



**Sociedade  
Brasileira de  
Infectologia**

São Paulo, 14 de dezembro de 2020.

Ao

**MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL  
PROCURADORIA DA REPÚBLICA EM GOIÁS  
3º Ofício do Núcleo da Tutela Coletiva**  
Excelentíssimo Senhor Procurador da República  
**AILTON BENEDITO DE SOUZA**

Resposta ao **Ofício nº 5422/2020/MPF/PRGO/3ºONTC**  
Assunto: **Inquérito Civil nº 1.18.000.000947/2020-82**

Excelentíssimo Procurador,



Cumprimentando cordialmente Vossa Excelência, a **SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA (SBI)**, vem por meio desta responder ao solicitado no Ofício nº 1.18.000.000947/2020-82, cumprindo com a sua finalidade em colaborar com as autoridades governamentais, judiciárias e com as funções essenciais à justiça em assuntos pertinentes à Infectologia e correlatos, em especial para informar e esclarecer no tocante à publicação do dia 09 de dezembro de 2020, com relação ao

 [sbinfectologia](#)

 [sbinfecto](#)

 [sbinfectologia](#)

 Rua Teixeira da Silva, 660 - Conjunto 42  
Paraíso - São Paulo - SP - CEP: 04002-033

 +55 11 5572-8958  
+55 11 5575-5647  
 +55 11 97066-9856

 [infectologia.org.br](http://infectologia.org.br)  
 [sbi@infectologia.org.br](mailto:sbi@infectologia.org.br)



**Sociedade  
Brasileira de  
Infectologia**

Boletim Informativo dessa Sociedade, no tocante às “Atualizações e Recomendações sobre a COVID-19”, e o faz a seguir:

Antes de prestar as informações ao escritório, cumpre esclarecer que a Sociedade Brasileira de Infectologia foi fundada em 1980. De acordo com o seu Estatuto, trata-se uma associação de caráter científico, visando promover o desenvolvimento da especialidade de Infectologia, promovendo intercâmbios científicos, técnicos, culturais e sociais, contando, para tanto, com a cooperação de instituições congêneres, vinculada à Associação Médica Brasileira e filiada às entidades de Infectologia de âmbito internacional.

O destacado nível da Infectologia brasileira é reconhecido internacionalmente, sendo que, há vários anos, associados da SBI são convidados para palestrar em grandes congressos pelo trabalho desenvolvido e, mais recentemente, a própria entidade tem sido chamada para chancelar mesas redondas dos mais importantes congressos internacionais.

Durante estas quatro décadas de existência, associados da Sociedade Brasileira de Infectologia vêm servindo ativamente à nação, com participação pautada nas evidências científicas em importantes departamentos e programas do Ministério da Saúde, inclusive na atual gestão, atuando no Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis e no Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis e na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Na ANVISA, aliás, vale o destaque da ativa participação em documentos de referência durante a pandemia de COVID-19, como as Notas Técnicas GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2020, 06/2020 e 07/2020.




Também é importante destacar que a SBI é completamente a favor do **“tratamento precoce” para a COVID-19, assim que qualquer fármaco demonstrar**

 [sbinfectologia](#)

 [sbinfecto](#)

 [sbinfectologia](#)

 Rua Teixeira da Silva, 660 - Conjunto 42  
Paraíso - São Paulo - SP - CEP: 04002-033

 +55 11 5572-8958  
 +55 11 5575-5647  
 +55 11 97066-9856

 [infectologia.org.br](http://infectologia.org.br)  
 [sbi@infectologia.org.br](mailto:sbi@infectologia.org.br)



**segurança e eficácia do seu uso nos primeiros dias de sintomas, o que, infelizmente, até a presente data não ocorreu.** Algumas pesquisas estão em andamento nesta fase inicial da doença (“tratamento precoce”) e, ainda temos esperança, que, no futuro próximo, possamos comemorar juntos tal avanço científico.

Por outro lado, a SBI foi a primeira sociedade científica brasileira a anunciar a eficácia, com impacto em diminuir a mortalidade, do uso da dexametasona (corticóide) em pacientes com pneumonia e hipóxia causada pela COVID-19, que geralmente ocorre entre o 5º e 9º dia de sintomas.

O informe 14 da SBI, de 16/06/2020, foi publicado no mesmo dia, imediatamente após a carta informativa da Universidade de Oxford anunciando os resultados extraordinários do estudo clínico denominado RECOVERY, que na sequência levou a publicação na revista *The New England Journal of Medicine* no dia 17/07/2020. Na ocasião, repercutimos com destaque e entusiasmo: “temos uma medicação barata, de acesso universal e amplo nos hospitais brasileiros, já bem conhecida pelos médicos, que salva vidas nos pacientes com COVID-19 e hipóxia”.

Lamentamos que a discussão sobre “tratamento precoce” superou assuntos mais importantes abordados no documento “Atualizações e Recomendações sobre a COVID-19”, tais como:

- Sobre o diagnóstico e evolução dos pacientes, com orientação aos médicos na solicitação de exames corretos e tê-los disponíveis, principalmente no sistema público de saúde, com destaque para o RT-PCR na 1ª semana de sintomas;
- Sobre hipóxia e hipóxia silenciosa, que destaca a importância de todos os pacientes com COVID-19, em especial os com fatores de risco para a doença



---

grave, de monitorar a oximetria digital para a detecção precoce, internação e intervenção terapêutica com oxigenioterapia e dexametasona;

- Sobre isolamento respiratório, com a “regra dos 10 dias” de isolamento domiciliar para pacientes com a doença COVID-19, para os assintomáticos com RT-PCR positivo e para os contactantes próximos;
- Sobre as vacinas, em que recomendamos que toda vacina eficaz e segura contra a COVID-19 deva ser almejada e que todos os esforços sejam empenhados para a sua disponibilidade para a população brasileira e que estamos otimistas para que isso ocorra nos próximos dias.

Por outro lado, agradecemos a oportunidade que V. Ex.<sup>a</sup> nos dá de dirimir suas dúvidas e indagações e, por ser um assunto da maior relevância de saúde pública atual, de esclarecer toda a sociedade brasileira.

Para tal, seguem as respostas aos quesitos solicitados no ofício, notadamente:

**I) Da atribuição de posicionamento a diversos órgãos e entidades**

Conforme disponível no seu site de domínio público e atualizado em 02/12/2020, as **diretrizes da Sociedade de Infectologia dos EUA (IDSA)**, intituladas *Infectious Diseases Society of America Guidelines and Management of Patients with COVID-19* **recomendam contra o uso de hidroxicloroquina com ou sem azitromicina para pacientes hospitalizados, incluindo pacientes com doença leve, moderada, grave ou crítica. O mesmo em relação ao uso de lopinavir/ritonavir.**

Um dos estudos clínicos randomizados constatou que indivíduos que receberam hidroxicloroquina (HCQ) demoraram mais tempo para receber alta do



hospital (16 dias vs. 13 dias) e menor probabilidade de receberem alta vivos dentro do período de 28 dias após início do tratamento. O grupo de pacientes que recebeu HCQ e não estava em ventilação mecânica no início do estudo, teve mais chance de evoluir para necessidade de ventilação mecânica ao longo do estudo. Quatro estudos clínicos randomizados demonstraram que o tratamento com HCQ pode aumentar o risco de eventos adversos, incluindo prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas. Segue o texto original do *IDSA Guidelines*, em que há referência aos estudos acima citados:

One RCT reported that persons treated with HCQ experienced a longer time until hospital discharge (median 16 days compared with 13 days) and lower probability of being discharged alive within the 28-day study period (rate ratio: 0.92; 95% CI: 0.85, 0.99) [29]. In addition, persons treated with HCQ who were not on mechanical ventilation at baseline were more likely to be placed on mechanical ventilation during follow up (rate ratio: 1.11; 95% CI: 0.89, 1.37; Low CoE). Across the body of evidence from four RCTs, treatment with HCQ may increase the risk of experiencing adverse events (RR: 2.36; 95% CI: 1.49, 3.75; Low CoE) [28, 30-32]. One RCT and two non-randomized studies suggest increased risk of QT prolongation among patients treated with HCQ compared to those not receiving HCQ (RR: 8.47; 95% CI: 1.14, 63.03; Low CoE and RR: 2.89; 95% CI: 1.62, 5.16; Very low CoE, respectively) [28, 35, 36]. In addition, Rosenberg 2020 reported 16% of patients in the HCQ arm experienced arrhythmias compared with 10% in the non-HCQ arm (RR: 1.56; 95% CI: 0.97, 2.50; Very low CoE).

