



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

NOTA INFORMATIVA Nº 6/2020-DAF/SCTIE/MS

1. **ASSUNTO**

1.1. Atualiza informações sobre o Uso da Cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves do COVID-19, ficando revogada a Nota Informativa nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS, datada de 27 de março de 2020.

2. **JUSTIFICATIVA**

2.1. Considerando a pandemia ocasionada pelo novo coronavírus humano (COVID-2019) declarada pela OMS e a situação epidemiológica brasileira (WHO, 2020a);

2.2. Considerando a inexistência de terapias farmacológicas e imunobiológicos específicos para COVID-19 e a taxa de letalidade da doença em indivíduos de idade avançada em razão da insuficiência de alternativas terapêuticas para essa população em específico (BRASIL, 2020a);

2.3. Considerando as publicações recentes com dados preliminares sobre o uso da cloroquina e hidroxiclороquina em pacientes com COVID-19 (Chatre, 2020, Touret, 2020; Gautret, 2020; Riera, 2020);

2.4. Considerando que o uso de cloroquina é um tratamento de baixo custo, de fácil acesso e também facilmente administrada;

2.5. Considerando a capacidade nacional de produção de cloroquina pelos laboratórios públicos brasileiros em larga escala e da capacidade de abastecimento desse medicamento a nível estadual e municipal, este Ministério informa que:

2.6. A cloroquina e o seu análogo hidroxiclороquina são fármacos derivados da 4-aminoquinolonas, que clinicamente são indicados para o tratamento das doenças artrite reumatoide e artrite reumatoide juvenil (inflamação crônica das articulações), lúpus eritematoso sistêmico e discoide, condições dermatológicas provocadas ou agravadas pela luz solar e malária. A posologia da cloroquina varia entre 50mg a 150mg, enquanto a da hidroxiclороquina é de 400mg. Ambos são fármacos administrados pela via oral ou injetável, no caso da cloroquina, podendo se distribuir extensamente pelos tecidos. São metabolizados pelo complexo de isoenzimas CYP do fígado e possuem meia-vida de eliminação por volta de 60 dias (cloroquina) e 50 dias (hidroxiclороquina) com depuração predominantemente renal. Os resíduos desses fármacos podem perdurar semanas ou meses no organismo (Micromedex e FTN, 2010).

2.7. Algumas publicações científicas internacionais têm sugerido que esses fármacos podem inibir a replicação de SARS COV, por meio da glicosilação terminal da Enzima Conversora de Angiotensina 2, produzida pelos vasos pulmonares, que pode afetar negativamente a ligação vírus receptor (Al Bari, 2017 e Savarino 2006). Com relação ao SARS COV 2, Gautret e colaboradores demonstraram que após 6 dias de tratamento com hidroxiclороquina (e hidroxiclороquina em associação com azitromicina), 70% dos pacientes estava sem detecção viral em relação ao grupo controle, o que em caráter preliminar, pode sugerir um potencial efeito antiviral no coronavírus humano. Em uma recente revisão sistemática rápida foi observado o efeito da cloroquina na inibição da infecção viral por meio do aumento do pH endossômico, possivelmente evitando ou impedindo a fusão

viral/celular. Ademais, também foi observado que esse medicamento contribuiu para a prevenção da disseminação do vírus em culturas celulares. Os modelos animais incluídos nesta revisão mostraram que a cloroquina e hidroxicloroquina podem interromper a infecção viral. (Paho, 2020).

2.8. Os eventos adversos relatados a longo prazo devido ao uso da cloroquina incluem retinopatia e distúrbios cardiovasculares. Considera-se que o uso de cloroquina ou de hidroxicloroquina pode ser seguro, embora, a janela terapêutica (margem entre a dose terapêutica e dose tóxica) seja estreita (Touret, 2020, UptoDate). O seu uso deve, portanto, estar sujeito a regras estritas, e **automedicação é contra-indicada**.

2.9. Neste sentido, com base na Lei n. 13.979 de 06 de fevereiro de 2020, na Medida Provisória n. 926 e Decreto n. 10.282, ambos datados, a posteriori, 20 de março de 2020, que alteram a Lei já publicada, o Ministério da Saúde do Brasil disponibilizará para uso, **em casos confirmados e a critério médico**, o medicamento **cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves, em pacientes hospitalizados, sem que outras medidas de suporte sejam preteridas em seu favor**. A presente medida considera que não existe outro tratamento específico eficaz disponível até o momento. Importante ressaltar que há dezenas de estudos clínicos nacionais e internacionais em andamento, avaliando a eficácia e segurança de cloroquina/hidroxicloroquina para infecção por COVID-19, bem como outros medicamentos, e, portanto, **essa medida poderá ser modificada a qualquer momento**, a depender de novas evidências científicas.

