

NOTA TÉCNICA Nº 6

O Tratamento Precoce Federal e a Ausência de Evidências Científicas

Por Karina Calife, Tatiane Moraes de Sousa, Ana Claudia Farranha, Verônica Coelho, Marisa Palácios, Lígia Kerr, Alexandra Boing, Denize Ornelas, Luciana Santana

Nota técnica produzida por cientistas da saúde, ciências sociais e da ciência jurídica, atuantes no estudo da pandemia da COVID-19, para informar sobre o estado de conhecimento científico do tratamento medicamentoso precoce como estratégia defendida pelo governo federal para a infecção pelo SARS-CoV-2. Neste sentido, apresentamos 5 pontos de clarificação e um conjunto de recomendações baseadas em evidências científicas e em princípios de ética médica, em alinhamento geral com as diretrizes metodológicas da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) para parecer técnico-científico (PTC, maio de 2021).

1. Estado e a Pandemia da COVID-19

A ausência de coordenação nacional unificada para o enfrentamento da pandemia da COVID-19, com orientações pautadas por políticas sanitárias amplas e baseadas nas melhores evidências científicas, mostra seu impacto no altíssimo número de pessoas infectadas e de mortes no Brasil (MS, 2021). Mesmo que tenhamos registrado, oficialmente, até 17 de maio de 2021, mais de 435 mil óbitos pela doença, há evidências adicionais substantivas que apontam para um número muito maior de mortes e de casos, resultado da subnotificação que tem acompanhado a pandemia no Brasil (Orellhana et al, 2020).

Como agravante à sua incapacidade de resposta, o governo brasileiro não tem adotado, no decorrer da pandemia da COVID-19, protocolos clínicos baseados em evidências científicas para o seu enfrentamento. Muito pelo contrário, tem recomendado, publicamente, o tratamento precoce com cloroquina/hidroxicloroquina e ivermectina, por meio da nota informativa nº 17/2020- SE/GAB/SE/MS. Esta recomendação tem ocorrido desde primeiro semestre de 2020, a despeito de sua rejeição técnico-científica por múltiplas entidades médicas e regulatórias em âmbitos regional, nacional e internacional. Tal postura do Governo Federal já foi objeto de questionamento junto ao Supremo Tribunal Federal e ensejou manifestações do Tribunal de Contas da União (TCU) e recomendações de revogação da nota informativa com recomendação de

qualquer medicamento sem eficácia comprovada, como realizada pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS) em janeiro de 2021.

2. O tratamento precoce federal não está baseado na avaliação da qualidade de evidências científicas e, portanto, não pode ser recomendado para a prática médica.

Ao contrário do que tem sido divulgado por entes do poder público ou alguns profissionais da saúde na mídia, não há, hoje, legítima controvérsia científica baseada em análises técnicas da qualidade das evidências científicas, em relação ao banimento do uso de medicamentos utilizados no que tem sido chamado de “Tratamento Precoce” ou “Kit COVID” e que inclui a cloroquina, hidroxicloroquina e a ivermectina.

Especificamente em relação à cloroquina e/ou hidroxicloroquina, as análises de evidências que apontam para a ineficácia destes medicamentos no tratamento de casos leves e graves de COVID-19 datam do primeiro semestre de 2020. Isso pode ser verificado no breve histórico das evidências científicas revisadas e nos pareceres fornecidos amplamente por órgãos técnico-científicos, apresentados abaixo. As orientações de entidades científicas resultam no banimento da adoção deste medicamento em tratamento de pacientes da COVID-19.

I - Março de 2020: A Anvisa emite parecer não recomendando o uso de hidroxicloroquina para pacientes com COVID-19: <https://www.gov.br/cgu/pt-br/governo-aberto/noticias/>

[anvisa-divulga-esclarecimentos-sobre-hidroxicloroquina-e-cloroquina](https://www.gov.br/cgu/pt-br/governo-aberto/noticias/anvisa-divulga-esclarecimentos-sobre-hidroxicloroquina-e-cloroquina)

II - Maio de 2020: o Conselho Nacional de Saúde se posicionou contra o uso de tratamento precoce com cloroquina/hidroxicloroquina: <http://conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/1194-nota-publica-cns-alerta-sobre-os-riscos-do-uso-da-cloroquina-e-hidroxicloroquina-no-tratamento-da-covid-21>

III - Junho de 2020: A Sociedade Brasileira de Infectologia lança diretriz médica onde não recomenda o uso da hidroxicloroquina no tratamento de COVID-19:

<https://infectologia.org.br/wp-content/uploads/2020/07/Informe-15-uso-de-medicamentos-para-covid-19.pdf>

IV - Junho de 2020: A Associação Médica Brasileira passou a não recomendar o uso de hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19:

<http://conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/1570-cns-pede-que-ministerio-da-saude- retire-publicacoes-sobre-tratamento-precoce-para-covid-19>.