A azitromicina, sozinha ou em combinação com HCQ, também pode estar associada a significativo risco de prolongamento do QT no eletrocardiograma e risco de arritmias relevantes. O uso de cinco dias de azitromicina num grande grupo de pacientes com COVID-19 aumentou o risco de morte súbita por problema cardíaco, comparado a quem não recebeu antibiótico ou recebeu amoxicilina, que é um outro



antibiótico. Essas preocupações com a toxicidade levaram à forte recomendação (*strong recommendation*) contra o uso de hidroxicloroquina + azitromicina. Segue o texto original do *IDSA Guidelines*:

One RCT suggests increased risk of QT prolongation among patients treated with HCQ+AZ compared to those not receiving HCQ (RR: 8.50; 95% CI: 1.16, 62.31; Low CoE) [28, 30-38] Two studies described significant QT prolongation in 10 of 95 patients treated with HCQ+AZ, illustrating the high risk for clinically relevant arrhythmias with this treatment [51, 52]. In addition, several case reports of QT prolongation related to HCQ have also been published [53-56]. A case-control study of persons with COVID-19 treated with HCQ+AZ compared to healthy, untreated controls reported higher values of minimum (415 vs. 376 ms), mean (453 vs. 407 ms) and maximum QTc-interval (533 vs. 452 ms) among COVID-19 cases (n=22) compared to controls (n=34) [39].

Additional case reports have cited the risk of a prolonged QT prolongation, torsades de pointes, and ventricular tachycardia in patients without COVID-19 receiving AZ alone. In a large cohort study, patients taking a five-day course of AZ had an increased risk of sudden cardiac death with a HR of 2.71 (1.58-4.64) vs. 0.85 (0.45-1.60), compared to patients receiving either no antibiotic or amoxicillin, respectively [57]. Given the cumulative effect on cardiac conduction seen with HCQ and AZ, if this combination was used, baseline and follow-up echocardiogram (ECG) monitoring would be indicated, as well as careful surveillance for other concomitant medications known to prolong the QT interval.

based on the moderate certainty of increased QT prolongation, the panel determined that this demonstrated certain harm with uncertain benefit; therefore, the panel made a strong recommendation against HCQ+AZ.

Segue tabela com as recomendações da IDSA em relação a medicamentos disponíveis no Brasil:



## Overview of IDSA COVID-19 Treatment Guidelines

Version 3.5.1 – December 2, 2020

		Setting and severity of illness			
		Ambulatory care: mild-to-moderate disease	Hospitalized: mild-to-moderate disease without need for suppl. oxygen	Hospitalized: severe but non-critical disease (SpO <sub>2</sub> <94% on room air)	Hospitalized: critical disease (e.g., in ICU needing MV, or septic shock, ECMO)
1	Hydroxy-chloroquine (HCQ)*	NA	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○
2	HCQ* + azithromycin	NA	Recommend against use ⊕⊕○○	Recommend against use ⊕⊕○○	Recommend against use ⊕⊕○○
3	Lopinavir + ritonavir	NA	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○
4-6	Corticosteroids	NA	Suggest against use ⊕○○○	Suggest use ⊕⊕⊕○ R: If dexamethasone is unavailable, equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids may be used.**	Recommend use ⊕⊕⊕○ R: If dexamethasone is unavailable, equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids may be used.**

NA significa “not applicable” que, em tradução livre, pode ser traduzido por não aplicável, algo não definido, desconhecido, duvidoso; que não pode ser aplicado, posto em prática

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) em seu site de domínio público <https://www.paho.org/pt/covid19>, na Folha informativa COVID-19 – Escritório da OPAS e OMS no Brasil, atualizada em 11 de dezembro de 2020 publica que “As evidências disponíveis sobre benefícios do uso de cloroquina ou hidroxicloroquina são insuficientes, a maioria das pesquisas até agora sugere que não há benefício e já foram emitidos alertas sobre efeitos colaterais do medicamento.” No recente documento intitulado: Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews RAPID REVIEW, 30 November 2020, a OMS / OPAS publica que há muito pouca certeza de que vários medicamentos tragam benefício na evolução clínica do paciente com COVID-19, incluindo ivermectina, lopinavir-ritonavir, interferon beta-1a, plasma de convalescente, colchicina e famotidina.



O *National Institutes of Health* (NIH), conglomerado de centros de pesquisa que formam a agência governamental de pesquisa biomédica do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, um dos maiores centros de pesquisa biomédica do mundo, em relação ao tratamento da COVID-19, conforme disponível em seu site de domínio público [www.covid19treatmentguidelines.nih.gov](http://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov) e atualizado em 03/12/2020, em relação a medicamentos disponíveis no Brasil faz recomendação **contra** o uso de cloroquina/hidroxicloroquina com ou sem azitromicina em pacientes hospitalizados com força de recomendação A1 (recomendação forte baseada em pelo menos um ensaio clínico randomizado com desfechos clínicos e/ou desfechos laboratoriais validados).

Além disso, faz recomendação **contra** o uso de cloroquina/hidroxicloroquina com ou sem azitromicina para pacientes não hospitalizados, com exceção de ensaios clínicos também com força de recomendação A1. Entre as 22 referências que embasaram essas recomendações, as que são citadas como mais importantes foram:

- [Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2020;383:2041–52. doi:10.1056/nejmoa2019014.](#)
- [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. 2020:m1849. doi:10.1136/bmj.m1849.](#)
- [Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 \(SARS-CoV-2\) Infection. JAMA Netw Open. 2020;3:e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857.](#)
- [Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. Ann Intern Med. 2020;173:623–31. doi:10.7326/m20-4207.](#)





- [Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebé C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults With Mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2020. doi:10.1093/cid/ciaa1009.](#)
- [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. 2020;323:2493. doi:10.1001/jama.2020.8630.](#)
- [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. 2020;382:2411–8. doi:10.1056/nejmoa2012410.](#)
- [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. 2020:m1844. doi:10.1136/bmj.m1844.](#)
- [Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. Int J Infect Dis. 2020;97:396–403. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.099.](#)
- [Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. N Engl J Med. 2020. doi:10.1056/nejmoa2021436.](#)

Com relação à ivermectina, as diretrizes do NIH fazem recomendação **contra** o uso de ivermectina para o tratamento de COVID-19, com exceção de ensaios clínicos (força de recomendação A3 – recomendação forte, baseada na opinião de especialistas). Sobre o uso de vitamina C, vitamina D e Zinco, as diretrizes do NIH consideram que não existem dados suficientes para se posicionar a favor ou contra o uso dessas substâncias.



### Summary Recommendations

**Remdesivir is the only Food and Drug Administration-approved drug for the treatment of COVID-19.** In this section, the COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) provides recommendations for using antiviral drugs to treat COVID-19 based on the available data. **As in the management of any disease, treatment decisions ultimately reside with the patient and their health care provider.** For more information on these antiviral agents, see [Table 2](#).

