Cl. Creatinina < 30 ml/min).
- Insuficiência hepática: Costuma ser recomendada a redução da dose pela metade no caso de disfunção hepática.
- Gestação: Categoria C – Uso com risco (observado em animais).
- Lactação: Muito baixo risco (uso liberado).

• Fosfato de Cloroquina
- Efeito cardiovascular: Casos de cardiomiopatia, resultando em falência cardíaca têm sido reportados durante o uso crônico. Sugere-se monitorar sinais e sintomas de cardiomiopatia e retirar a medicação se alterações cardíacas forem observadas. Considerar evitar ou suspender caso sejam verificadas alterações da condução cardíaca (bloqueio de ramo / AV). Prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes e arritmias ventriculares têm sido relatadas, especialmente em doses elevadas. Usar com cuidado em pacientes com cardiopatia, história de arritmias ventriculares, hipocalemia e/ou hipomagnesemia não corrigidas, bradicardia ou uso concomitante de drogas que possam prolongar o intervalo QT.
- Hematológico: Alterações medulares (agranulocitose, anemia aplasica, leucopenia e trombocitopenia) têm sido raramente relatadas com o uso crônico. Considerar descontinuação caso sejam observadas alterações hematológicas.
- Hipoglicemia: Hipoglicemia severa, com perda da consciência, tem sido relatada, com e sem uso de drogas hipoglicemiantes. Monitorar glicemia e nível de consciência e descontinuar caso alterações sejam observadas.
- Insuficiência renal: Quando Cl. creatinina < 10 mL/min recomenda-se a utilização de 50% da dose.
- Insuficiência hepática: Não há recomendação de reajuste pelo fabricante. Sugere-se usar com cautela.

- Gestação: Categoria D (Alto risco).
- Lactação: Muito baixo risco (uso liberado).

• Azitromicina
- Monoterapia: Tem sido considerada para o uso associado com a HCQ a partir da publicação de estudo recente com resultados não conclusivos, embora promissores. Seu uso isoladamente não foi testado para esta finalidade, não sendo por este motivo recomendado. Considerar o risco de cardiotoxicidade aditiva à da HCQ, especialmente em pacientes com alterações cardíacas e/ou idosos.
- Alterações cardíacas: o uso de azitromicina tem sido associado à possibilidade de alterações na condução cardíaca, com alargamento do intervalo QT. Sugere-se evitar a prescrição da droga em pacientes com prolongamento do intervalo QT, síndrome congênita do QT longo, história de torsades de pointes, bradiarritmias, hipocalemia e/ou hipomagnesemia não corrigidas, bradicardia significativa, insuficiência cardíaca descompensada, uso de antiarrítmicos da classe IA e III ou outras drogas que possam prolongar o intervalo QT. Em documento da American Heart Association a droga é considerada como um agente terapêutico que pode causar toxicidade miocárdica direta ou exacerbar disfunção cardíaca pré-existente.
- Risco cardíaco: Alguns estudos têm associado o uso da droga ao risco cardíaco aumentado, embora isto não tenha sido confirmado em outros estudos. A implicação prática deste achado ainda está por ser determinada.
- Superinfecção: Uso prolongado pode resultar em superinfecção bacteriana ou fúngica.
- Insuficiência renal: usar com cuidado quando Cl. Creatinina < 10 mL/min.
- Insuficiência hepática: Ajuste não recomendado. Usar com cautela.
- Gestação: Categoria B (uso com cautela. Uso em animais sem alterações).
- Lactação: Muito baixo risco (uso liberado).

4. CONTRAINDICAÇÕES:

• Sulfato de hidroxicloroquina - contraindicada para indivíduos com hipersensibilidade conhecida à droga, aos derivados 4-aminoquinolínicos ou qualquer componente da fórmula, além de retinopatia prévia documentada. Também para crianças com menos de 6 anos de idade ou peso menor que 30 Kg.

• Fosfato de cloroquina - contraindicada para indivíduos com hipersensibilidade conhecida à droga, aos derivados 4-aminoquinolínicos ou qualquer componente da fórmula. Também quando há presença de alterações visuais retinianas ou do campo visual documentadas, de qualquer etiologia.

• Azitromicina – Hipersensibilidade à azitromicina ou outros macrolídeos ou qualquer componente da fórmula, além de história de icterícia colestática ou disfunção hepática associada ao uso prévio de azitromicina.

5. CONCLUSÃO:

Espera-se com esta iniciativa contribuir para a tomada de decisões clínicas adequadas, diante das situações clínicas desafiadoras que ora enfrentamos. Acredita-se na capacidade dos médicos cearenses de dialogar com seus pacientes e seus representantes legais, para juntos decidirem sobre a melhor abordagem para cada situação clínica. O momento é de grande incerteza e volatilidade, com novas informações surgindo a todo momento. A equipe da SESA continuará realizando o máximo esforço no sentido de prontamente atualizar essas informações, tantas vezes quanto for necessário, procurando cumprir o seu papel de garantir o melhor cuidado de saúde para toda a nossa população.

Esta Nota Técnica entra em vigor na data de sua publicação, ficando vigente até novas orientações de conduta, por parte da SESA/CE.

Para acessá-la:

- Acessar o Portal da SESA/CE: https://www.saude.ce.gov.br/