V - Janeiro de 2021 - O Conselho Nacional de Saúde emitiu o ofício nº 17/2021/SECNS/MS para o Ministério da Saúde “pedindo a revogação de qualquer instrumento (nota técnica, nota informativa, orientações, protocolos ou ofícios) que incentive o uso de medicamentos para Covid-19, sem eficácia e seguranças comprovadas e aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)”:

<http://conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/1570-cns-pede-que-ministerio-da-saude- retire-publicacoes-sobre-tratamento-precoce-para-covid-19>

VI - Março de 2021: A Associação Médica Brasileira recomenda o banimento do tratamento precoce para a COVID-19. Este último documento é assinado, conjuntamente, por 32 duas entidades e associações médicas e científicas brasileiras, como pode ser observado na lista apresentada no Anexo desta nota técnica. A prática médica em si, não é ciência, mas a boa prática médica usa a ciência como base para tomada de decisões:

<https://amb.org.br/noticias/associacao-medica-brasileira-diz-que-uso-de-cloroquina-e-outros-remedios-sem-eficacia- contra-covid-19-deve-ser-banido/>

Em contraste, a Conitec, pela primeira vez, informou, em 13 de maio de 2021, ter elaborado um parecer técnico-científico sobre a incorporação de cloroquina para pacientes hospitalizados com COVID-19, ainda que este, não incluía um parecer sobre o tratamento precoce com o kit Covid-19 do governo, o que segue sem avaliação técnico-científica.

3. Evidências de pesquisa analisadas são amplamente convergentes para a recomendação de banimento do tratamento precoce com cloroquina/hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19.

3.1. Em março de 2021, a OMS advertiu, enfaticamente, contra o uso de hidroxicloroquina em todos os pacientes com COVID-19. Ensaios clínicos randomizados apontaram que a hidroxicloroquina não trouxe benefícios às pessoas com COVID-19 e, tampouco, impediu que pessoas saudáveis contraíssem a infecção pelo SARS-CoV-2. A OMS e a Novartis, além de outros institutos de pesquisa no mundo, suspenderam os ensaios clínicos que investigavam a hidroxicloroquina como tratamento medicamentoso para a COVID-19. O Federal Drug Administration (FDA) revogou sua aprovação de emergência e comunicou que a droga pode causar uma série de efeitos colaterais graves quando usada para tratar paciente de COVID-19 (FDA, 2020).

3.2. O vermífugo ivermectina também não está indicado. Segue o histórico sobre o seu uso para COVID-19, e posições de agências regulatórias internacionais. Em março de 2021, o FDA indicou a não utilização da ivermectina para tratar ou prevenir a COVID-19, apontando riscos de efeitos colaterais graves quando em altas doses. Durante anos, o seu uso tem sido eficaz para tratar vermes e parasitas complexos, entretanto a ivermectina não tinha sido aprovada como antiviral em humanos ou animais até maio de 2021 (Molento, 2020).

3.3. A azitromicina, sendo antibiótico macrolídeo, só deve ser usada para combater infecções bacterianas e não tem ação adequada para o tratamento da COVID-19, que é uma doença causada por uma infecção viral. Ainda, em uso combinado no “kit COVID-

19", aumenta o risco de levar à doença cardíaca, porque a Azitromicina interage, adversamente, com drogas como as quinolonas (como a cloroquina, uma 4-aminoquinolona), visto que ambas as drogas aumentam o risco cardíaco, por aumentar o intervalo QT no eletrocardiograma. Há amplos estudos observacionais recentes que mostram aumento de número de mortes com esta combinação de medicamentos para pacientes internados com COVID-19 (Rosenberg et al, 2020; Geleris et al, 2020).

4. Efeitos adversos coletivos do uso do tratamento precoce federal: a resultante falta de cloroquina para a epidemia da malária e para o tratamento de doenças reumatológicas.