#### Remdesivir

- See [Therapeutic Management of Patients with COVID-19](#) for recommendations on using remdesivir with or without dexamethasone.

#### Chloroquine or Hydroxychloroquine With or Without Azithromycin

- The Panel **recommends against** the use of **chloroquine** or **hydroxychloroquine** with or without azithromycin for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients **(AI)**.
- In nonhospitalized patients, the Panel **recommends against** the use of **chloroquine** or **hydroxychloroquine** with or without **azithromycin** for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial **(AI)**.
- The Panel **recommends against** the use of **high-dose chloroquine** (600 mg twice daily for 10 days) for the treatment of COVID-19 **(AI)**.

#### Lopinavir/Ritonavir and Other HIV Protease Inhibitors

- The Panel **recommends against** using **lopinavir/ritonavir (AI)** or **other HIV protease inhibitors (AIII)** to treat COVID-19, except in a clinical trial.

#### Ivermectin

- The Panel **recommends against** the use of **ivermectin** for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial **(AIII)**.

**Rating of Recommendations:** A = Strong; B = Moderate; C = Optional

**Rating of Evidence:** I = One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints; II = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies; III = Expert opinion



## Figure 1. Pharmacologic Management of Patients with COVID-19 Based on Disease Severity

Doses and durations are listed in the footnote.

DISEASE SEVERITY	PANEL'S RECOMMENDATIONS
Not Hospitalized, Mild to Moderate COVID-19	There are insufficient data to recommend either for or against any specific antiviral or antibody therapy. SARS-CoV-2 neutralizing antibodies ( <b>bamlanivimab</b> or <b>casirivimab plus imdevimab</b> ) are available through EUAs for outpatients who are at high risk of disease progression. <sup>a</sup> These EUAs do not authorize use in hospitalized patients. <b>Dexamethasone</b> should not be used ( <b>AIII</b> ).
Hospitalized <sup>a</sup> But Does Not Require Supplemental Oxygen	<b>Dexamethasone</b> should not be used ( <b>AIIa</b> ). There are insufficient data to recommend either for or against the routine use of <b>remdesivir</b> . For patients at high risk of disease progression, the use of remdesivir may be appropriate.
Hospitalized <sup>a</sup> and Requires Supplemental Oxygen (But Does Not Require Oxygen Delivery Through a High-Flow Device, Noninvasive Ventilation, Invasive Mechanical Ventilation, or ECMO)	Use one of the following options: • <b>Remdesivir</b> <sup>b,c</sup> (e.g., for patients who require minimal supplemental oxygen) ( <b>BIIa</b> ) • <b>Dexamethasone</b> <sup>d</sup> plus <b>remdesivir</b> <sup>b,c</sup> (e.g., for patients who require increasing amounts of supplemental oxygen) ( <b>BIII</b> ) <sup>e,f</sup> • <b>Dexamethasone</b> <sup>d</sup> (e.g., when combination therapy with remdesivir cannot be used or is not available) ( <b>BI</b> )
Hospitalized <sup>a</sup> and Requires Oxygen Delivery Through a High-Flow Device or Noninvasive Ventilation	Use one of the following options: • <b>Dexamethasone</b> <sup>d,f</sup> ( <b>AI</b> ) • <b>Dexamethasone</b> <sup>d</sup> plus <b>remdesivir</b> <sup>b,c</sup> ( <b>BIII</b> ) <sup>e,f</sup>
Hospitalized <sup>a</sup> and Requires Invasive Mechanical Ventilation or ECMO	<b>Dexamethasone</b> <sup>d</sup> ( <b>AI</b> ) <sup>g</sup>

**Rating of Recommendations:** A = Strong; B = Moderate; C = Optional  
**Rating of Evidence:** I = One or more randomized trials without major limitations; IIa = Other randomized trials or subgroup analyses of randomized trials; IIb = Nonrandomized trials or observational cohort studies; III = Expert opinion

<sup>a</sup> See the Panel's statements on the FDA EUAs for bamlanivimab and casirivimab plus imdevimab. These EUAs do not authorize use in hospitalized patients.

<sup>b</sup> The remdesivir dose is 200 mg IV for one dose, followed by 100 mg IV once daily for 4 days or until hospital discharge (unless the patient is in a health care setting that can provide acute care that is similar to inpatient hospital care). Treatment duration may be extended to up to 10 days if there is no substantial clinical improvement by Day 5.

<sup>c</sup> For patients who are receiving remdesivir but progress to requiring oxygen through a high-flow device, noninvasive ventilation, invasive mechanical ventilation, or ECMO, remdesivir should be continued until the treatment course is completed.

<sup>d</sup> The dexamethasone dose is 6 mg IV or PO once daily for 10 days or until hospital discharge. If dexamethasone is not available, equivalent doses of other corticosteroids, such as prednisone, methylprednisolone, or hydrocortisone, may be used. See the Corticosteroids section for more information.

<sup>e</sup> The combination of dexamethasone and remdesivir has not been studied in clinical trials.

<sup>f</sup> In the rare circumstances where corticosteroids cannot be used, baricitinib plus remdesivir can be used (**BIIa**). The FDA has issued an EUA for baricitinib use in combination with remdesivir. The dose for baricitinib is 4 mg PO once daily for 14 days or until hospital discharge.

<sup>g</sup> The combination of dexamethasone and remdesivir may be considered for patients who have recently been intubated (**CIII**). Remdesivir alone is **not recommended**.

**Key:** ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; EUA = Emergency Use Authorization; FDA = Food and Drug Administration; IV = intravenous; the Panel = the COVID-19 Treatment Guidelines Panel; PO = orally; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2



Sociedade  
Brasileira de  
Infectologia

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA - CDC (em inglês *Centers for Disease Control and Prevention*), que é uma agência do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos e que trabalha na proteção da saúde pública e da segurança da população norte-americana, provendo informações para embasar decisões quanto à saúde, recomenda seguir as recomendações de tratamento dos NIH, anteriormente citados.

O CDC Europeu, agência similar ao CDC norte-americano, porém é uma agência da União Europeia, no seu site de domínio público <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/vaccines-and-treatment>, publica que só há evidência de estudo experimental *in vitro* da ação da hidroxicloroquina/cloroquina para inibir o novo coronavírus SARS-Cov-2 e que os estudos clínicos, tanto em pacientes hospitalizados (estudos WHO SOLIDARITY e RECOVERY), como 2 estudos randomizados no “tratamento precoce” (até 5 dias do início dos sintomas) não demonstraram benefício. O resultado da falta de benefício nos estudos WHO SOLIDARITY e RECOVERY, levou a suspender a inclusão de pacientes no grupo da hidroxicloroquina (HCQ) por considerarem anti-ético continuar a oferecer uma medicação que não traz benefício. Segue o texto original:

**Hydroxychloroquine/chloroquine:** Data from *in vitro* experimental studies indicated that hydroxychloroquine and chloroquine have an inhibitory effect on SARS-CoV-2 [15].

RCTs such as the WHO SOLIDARITY trial and RECOVERY found no evidence of significant benefit of HCQ for the treatment of COVID-19 and discontinued their HCQ arm. Results of the RECOVERY RCT comparing 1 542 patients randomised to receive HCQ with 3 132 patients that received usual care did not find any difference between the two groups in mortality, hospital stay or other outcomes [16].

Two clinical trials that investigated the effect of HCQ when started early (within 4-5 days from symptom onset) in non-hospitalised patients with mild symptoms, did not show any significant effect on symptom severity [17]. A RCT for post-exposure prophylaxis that enrolled 821 individuals with household or occupational exposure to confirmed COVID-19 cases did not show a statistically significant difference in the incidence of illness compatible with COVID-19 between the group receiving HCQ and the group-receiving placebo [18].

Only the British RCT COPCOV continues, aiming to enrol 40 000 healthcare workers and other at-risk staff around the world to study the efficacy of HCQ as a prophylaxis [19].