3. INDICAÇÕES NA TERAPIA ADJUVANTE NAS FORMAS GRAVES

Situação Clínica	Recomendação	Considerações
Pacientes hospitalizados com formas graves da COVID-19* Casos críticos da COVID-19**	Cloroquina (***): 3 comp. de 150mg 2x/dia no 1º dia (900mg de dose de ataque) seguido de 3 comp. 150 mg 1x/dia no 2º, 3º, 4º e 5º dias (450mg/dia) OU Hidroxicloroquina: 1 comp. 400mg 2x/dia no 1º dia (800mg dose de ataque), seguido de 1 comp. 400 mg 1x/dia no 2º, 3º, 4º e 5º dias (400mg/dia)	Verifique o eletrocardiograma (ECG) antes do início, risco de prolongamento do intervalo QT. O risco é maior em pacientes em uso de outros agentes prolongadores do intervalo QT. Manter monitoramento do ECG nos dias subsequentes

*Dispneia, frequência respiratória $\geq 30/\text{min}$, $\text{SpO}_2 \leq 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ e/ou infiltração pulmonar $> 50\%$ dentro das 24 a 48 horas

**Falência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos

***Para pacientes abaixo de 60Kg, fazer ajuste de dose para 7,5mg/Kg de peso.

OBS: A escolha da antibioticoterapia ficará a critério da equipe médica do hospital, de acordo com as recomendações da comissão de infecção hospitalar local.

4. OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

- 4.1. Realizar ECG antes do início da droga e acompanhar durante toda a internação o intervalo QT, pois a cloroquina pode aumentar esse intervalo, especialmente se utilizada com outras drogas que prolongam o QT. A suspensão se dará por avaliação clínica individualizada.
- 4.2. Na presença de insuficiência renal ou insuficiência hepática graves, reduzir a dose de cloroquina para 50%.

5. CRITÉRIOS PARA A PRIMEIRA DISTRIBUIÇÃO DA CLOROQUINA NA REDE SUS:

- 5.1. Com o aumento dos casos da COVID-19 e a velocidade de transmissão do coronavírus no Brasil, projeta-se para a primeira distribuição um quantitativo calculado com base no número de casos notificados no último boletim oficial do MS (25/03/2020) e um estoque de reserva. Portanto, o quantitativo enviado a cada estado e Distrito Federal, será suficiente para atender de imediato os pacientes hospitalizados e para o pronto atendimento de novos casos.
- 5.2. Fator embalagem da cloroquina - caixa com 500 comprimidos. Cada paciente receberá 2 blister c/ 10 comprimidos, para evitar fracionamento. Nenhuma UF receberá menos de 4 caixas (2.000 comprimidos).
- 5.3. O medicamento será distribuído pelo Ministério da Saúde às Secretarias Estaduais de Saúde, que realizarão o envio aos hospitais de referência de sua região, **PÚBLICO e PRIVADO**.
- 5.4. A primeira distribuição iniciou-se em 27 de março de 2020. E a medida em que forem surgindo a necessidade de novas entregas, as SES deverão informar ao DAF/SCTIE/MS, para o envio do medicamento.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

- 6.1. Esta Nota Informativa atualiza informações nos seguintes itens:
- 6.2. 2.6 linha 2 - substitui a expressão "apresentação farmacêutica" por "**posologia**";
- 6.3. 2.7 linha 5 - substitui a expressão "permitindo assim a fusão viral/celular" por "**possivelmente evitando ou impedindo a fusão viral/celular**";
- 6.4. 2.9 linha 2 - inclui a expressão "**casos confirmados**";
- 6.5. 3 - Tabela - coluna (Recomendação) - substituiu a expressão "difosfato de cloroquina" por "**cloroquina *****";
- 6.6. 3 - Na referência: (***) substitui a frase "Para pacientes abaixo de 60kg, fazer ajuste de 7,5mg/kg de peso" por "**Para pacientes abaixo de 60Kg, fazer ajuste de dose para 7,5mg/Kg de peso.**"

SANDRA DE CASTRO BARROS
Diretora do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
DAF/SCTIE

DENIZAR VIANNA ARAÚJO
Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
SCTIE

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde. Revisão Sistemática Rápida sobre alternativas terapêuticas para coronavírus humano. Brasília, 2020.

Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. Drug Saf. 2018 Oct;41(10):919-931.

Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents. 2020. In Press 17 March 2020 – DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

Micromedex [Internet]. IBM Watson Health, Micromedex drug reference – Hydroxychloroquine sulfate. [Acesso em 21 mar 2020]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>

PAHO.COVID-19: Chloroquine and hydroxychloroquine research. Institutional communication. Pan American health Organization. Updated March 19th, 2020.

Riera R, Pacheco RL. Hidroxicloroquina e cloroquina para infecção por COVID-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/03/21/rapid-review-hidroxicloroquina-covid19/>. Acessado em: [21 mar 2020]

Savarino A, Bounavoglia C, Norelli S, Di Trani L, Cassone A. Potential therapies for coronaviruses. Expert Opin Ther Pat. 2006;16(9):1269–88.

Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. Antiviral Res. 2020. Published online March 5, 2020. DOI:10.1016/j.antiviral.2020.104762.

Uptodate [Internet]. Wolters Kluwer, drug reference – Chloroquine Phosphate. [Acesso em 21 mar 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/>

Uptodate [Internet]. Wolters Kluwer, drug reference – Hydroxychloroquine sulfate. [Acesso em 21 mar 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/>

World Health Organization. Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva: World Health Organization, 2017 Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)

World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>>

Brasília, 31 de março de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Sandra de Castro Barros, Diretor(a) do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**, em 01/04/2020, às 10:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.



Documento assinado eletronicamente por **Denizar Vianna Araujo, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde**, em 01/04/2020, às 17:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <http://sei.saude.gov.br>

[/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0),
informando o código verificador **0014223901** e o código CRC **1D365896**.

Referência: Processo nº 25000.042783/2020-81

SEI nº 0014223901

Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - DAF
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br