Além do comprometimento da saúde das pessoas, em virtude da indicação de medicamentos ineficazes e com riscos comprovados, a defesa destes medicamentos, para a COVID-19, tem impacto adverso na saúde da população brasileira de forma mais ampla. Um desses efeitos é a indução da população a erro de interpretação de seu risco pessoal e para os seus. São muitos os relatos de cidadãos que, acreditando na eficácia destes medicamentos, têm manifestado segurança infundada ao se expor ou expor seus familiares a situações de risco. Esses comportamentos têm sido associados ao aumento da transmissão do SARS-CoV-2 e da incidência de casos e óbitos, além da saturação e, em muitos lugares, colapso do sistema de saúde. Outra questão relevante é o desvio de uso necessário da cloroquina/hidroxicloroquina, culminando na falta para o tratamento da epidemia da malária no Brasil, com agravamento de casos e aumento no número de mortes, sobretudo na região Amazônica e em populações indígenas.

5. A ética médica limita a autonomia do profissional para decidir sobre tratamentos: exige que esses sejam baseados em evidências científicas e segundo critérios de qualidade.

A discussão corrente promovida por alguns Conselhos de classe, centrada na liberdade do médico de receitar a combinação cloroquina/hidroxicloroquina/ivermectina para pacientes com COVID-19 esbarra em importantes problemas de natureza ética. Essa tal "liberdade" encontra-se em desacordo com o próprio código de ética médica que propõe, entre seus princípios fundamentais, a determinação de que "compete ao médico aprimorar continuamente seus conhecimentos e usar o melhor do progresso científico em benefício do paciente". Em outra parte, no capítulo 2, encontra-se designado que "é direito do médico indicar o procedimento adequado ao paciente, observadas as práticas cientificamente reconhecidas e respeitadas a legislação vigente".

A proposição de liberdade ilimitada também encontra objeção nas sociedades de especialidade médica que elaboram suas diretrizes clínicas para orientação da prática médica, de acordo com o consenso de especialistas, segundo metodologia que considera a qualidade das evidências científicas. Essas sociedades propõem o

banimento dessas drogas (SBI, 2020; AMB 2021), o que vai ao encontro da obrigação ética do médico de não expor pacientes a riscos evitáveis e desnecessários (princípio da não-maleficência) e de oferecer tratamentos que possam, de fato, beneficiar o paciente (princípio da beneficência).

Seguindo com o que recomenda a bioética principlialista de Beauchamps e Childress, há também a obrigação ética do médico de observar o princípio de justiça na distribuição de riscos e benefícios aos pacientes em uma população e, portanto, resguardar, de forma justa, o acesso prioritário aos medicamentos antimaláricos e antireumáticos do tipo cloroquina/hidroxicloroquina aos pacientes que realmente os necessitam.

Ainda, o uso emergencial “off-label” do tratamento precoce, defendido pelo governo federal, só poderia ser utilizado dentro de um contexto de estudo clínico randomizado, como preconizado, desde maio de 2020, pela diretriz MEURI da Organização Mundial de Saúde.

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa também se manifestou sobre esse tema em nota pública em 16/04/2021 (CONEP, 2021). Segundo este documento, se não há aprovação do uso pela ANVISA, o uso é experimental e devem ser satisfeitas todas as exigências da regulação ética. Assim, tais medicamentos só poderiam ser usados em um protocolo de pesquisa clínica que tenha sido apresentado a um Comitê de Ética em Pesquisa, explicitando as justificativas científicas, o modo como os participantes de pesquisa serão monitorados, o que fazer em caso de efeitos adversos e tudo o mais que configure boas práticas em pesquisa clínica.

O conjunto de procedimentos que compõem a pesquisa clínica e toda a reflexão sobre a ética em pesquisa se iniciam juntamente com a medicina científica experimental, com Claude Bernard: “É nossa obrigação e direito experimentar em um homem se for possível salvar a sua vida, curá-lo ao dar a ela algum benefício pessoal...”, portanto, entre os experimentos que podem ser tentados, aqueles que podem apenas causar dano são proibidos. Aqueles que são inocentes são permissíveis e aqueles que trazem melhora são obrigatórios. “[Claude Bernard, Experimental Medicine, 1865].

Parece que todos esses mais de 150 anos de reflexão se resumem em solicitar que a pessoa escreva que consente em tomar o medicamento. Isso no mínimo é uma versão muito depauperada do princípio do respeito à autonomia do paciente, que compõe o quarto princípio de Beauchamp e Childress. No mínimo, esse respeito devido só pode ser alcançado com um processo de consentimento, que envolve o esclarecimento e uma genuína compreensão, por parte da pessoa doente, acerca das evidências que justificariam a pesquisa e a explicitação de que se trata de uma pesquisa e não um tratamento que os especialistas recomendam.