A agência britânica de saúde pública (NHS, *National Health Service*), no seu site de domínio público <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/secondary-care/management-confirmed-coronavirus-covid-19/clinical-medical-management/>, informa que não existe tratamento específico para o coronavírus até o momento,

f sbinfectologia

ig sbinfecto

tw sbinfectologia

📍 Rua Teixeira da Silva, 660 - Conjunto 42  
Paraíso - São Paulo - SP - CEP: 04002-033

☎ +55 11 5572-8958  
+55 11 5575-5647  
📠 +55 11 97066-9856

🌐 infectologia.org.br  
✉ sbi@infectologia.org.br



---

que antibióticos (azitromicina é um antibiótico) não funcionam contra vírus, que o tratamento é sintomático para aliviar os sintomas, enquanto seu corpo “briga” contra a doença e que as pessoas necessitam de isolamento, longe das outras pessoas, enquanto se recuperam. Segue o original:

*There is currently no specific treatment for coronavirus.*

*Antibiotics do not help, as they do not work against viruses.*

*Treatment aims to relieve the symptoms while your body fights the illness.*

*You'll need to stay in isolation, away from other people, until you have recovered.*

## **II) Do uso de analgésicos e antitérmicos em pacientes infectados**

A COVID-19 em 80 a 85% dos casos apresenta manifestação clínica branda (COVID leve) semelhante a outras infecções virais agudas do trato respiratório alto, como resfriados comuns ou síndrome gripal. Nesse tipo de situação, as infecções respiratórias virais agudas têm o manejo terapêutico dividido em <sup>1-7</sup>:

- a) Tratamento etiológico específico: indicado quando existem fármacos com eficácia comprovada em impedir complicações de uma doença que geralmente tem curso clínico benigno <sup>8</sup>;
- b) Tratamento coadjuvante sintomático: medicações que tem como o objetivo mitigar a sintomatologia na fase inicial da doença, dando mais conforto e bem-estar ao paciente no decorrer do processo agudo de adoecimento <sup>7</sup>.

Na COVID-19 leve, os cinco principais achados clínicos (sinais e sintomas) e frequência estimada na fase inicial são: tosse (50%), febre referida ou aferida maior que 38°C (43%), mialgia, que significa dor muscular generalizada (36%), cefaleia, que significa dor de cabeça (34%), dor de garganta (20%). Como já mencionado, em cerca



---

de 80 a 85% dos infectados a doença se limita a esses achados, com recuperação espontânea sem necessidade de tratamento específico <sup>1,9</sup>.

A explicação fisiopatológica para os sintomas acima inclui a invasão tecidual direta do vírus no trato respiratório, e a consequente produção de citocinas, potentes mediadores inflamatórios que circulam pelo corpo todo, sinalizando ao sistema imune as vias de resposta para a eliminação do patógeno, mas trazendo consigo os fenômenos reativos de febre, mialgia, cefaleia e dor de garganta <sup>10</sup>.

Importante destacar que a magnitude da febre, mialgia, cefaleia e dor de garganta, ainda que potencialmente autolimitadas, pode levar a uma experiência extremamente impactante e desagradável à pessoa adoecida. Sendo, portanto, indicado o tratamento sintomático para dor e febre em pacientes com sintomas clínicos sugestivos de COVID-19 com fármacos de eficácia e segurança reconhecida de longa data para esses sintomas, independentemente da etiologia infecciosa aguda, tendo justamente esses fármacos indicação em bula pela ANVISA para essa finalidade, como no caso da dipirona e do paracetamol, entre outros <sup>11,12</sup>.

Na bula aprovada pela ANVISA, a dipirona tem ações analgésica (controla a dor) e antipirética (reduz a febre) cientificamente comprovadas, incluindo sua indicação para infecções respiratórias agudas causadas por diferentes agentes infecciosos (bacterianos, virais, fungos, protozoários etc.). A dipirona age na inibição da ciclo-oxigenase (COX-1, COX-2 ou ambas) e na inibição de síntese de prostaglandinas, que clinicamente a ação resultante é o desaparecimento da febre ou da dor COX-3 <sup>11</sup>.

Da mesma forma, o paracetamol tem na bula aprovada pela ANVISA ações analgésica e antipirética, novamente contemplando uso do tratamento sintomático de infecções respiratórias agudas, sendo que o mecanismo de ação da analgesia é a



elevação do limiar da dor e a antipirese através de ação no centro hipotalâmico que regula a temperatura <sup>12</sup>.

Diversos documentos oficiais de entidades governamentais e científicas recomendam o uso de medicações para o controle dos sintomas na COVID-19, destacando inicialmente a Organização Mundial de Saúde, que em seu documento “Manejo Clínico da COVID-19”, destaca: “Nós recomendamos que os pacientes com COVID-19 leve recebam tratamento sintomático para febre e dor, nutrição adequada e hidratação apropriada” <sup>13</sup>.

A *Harvard Medical School* recomenda em seu documento intitulado “Tratamento para COVID-19 - O que ajuda, o que não funciona e o que está por vir” que o tratamento sintomático deva ser feito com paracetamol ou ibuprofeno, outra medicação com ação antipirética e analgésica <sup>14</sup>.

De forma geral, o tratamento sintomático da COVID-19 leve está indicado, portanto, com paracetamol, dipirona, ibuprofeno ou anti-inflamatórios não esteroides para controle da dor e/ou da febre nesses pacientes, considerando o uso cuidadoso em indivíduos sabidamente alérgicos a um desses grupos farmacológicos <sup>15</sup>.

Ainda não existem ensaios clínicos randomizados para avaliação de medicações sintomáticas na COVID-19, pois seria antiético e contraproducente no atual momento desenhar ou mesmo discutir estudos controlados com placebo, ou mesmo análises comparativas entre drogas para dor e febre, visto a abundância de medicações antipiréticas e analgésicas comprovadamente eficazes e disponíveis no mercado mundial, utilizados com o mesmo objetivo para outras doenças e com baixo custo de aquisição em todas essas opções<sup>16</sup>.

As referências bibliográficas que sustentam as afirmações deste tópico são:



1. [Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet. 2020;395:514–23. doi:10.1016/s0140-6736\(20\)30154-9.](#)
2. [Bajema KL, Oster AM, MCGovern OL, Lindstrom S, Stenger MR, Anderson TC, et al. Persons Evaluated for 2019 Novel Coronavirus — United States, January 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:166–70. doi:10.15585/mmwr.mm6906e1.](#)
3. [Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:497–506. doi:10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5.](#)
4. [Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395:507–13. doi:10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7.](#)
5. [Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;323:1061. doi:10.1001/jama.2020.1585.](#)
6. [Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Chin Med J \(Engl\). 2020;133\(9\):1025-1031. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.](#)
7. [Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8:475–81. doi:10.1016/s2213-2600\(20\)30079-5.](#)
8. [Thomas M, Bomar PA. Upper Respiratory Tract Infection. \[Updated 2020 Oct 28\]. In: StatPearls \[Internet\]. Treasure Island \(FL\): StatPearls Publishing; 2020 Jan- NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health.](#)
9. [Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. Clin Infect Dis. 2019;68:e1–47. doi:10.1093/cid/ciy866.](#)





10. [Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix SEB, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69:759.](#)
11. [Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\). JAMA. 2020;324:782. doi:10.1001/jama.2020.12839.](#)
12. [Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Dipirona \(Bula Profissional\).](#)
13. [Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Paracetamol \(Bula Profissional\).](#)
14. [World Health Organization - Clinical management of COVID-19.](#)
15. [Harvard Medical School - Treatments for COVID-19 - What helps, what doesn't, and what's in the pipeline.](#)
16. [Cohen P, Blau J. Coronavirus disease 2019 \(COVID-19\): Outpatient evaluation and management in adults - UpToDate - Topic 127759 Version 50.0 - Wolters Kluwer – Aualizado em 30/11/2020.](#)

### III) Do tratamento farmacológico

**Estudos clínicos randomizados com grupo controle** são a base para se aprovar qualquer medicamento ou vacina na Medicina. Quando se avalia a eficácia e segurança de determinado fármaco (novo ou já usado em outras doenças) para uma doença nova, como é o caso da COVID-19, o ideal é que o comparador seja placebo.

A maioria dos estudos clínicos randomizados que recomendam nenhum tratamento farmacológico específico para COVID-19 nos primeiros dias de sintomas (“tratamento precoce”) já foram citados e disponibilizadas cópias através do seu acesso virtual nos outros itens deste documento, pois representam os fundamentos para as recomendações das diversas sociedades médicas científicas e outros organismos sanitários, como anteriormente citado (IDSA, NIH, OMS, CDC).



Em relação ao uso de corticóide na COVID-19, pode-se resumir sua indicação afirmando-se que ele não traz benefício no “tratamento precoce”, podendo até ser deletério, mas pode salvar vidas se usado nos pacientes que evoluem com pneumonia e hipóxia. Neste caso, o corticóide que demonstrou benefício, em estudo clínico randomizado com grupo controle, com impacto em reduzir a mortalidade foi a dexametasona na dose de 6 mg ao dia, por via oral ou endovenosa, por até 10 dias.

A COVID-19, nos casos mais graves, está associada a complicações inflamatórias sistêmicas, além do comprometimento pulmonar. Os corticosteroides podem modular o quadro inflamatório sistêmico e, assim, reduzir a progressão para insuficiência respiratória, com necessidade de ventilação mecânica e morte.

Em pacientes hospitalizados com COVID-19, o uso de dexametasona resultou em menor mortalidade em 28 dias entre aqueles que estavam recebendo ventilação mecânica invasiva ou que necessitavam de suplementação de oxigênio, mas não entre aqueles que não precisam de suplementação de oxigênio ou suporte respiratório. Assim, recomendações da Sociedade Brasileira de Infectologia, da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA), *National Institutes of Health* (NIH) e da Organização Mundial da Saúde (OMS), baseados em estudos clínicos apresentados a seguir, **não recomendam o uso de corticosteroide como terapêutica inicial nos casos leves a moderados que não necessitam de suplementação de oxigênio**. Seguem artigos sobre o uso da dexametasona:

- [Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. N Engl J Med. 2020. doi:10.1056/nejmoa2021436.](https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436)
- [Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2020;8\(3\):267-276. doi: 10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5.](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5)



- [Cantini F, Goletti D, Petrone L, NajafiFard S, Niccoli L, Foti R. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. \*Drugs\*. 2020;80\(18\):1929-1946. doi:10.1007/s40265-020-01421-w.](#)
- [Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 \(COVID-19\). \*Crit Care Med\*. 2020;48\(6\): e440-e469.](#)
- [Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 \(Metcovid\): a randomised, double-blind, phasellb, placebo-controlled trial. \*Clin Infect Dis\*. 2020:ciaa1177. doi: 10.1093/cid/ciaa1177.](#)
- [Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19. \*JAMA\* 2020;324:1307. doi:10.1001/jama.2020.17021.](#)
- [Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19. \*JAMA\* 2020;324:1298. doi:10.1001/jama.2020.16761.](#)
- [WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies \(REACT\) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. \*JAMA\*. 2020;324\(13\):1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023.](#)

Em relação ao uso de ivermectina no tratamento de COVID-19, não existem estudos randomizados publicados no PubMed até o momento. Alguns aguardam revisão (*peer-review*) e, se aceitos, publicação. PubMed é um serviço da *U.S. National Library of Medicine* (NLM). Inclui cerca de 21 milhões de citações de artigos de periódicos. O maior componente é a base de dados MEDLINE que indexa cerca de 5.000 revistas publicadas nos Estados Unidos e mais de 80 outros países.



O uso de ivermectina para o tratamento de viroses vem sendo investigado há alguns anos. Mais recentemente foi demonstrada a sua capacidade de inibir o SARS-CoV2 em cultura de células, no entanto, a dose usada no referido estudo era 35 vezes maior que a aprovada para o seu uso em humanos. O fato de ser uma droga pouco hidrossolúvel, em sua atual apresentação, gera dúvidas quanto à sua biodisponibilidade a nível pulmonar. Alguns autores propõem que a administração da ivermectina possa ser eficaz nos estágios iniciais ou na prevenção da COVID-19, sugerindo a necessidade de ensaios clínicos adicionais. Dentre os poucos ensaios clínicos publicados sobre o uso da ivermectina no tratamento da doença, encontra-se um que foi retratado pelo periódico que o publicou por questões de ordem ética. Outros estudos apresentam falhas metodológicas importantes, como o uso de bancos de dados diferentes, impossibilitando correlações, estudo observacional com vieses de seleção, estudo multicêntrico sem randomização e estudo com número reduzido de participantes e ausência de desfecho clínico. Em Barcelona, a administração de ivermectina não resultou em melhora dos desfechos clínicos e virológicos em pacientes com COVID grave em um estudo retrospectivo. Ainda esperamos resultados de estudos duplo cegos randomizados controlados por placebo como o estudo SAINT, na Espanha, que podem esclarecer o verdadeiro papel da ivermectina no tratamento da COVID-19. Seguem as referências bibliográficas sobre a ivermectina:

- [Mastrangelo E, Pezzullo M, De Burghgraeve T, Kaptein S, Pastorino B, Dallmeier K, et al. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. J Antimicrob Chemother. 2012;67\(8\):1884-94. doi: 10.1093/jac/dks147.](#)
- [Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin  \$\alpha/\beta\$ -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. Biochem J. 2012;443\(3\):851-6. doi: 10.1042/BJ20120150.](#)



- [Tay MY, Fraser JE, Chan WK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, et al. Nuclear localization of dengue virus \(DENV\) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. Antiviral Res. 2013;99\(3\):301-6. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.06.002.](#)
- [Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020;178:104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787.](#)
- [Schmith VD, Zhou J \(Jessie\), Lohmer LRL. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. Clin Pharmacol Ther. 2020;108:762-5. doi:10.1002/cpt.1889.](#)
- [Formiga FR, Leblanc R, De Souza Rebouças J, Farias LP, De Oliveira RN, Pena L. Ivermectin: an award-winning drug with expected antiviral activity against COVID-19. J Control Release. 2020. doi:10.1016/j.jconrel.2020.10.009.](#)
- [Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. J Antibiot. 2020;73:593-602. doi:10.1038/s41429-020-0336-z.](#)
- [Patel AN, Desai SS, Grainger DW, Mehra MR. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. Retracted paper NEJM, 2020.](#)
- [Hellwig MD, Maia A. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. Int J Antimicrob Agents. 2020;106248. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106248.](#)
- [Bernigaud C, Guillemot D, Ahmed-Belkacem A, Grimaldi-Bensouda L, Lespine A, Berry F, et al. Bénéfice de l'ivermectine: de la gale à la COVID-19, un exemple de sérendipité. Ann Dermatol Venereol. 2020;147\(12\):A194. French. doi: 10.1016/j.annder.2020.09.231.](#)
- [Carvalho H, Hirsch R, Alkis P, Veronica C. Study of the efficacy and safety of topical ivermectin + iota-carrageenan in the prophylaxis against COVID-19 in Health Personnel. J Biomed Res. 2020;2\(1.1007\).](#)
- [Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, et al.. A five day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. Int J Infect Dis 2020. doi:10.1016/j.ijid.2020.11.191.](#)
- [Camprubí D, Almuedo-Riera A, Martí-Soler H, Soriano A, Hurtado JC, Subirà C, et al. Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. PLoS One. 2020;15:e0242184. doi:10.1371/journal.pone.0242184.](#)