Em relação aos Conselhos de classe, estes são autarquias que devem fiscalizar o exercício ético da medicina. Nesse caso, por sua constituição, regulam o exercício da profissão e não têm mandato para indicar as melhores práticas a serem efetuadas nos serviços de saúde. Essas práticas são fundamentadas em evidências científicas produzidas por pesquisas, devidamente registradas em Comitês de Ética na Pesquisa (CEP) instituídos conforme regulamentação competente (<http://conselho.saude.gov.br/normativas-conep?view=default>). Assim, o papel do Conselho Federal de Medicina e suas versões subnacionais é, por força da sua natureza, fiscalizar. A defesa do exercício de autonomia, sem respeito a evidências científicas, como no atual caso, extrapola a missão dessa instituição.

É importante apontar que a mensuração dos riscos para o paciente na indicação do tratamento precoce tem sido suplantada com o argumento da urgência sanitária atual. Entretanto, não se pode esquecer de que o tratamento precoce federal envolve, diretamente, o tema da responsabilidade civil por danos materiais e imateriais causados aos que usaram a cloroquina, hidroxicloroquina e ivermectina. Nesse caso, deve-se ter em conta a decisão do Supremo Tribunal Federal (STF) em relação à MP 966/2020 (junho de 2020), que perdeu a sua eficácia, mas que provocou a Corte em afirmar que a decisão dos agentes públicos, nesse momento de pandemia, deve se basear em critérios técnicos e científicos de entidades médicas e sanitárias. Aqui, novamente, o argumento de autoridade invocado pelo conselho da classe médica (CFM) é colocado em cheque, face a um conjunto de elementos já firmados no entendimento jurídico nacional.

Ressalta-se, também, que em janeiro deste ano, o TCU apontou, a partir de auditoria interna, que há ilegalidade no uso de recursos do Sistema Único de Saúde (SUS) para o fornecimento de cloroquina no tratamento de pacientes com COVID-19. A decisão do Ministro Benjamin Zymler destacou a ausência de comprovação científica do uso da cloroquina e que este só poderia ser fornecido pelo SUS no tratamento da COVID-19, se houvesse autorização da ANVISA. Especificamente em relação ao acesso à cloroquina, tem sido registrada a ausência deste medicamento para o tratamento de pacientes com malária, cuja eficácia no tratamento já tem vasta evidência, indicando a má gestão deste fármaco, em associação com falta de justiça em sua distribuição.

Por fim, destaca-se a consideração feita pelo TCU (junho de 2020) da não observância do artigo 19-Q, da Lei 8.030/1990, que prevê que “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”.

Considerando as questões técnicas, éticas e jurídicas expostas, a prescrição, divulgação e distribuição de medicamentos do tratamento precoce federal, como indicação para o tratamento de pacientes com COVID-19, implica em um desvio ético e equívoco sanitário que aumenta o risco à saúde das pessoas medicadas, compromete a gestão racional do Sistema Único de Saúde e prejudica o enfrentamento da pandemia, que deve ter como prioridade salvar vidas.

Recomendações da RBMC

- Revogar os protocolos de uso da hidroxicloroquina e cloroquina para a COVID-19 e recomendar seu BANIMENTO.
- Revogar o Kit COVID-19 para tratamento precoce.
- Redirecionar os insumos e medicamentos tipo cloroquina para atendimento da epidemia de malária.
- Redirecionar os insumos e medicamentos para doenças em que seu uso está cientificamente comprovado.

Nesse contexto, perguntamos:

1. Por que o Ministério da Saúde não designou um comitê científico ou teve o CONITEC à frente desse processo?
2. Por que o Ministério da Saúde não adotou critérios públicos transparentes para apresentar e acompanhar os protocolos médicos para COVID-19?
3. Há notificação ou conhecimento de casos em que houve mortes ou outras sequelas pelo uso dos medicamentos mencionados nesta nota? Se sim, quantos e em quais regiões do país? Se sim, como esses pacientes foram cuidados e quais informações lhes foram fornecidas?
4. Nos casos conhecidos em que houve uso do medicamento em “caráter experimental” (*off label*) (caso de Manaus - inalação de cloroquina), há registro de que tenha havido autorização do Comissão Nacional de Ética em Pesquisa- CONEP - para desenvolvimento de tal procedimento?
5. Por que o Ministério da Saúde, por meio dos seus gestores, o que inclui o ministro e presidente da República, continuaram a divulgar e defender, inclusive em eventos e documentos oficiais, o uso de medicamentos sem eficácia comprovada no tratamento da COVID-19, mesmo após evidências sobre os seus riscos à saúde humana?