- [Chaccour C, Ruiz-Castillo P, Richardson M-A, Moncunill G, Casellas A, Carmona-Torre F, et al.. The SARS-CoV-2 Ivermectin Navarra-ISGlobal Trial \(SAINT\) to Evaluate the Potential of Ivermectin to Reduce COVID-19 Transmission in low risk, non-severe COVID-19 patients in the first 48 hours after symptoms onset: A structured summary of a study protocol. Trials. 2020;21. doi:10.1186/s13063-020-04421-z.](https://doi.org/10.1186/s13063-020-04421-z)

Já em relação à azitromicina para COVID-19, ressalta-se que ela é um antibiótico. Os antibióticos são antimicrobianos indicados para infecções bacterianas e a COVID-19 é causada por um vírus (SARS-CoV-2). Não se indica o uso de antibióticos para doenças virais. Estudos clínicos bem desenhados não tiveram sucesso em provar benefício do seu uso no tratamento da COVID-19. Azitromicina não é recomendada pelas principais sociedades e organizações internacionais envolvidas no controle da pandemia como OMS, CDC, NIH e IDSA. Os trabalhos que sugerem algum benefício do seu uso têm falhas metodológicas e estudaram um pequeno número de casos. Deve-se alertar para seu eventual risco de eventos adversos como cardiotoxicidade, este último em especial em pacientes com doença cardiovascular pré-existente, manifestada por arritmia cardíaca, condição clínica potencialmente grave, com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva. A própria COVID-19 também pode causar danos cardíacos, incluindo miocardite (inflamação do músculo cardíaco), isquemia miocárdica, descompensação da insuficiência cardíaca, entre outras alterações cardiológicas. A azitromicina pode causar prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma, e consequentemente arritmias cardíacas. Tal efeito colateral também pode ocorrer com a hidroxicloroquina. Por isso, o uso de ambos em combinação pode ter um efeito potencializador de tal evento adverso. Embora incomum, quando ocorre, pode ter consequências clínicas graves. A prescrição de antibióticos deve seguir



critérios rigorosos, como as indicações da azitromicina para casos de infecções respiratórias bacterianas, incluindo exacerbação da DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica). O seu uso em massa e inadequado pode levar a aumento da resistência bacteriana a níveis incontroláveis tanto na comunidade quanto no ambiente hospitalar. Seguem as referências bibliográficas sobre a azitromicina:

- [Horby PW, Roddick A, Spata E, Staplin N, Emberson JR, Pessoa-Amorim G, et al. Azithromycin in Hospitalised Patients with COVID-19 \(RECOVERY\): a randomised, controlled, open-label, platform trial 2020. doi:10.1101/2020.12.10.20245944.](#)
- [Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil \(COALITION II\): a randomised clinical trial. The Lancet 2020;396:959–67. doi:10.1016/s0140-6736\(20\)31862-6.](#)
- [Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. New England Journal of Medicine 2020;383:2041–52. doi:10.1056/nejmoa2019014.](#)
- [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 2020;56:105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.](#)
- [Sekhavati E, Jafari F, Seyedalinaghi S, Jamalimoghadamsiahkali S, Sadr S, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID-19: An open-label randomised trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;56:106143. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106143.](#)
- [Taylor SP, Sellers E, Taylor BT. Azithromycin for the Prevention of COPD Exacerbations: The Good, Bad, and Ugly. Am J Med. 2015;128\(12\):1362.e1-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.07.032. 9.](#)
- [Doan T, Worden L, Hinterwirth A, Arzika AM, Maliki R, Abdou A, et al. Macrolide and Nonmacrolide Resistance with Mass Azithromycin Distribution. N Engl J Med. 2020;383:1941–50. doi:10.1056/nejmoa2002606.](#)



- [Arshad M, Mahmood SF, Khan M, Hasan R. Covid -19, misinformation, and antimicrobial resistance. BMJ 2020:m4501. doi:10.1136/bmj.m4501.](#)

A hidroxicloroquina, assim como a cloroquina, do mesmo grupo farmacológico, foram as medicações mais estudadas e avaliadas para COVID-19. Com resultados preliminares de ação *in vitro* e alguns estudos observacionais iniciais promissores, infelizmente quando foram avaliados em estudos randomizados com grupo controle não demonstraram benefício, principalmente em pacientes hospitalizados com doença leve, moderada (no início da pandemia, em alguns países, mesmo pacientes com as formas leve e moderada da doença foram internados, possibilitando tais estudos), grave ou crítica (internados em Unidade de Terapia Intensiva), assim como em pacientes ambulatoriais nos primeiros dias de sintomas (“tratamento precoce”) e para profilaxia pós-exposição, o que levou as diversas sociedades médicas científicas e organismos sanitários internacionais a **recomendarem contra seu uso em COVID-19 até o presente momento**, como referenciado anteriormente e no item a seguir. Seguem as referências bibliográficas sobre hidroxicloroquina e cloroquina:

- [Abd-El Salam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, Abd El Ghafar MS, et al. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. Am J Trop Med Hyg. 2020;103:1635–9. doi:10.4269/ajtmh.20-0873.](#)
- [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 Eng J Med. 2020;383:517–25. doi:10.1056/nejmoa2016638.](#)
- [Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2020;383:2041–52. doi:10.1056/nejmoa2019014.](#)





- [Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. Correction. N Engl J Med. 2020;383:e119. doi:10.1056/nejmx200021.](#)
- [Fernandes ACL, Vale AJM, Guzen FP, Pinheiro FI, Cobucci RN, De Azevedo EP. Therapeutic Options Against the New Coronavirus: Updated Clinical and Laboratory Evidences. Front Med. 2020;7. doi:10.3389/fmed.2020.00546.](#)
- [Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebé C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults With Mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2020. doi:10.1093/cid/ciaa1009.](#)
- [Omrani AS, Pathan SA, Thomas SA, Harris TRE, Coyle PV, Thomas CE, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. EClinicalMedicine. 2020;29-30:100645. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100645.](#)
- [RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020;383\(21\):2030-2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926.](#)
- [Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al.. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. Ann Intern Med. 2020;173:623–31. doi:10.7326/m20-4207.](#)
- [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. 2020:m1849. doi:10.1136/bmj.m1849.](#)
- [WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.](#)

A nitazoxanida inibe, *in vitro*, a replicação de uma ampla variedade de vírus respiratórios, incluindo SARS-CoV-2. Dois estudos de fase 3 para prevenção de COVID-19 estão sendo avaliados em populações de alto risco, incluindo idosos residentes em instituições de longa permanência e profissionais de saúde. Além dos estudos de prevenção, um ensaio para o tratamento precoce de COVID-19 está



planejado. Outro estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego de fase 3 foi iniciado em agosto de 2020 para o tratamento em maiores de 12 anos de idade e que tenham febre e sintomas respiratórios consistentes com COVID-19. As análises de eficácia examinarão os participantes com infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório. Aguardamos a publicação dos estudos que se encontram em avaliação e revisão pelos editores de revistas científicas (*peer review*) e o que avaliou o uso de nitazoxanida em fases recentes da COVID-19. Assim que tiver publicado e revisado por editores, avaliaremos seus resultados. Seguem as referências:

- [Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Nitazoxanide \(NTZ\) for Pre- or Post Exposure Prophylaxis of COVID-19 and Other Viral Respiratory Illnesses \(VRI\) in Healthcare Workers. ClinicalTrials.gov.](#)
- [Romark initiates new phase 3 clinical trial of NT-300 for the treatment of COVID-19. Romark Pharmaceuticals. 2020 Aug 11.](#)
- [Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020 Jun;178:104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787.](#)

Em relação a outros fármacos (como anticoagulante), zinco, vitaminas e procedimentos (ozônio por via retal), como citado no documento “Atualizações e Recomendações sobre a COVID-19”, publicado em 9 de dezembro de 2020, não existe comprovação científica até o momento de que esses medicamentos sejam eficazes contra a COVID-19.

É importante ressaltar que o uso de anticoagulante profilático nos pacientes internados com COVID-19 grave ou crítica, há indicação de seu uso, dependendo do risco de complicações trombóticas ou tromboembólicas, a ser avaliado individualmente paciente a paciente. Principalmente em idosos, há tal indicação para a maioria deles.



#### **IV) Das orientações do Ministério da Saúde**

A SBI tem conhecimento sobre as orientações do Ministério da Saúde, especialmente quanto ao manuseio medicamentoso apontado na Nota Informativa nº 17/2020 - SE/GAB/SE/MS, sobre as quais faz as considerações abaixo, tendo em vista que daquela data até a presente, novos estudos científicos foram publicados.

Cumprе ressaltar que Nota Informativa nº 17/2020 - SE/GAB/SE/MS - “Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da Covid-19”, reconhecia naquele momento:

4. (...) a ausência de evidências científicas robustas que possibilitem a indicação de terapia farmacológica específica para a COVID-19;

5. (...) que a manutenção do acompanhamento da comunidade científica dos resultados de estudos com medicamentos é de extrema relevância para atualizar periodicamente as orientações para o tratamento da COVID-19,

6. (...) que existem muitos medicamentos em teste, com muitos resultados sendo divulgados diariamente, e vários destes medicamentos têm sido promissores em testes de laboratório e por observação clínica, mesmo com muitos ensaios clínicos ainda em análise;

7. (...) que alguns Estados, Municípios e hospitais da rede privada já estabeleceram protocolos próprios de uso da cloroquina e da hidroxiclороquina para tratamento da COVID-19;

20. (...) que não dispomos, até o momento, de tratamento específico para a COVID-19 em gestantes ou destinado aos pacientes pediátricos;



---

23. (...) que diversas instituições, tanto internacionais quanto nacionais, preconizam o uso da cloroquina ou da hidroxicloroquina em pacientes com diagnóstico de COVID-19”

Apesar do reconhecimento da ausência de “evidências científicas robustas de tratamento da COVID-19” (item na Apresentação - pág. 3), o referido documento justifica como base para a construção deste o fato da orientação de “uso de cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19” em protocolos de hospitais e instituições. Outra consideração do referido documento é que a “manutenção do acompanhamento da comunidade científica dos resultados de estudos com medicamentos é de extrema relevância para atualizar periodicamente as orientações para o tratamento da COVID-19”.

Cabe destacar pelo citado no parágrafo anterior que nos últimos quatro meses diversas publicações revisadas por cientistas renomados em revistas indexadas, incluindo estudos anexados em resposta aos quesitos anteriores deste ofício, não demonstraram nenhum benefício do tratamento da COVID-19 com uso de cloroquina, hidroxicloroquina, azitromicina, dentre outros medicamentos testados.

Tais publicações balizaram a decisão de sociedades científicas, instituições governamentais, hospitais públicos e privados, bem como, a própria OMS a retirarem tais medicamentos de suas orientações terapêuticas. Por outro lado, não houve qualquer atualização no documento "Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da Covid-19". Tal fato por si, já destaca a importância das notas de atualização emitidas pela SBI e por outras sociedades científicas relacionadas ao atendimento da COVID-19 para a orientação dos profissionais brasileiros.



Como a publicação de novas evidências científicas sobre a COVID-19 é dinâmica e ruma numa velocidade ímpar na história da Medicina, novas informações da comunidade científica, referenciadas e difundidas nas notas e orientações da SBI e de outras instituições científicas, deveriam ser atualizadas pelo Ministério da Saúde. A própria Nota confere valor a recomendações de CCIH (que são as Comissões de Controle de Infecção Hospitalar, quase invariavelmente elaborados pelos infectologistas) e de outras sociedades e entidades científicas que, apesar de constarem no documento, não são seguidas, o que põe em risco os pacientes que recebem estes medicamentos sem comprovação científica de sua utilidade.

#### “5. NOTAS EXPLICATIVAS

(...)

14. Para pacientes hospitalizados, observar e iniciar o tratamento precoce para pneumonia nosocomial, conforme protocolo da Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) local.

(...)

21. A Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda a realização de Eletrocardiograma (ECG) em adultos no primeiro, terceiro e quinto dias do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina com associação eventual com azitromicina (...).”

Até o momento da elaboração da Nota com orientações pelo Ministério da Saúde, a Sociedade Brasileira de Infectologia já havia publicado em seu site várias notas técnicas (listadas a seguir e anexadas a este documento), sempre destacando a



importância e os resultados de estudos clínicos e estudos randomizados para nortear suas diretrizes técnicas, em consonância com sociedades internacionais de Infectologia e entidades, como a Organização Mundial de Saúde (OMS), sendo, no entanto, tais notas ou publicações referenciadas não avaliadas ou inclusas na nota ministerial.

Seguem documentos citados anteriormente:

- [Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LCP, Bagattini AM, Brito GVD, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. Rev Bras Terap Intensiva 2020;32. doi:10.5935/0103-507x.20200039.](#)
- [INFORME DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA SOBRE O NOVO CORONAVÍRUS N° 13: ESCLARECIMENTOS CIENTÍFICOS SOBRE ORIENTAÇÕES QUE PROPÕEM O USO UNIVERSAL DA CLOROQUINA OU HIDROXICLOROQUINA PARA O TRATAMENTO DA COVID-19 Elaborado em 20/05/2020.](#)
- [INFORME DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA SOBRE O NOVO CORONAVÍRUS N° 14: DEXAMETASONA NO TRATAMENTO DA COVID-19 Elaborado em 16/06/2020.](#)
- [INFORME DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA SOBRE O NOVO CORONAVÍRUS N° 15: USO DE MEDICAMENTOS PARA COVID-19 Elaborado em 30/06/2020.](#)

Em relação à solicitação de esclarecimento se os estudos científicos que a embasam não têm valor científico para a entidade, cabe destacar que:

1) A Nota Informativa nº 17/2020 - SE/GAB/SE/MS inclui 93 referências bibliográficas, sendo apenas quatro estudos observacionais (incluindo estudos *in vitro*) e duas revisões sistemáticas com artigos disponíveis nos primeiros meses da



pandemia. Como já citado, embora de amplo conhecimento do meio científico e difundido em notas da SBI e de outras sociedades científicas, **nenhum resultado de estudo randomizado com grupo controle, com maior valor científico pelo desenho do estudo foi avaliado para a construção do referido documento.** Pelo contrário, seus resultados foram desconsiderados para a formulação de uma proposta terapêutica.

2) O valor científico de cada referência da Nota Informativa nº 17/2020 - SE/GAB/SE/MS é indicado quando contextualizado na cronologia da pandemia e diante de publicações disponíveis até a data de sua formulação. Deste modo, são reconhecidos pela SBI e pela comunidade científica com validade devida, os estudos experimentais e *in vitro*, estudos prévios à pandemia e as recomendações científicas. No entanto, diante dos resultados de estudos randomizados em seres humanos, estes destacam-se na qualidade e relevância da informação para a construção de guias terapêuticos e recomendação de tratamento de qualquer doença, incluindo a COVID-19. Tal princípio norteador garante a adequada utilização de recursos em benefício e segurança da assistência em saúde.