6. Por que o Ministério da Saúde ainda disponibiliza (ou disponibilizava até o início de março), em sua plataforma oficial, documentos que orientam o uso destes medicamentos sem a indicação, quando deveriam indicar que os mesmos não devem mais ser utilizados, em vista das evidências disponíveis hoje?
7. Por que o Ministério da Saúde não atualizou o protocolo de Atenção Primária, desde maio de 2020, com informações sobre os efeitos colaterais e evidências de ineficácia do tratamento precoce, além do alto risco de resistência bacteriana pelo uso indiscriminado de antimicrobianos *off label*?
8. Existe recomendação, supervisão ou monitoramento do MS quanto à prescrição e ao uso dos medicamentos indicados acima para o tratamento da COVID-19, por médicos dos serviços de saúde estaduais e municipais?
9. Quais os encaminhamentos feitos pelo Ministério da Saúde em relação às recomendações da Auditoria Interna do TCU, no caso dos medicamentos mencionados acima?
10. Os procedimentos descritos nos artigos 19-P e 19-Q da Lei 8.030/1990 foram cumpridos? E, por que somente em maio de 2021 o CONITEC se manifestou sobre o uso da cloroquina no Sistema Único de Saúde?

Referências

AMB (Associação Médica Brasileira). Disponível em: <https://amb.org.br/noticias/associacao-medica-brasileira-diz-que-uso-de-cloroquina-e-outros-remedios-sem-eficacia-contra-covid-19-deve-ser-banido/>

Beauchamp, TL; Childress, JF. **Principles of biomedical ethics**. Oxford University Press, USA, 2001.

BRASIL. Tribunal de Contas da União. **Acórdão nº 897/2021**. Plenário. Relator: Ministro Benjamin Zymler. Sessão de 20/04/2021. Disponível em: <https://pesquisa.apps.tcu.gov.br/#/documento/acordao-completo/cloroquina/%2520/DTRELEVANCIA%2520desc%252C%2520NUMACORDAOINT%2520desc/0/%2520> . Acesso em: 15 de maio de 2021.

BRASIL. Tribunal de Contas da União. **Acórdão nº 1880/2020**. Plenário. Relator: Ministro Benjamin Zymler. Sessão de 22/07/2020. Disponível em: <https://pesquisa.apps.tcu.gov.br/#/documento/acordao-completo/cloroquina/COPIARELATOR%253A%2522BENJAMIN%2520ZYMLER%2522/DTRELEVA>

[NCIA%2520desc%252C%2520NUMACORDAOINT%2520desc/1/%2520](#). Acesso em: 15 de maio de 2021.

BRASIL. Supremo Tribunal Federal. **Medida Cautelar na Ação Direta de Inconstitucionalidade 6.421** Distrito Federal. STF. Brasília. 2021. Disponível em: <http://portal.stf.jus.br/processos/downloadPeca.asp?id=15344951023&ext=.pdf>

CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa). **NOTA PÚBLICA: Conep/CNS avalia que tratamento com cloroquina nebulizada desrespeita normas de ética clínica no Brasil.** Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/1705-nota-publica-conep-cns-avalia-que-tratamento-com-cloroquina-nebulizada-desrespeita-normas-de-etica-clinica-no-brasil>

FDA (Food and Drug Administration). **Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine**, June 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>

Geleres et al, Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. **N Engl J Med** 2020;382:2411-8. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410

Molento, MB. COVID-19 and the rush for self-medication and self-dosing with ivermectin: A word of caution. **One Health**, 10: 100148, Dec 2020. doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100148.

MS (Ministério da Saúde). **Painel Coronavírus**. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>

Orellana, JDY, et al. Excesso de mortes durante a pandemia de COVID-19: subnotificação e desigualdades regionais no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 1, e00259120, Set. 2020. Disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/artigo/1292/excesso-de-mortes-durante-a-pandemia-de-covid-19-subnotificacao-e-desigualdades-regionais-no-brasil>. acessos em 17 Mai. 2021. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00259120>.

Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. **JAMA**. 2020;323(24):2493–2502. doi:10.1001/jama.2020.8630

Wu, KJ, Zimmer C, Corum J. **Coronavirus Drug and Treatment Tracker**. Disponível em: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-drugs-treatments.html>

ANEXO A:

Lista de Entidades e Associações Médicas Signatárias da Nota Técnica da AMB

(<https://amb.org.br/noticias/associacao-medica-brasileira-diz-que-uso-de-cloroquina-e-outras-remedios-sem-eficacia-contra-covid-19-deve-ser-banido/>)