3) Segue abaixo uma distribuição e análise dos estudos referenciados na Nota Informativa nº 17/2020 - SE/GAB/SE/MS para adequada avaliação por todos os interessados nesta questão:

- 33 citações da referência bibliográfica consistem em publicações que não avaliam a eficácia clínica de tratamento medicamentoso em pacientes com COVID-19 (ref. 3, 4, 5, 9, 12, 24, 25, 29, 30, 41, 43, 45, 46, 48, 49, 50, 56, 59, 61, 63, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 86, 89, 93);
- 12 citações da referência bibliográfica consistem em artigos pré-imprensa na ocasião, disponíveis em sites como MedRxiv, ChemRxiv e



Preprints (ref. 11, 14, 21, 22, 40, 44, 47, 51, 55, 60, 83, 91). Destaca-se que no caso da ref. 22, os autores retiraram o artigo da plataforma e solicitaram expressamente que ele não fosse citado. Como mensagem no próprio site da MedRxiv, estes artigos não foram revisados por pares e relatam novas pesquisas médicas que ainda precisam ser avaliadas e, portanto, não devem ser usadas para orientar a prática clínica;

**This article is a preprint and has not been certified by peer review [what does this mean?]. It reports new medical research that has yet to be evaluated and so should not be used to guide clinical practice.**

• 10 citações da referência bibliográfica consistem em protocolos ou publicações de sociedades científicas diversas disponíveis até a data de elaboração, nem todas relacionadas a tratamento:

- Associação Brasileira de Nutrologia (ref.1);
- Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (ref. 28);
- Sociedade Brasileira de Cardiologia (ref. 52) - Diretriz não relacionada ao tratamento, apenas discorre sobre uso de telemedicina;
- *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (ref. 62);
- *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (ref.66 - guia atualizada em 14/10/2020) - não há recomendações de uso de qualquer droga antiviral;





- *Royal College of Paediatrics and Child Health* (ref. 67) - guia do Colégio de Pediatria Britânico para Síndrome Inflamatória associada à COVID-19; não há indicação de tratamento antiviral;
- *Sociedad Latino Americana de Cuidados Intensivos Pediátricos* (ref. 79) - destacava que, naquele momento, não existia evidência procedente de ensaios clínicos controlados para recomendar um tratamento específico em pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19. A revisão mais completa e recente naquela data havia sido publicada em 13/04/2020, revisando mais de 1300 artigos. Ressaltavam que mais de 300 ensaios clínicos estavam em curso e que poderiam mostrar alguma evidência no futuro breve.
- Sociedade Brasileira de Pediatria (Departamentos Científicos de Infectologia e Reumatologia) (ref. 80) – sugeria o uso dos protocolos locais de manejo da COVID-19 suspeita ou confirmada e diretrizes para antibioticoterapia empírica, além de tratamento de suporte para doença leve ou moderada.
- Sociedade Brasileira de Pediatria (Departamento Científico de Pneumologia) (ref. 81) - Não existem relatos sobre o uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19 em crianças. Em estudos anteriores, a azitromicina demonstrou ser eficaz *in vitro* contra os vírus da Zika e Ebola, além de prevenir infecções graves do trato respiratório quando administrada a pacientes com infecção viral. O uso de azitromicina, isoladamente ou associada a outras drogas, deve ainda ser melhor explorada para o tratamento da COVID-19, especialmente em crianças;



- 
- Sociedade Brasileira de Pediatria (Departamento Científico de Terapia Intensiva) (ref. 82) - Trata-se de uma publicação da SBP de 20/05/2020 e naquela ocasião indicava administrar sintomáticos, preferencialmente APENAS paracetamol ou dipirona nos casos leves ou moderados, sendo considerado o uso de oseltamivir nos casos em que houvesse a hipótese de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por Influenza. Nos casos graves com desconforto respiratório e/ou hipóxia (síndrome respiratória aguda grave) indicavam considerar o uso de hidroxicloroquina/cloroquina (5 – 10 mg/Kg/dia de cloroquina base, por 10 dias) + azitromicina (10 mg/Kg no primeiro dia e, depois, 5 mg/Kg/dia por 4 dias – dose máxima total de 30 mg/Kg ou 1.500 mg. Tal sugestão foi considerada diante de duas publicações avaliadas na época (um estudo aberto não randomizado e um artigo publicado em 2005 e não relacionado com COVID-19);
    - 5 citações da referência bibliográfica consistem em documentos ou sites de instituições que já atualizaram suas recomendações diante da ineficácia de medicamentos incluídos na Nota do Ministério da Saúde. Alguns já não referenciavam tratamento naquela ocasião fora de ensaios clínicos:
      - EMA (ref. 27) - Trata-se da página de notícias desta agência no qual a própria agência desencoraja o uso de cloroquina e hidroxicloroquina fora de protocolos de pesquisa;



- *The Centre for Evidence-Based Medicine*, vinculado a *University of Oxford* (ref. 32) destaca a ineficácia do uso de cloroquina e hidroxiclороquina;
- Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) (ref. 33);
- NIH (Ref. 58);
- Organização Mundial da Saúde (ref. 88). *Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19*.
- 4 citações da referência bibliográfica consistem em cadastro de pesquisa clínica, não apresentando qualquer resultado que possa ser avaliado (ref. 37, 39, 65, 92). Cabe destacar que da pesquisa referenciada na citação 39 derivou-se um outro estudo publicado que não demonstrou benefício da azitromicina contra COVID-19 na população estudada a saber: “Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet* 2020;396 (10256):959-967);
- 4 citações da referência bibliográfica consistem em consenso de especialistas, artigos de opinião ou documentos de sociedades científicas com base em literatura científica (ref. 15, 16, 17, 85);
- 3 citações da referência bibliográfica consistem em publicações anteriores do próprio Ministério da Saúde sem evidências científicas de eficácia terapêutica de medicamentos na COVID-19 (ref. 6, 7,8).



- 3 citações da referência bibliográfica consistem em protocolo ou apresentações de instituições privadas, não publicados em periódicos científicos e sem citar referências (ref. 26, 31, 38);
- 3 citações da referência bibliográfica consistem em artigo de opinião com discussão teórica (ref. 23, 34, 64);
- 3 citações da referência bibliográfica consistem em artigos já retratados pelos próprios autores, pois frente a novas evidências não mais indicando tratamento com hidroxicloroquina em associação ou não a azitromicina (ref. 19, 22, 54). A referência 54 consiste na retratação de um artigo previamente publicado que não observava benefício terapêutico da hidroxicloroquina.
- 2 citações da referência bibliográfica consistem em artigos de revisão sistemática com os poucos estudos disponíveis até aquela data, sem nenhum resultados de ensaios clínicos (ref. 20 – incluíram *six articles (one narrative letter, one in-vitro study, one editorial, expert consensus paper, two national guideline documents) and 23 ongoing clinical trials in China*; ref. 77 – revisão sistemática de artigos publicados até 21/03/2020 - os autores propuseram que ambos os medicamentos fossem usados em ensaio clínico para tratamento e, cuidadosamente considerados para uso clínico como drogas experimental).
- 2 citações da referência bibliográfica consistem em carta ao editor (ref. 53, 87);
- 1 citação da referência bibliográfica consiste em um Parecer do CFM (ref. 18);



- 
- 1 citação da referência bibliográfica consiste em capítulo do *UpToDate* já atualizadas desde então e que atualmente não indica tratamento (ref. 2)
  - 1 citação da referência bibliográfica consiste em Editorial (ref. 84);
  - 4 citações da referência bibliográfica consistem em estudos observacionais, alguns *in vitro* e com viéses metodológicos que comprometem os resultados (ref. 10, 13, 35, 57).

Com o objetivo de auxiliar o Ministério da Saúde (MS), a SBI sempre se colocou e se coloca à disposição para atualizar todos os aspectos relacionados à COVID-19, incluindo tratamento farmacológico em todas as fases da doença. Dada à enorme gama de publicações, é fundamental que o MS atualize frequentemente suas recomendações.

#### V) Da ausência de conflito

A Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) declara e afirma não possuir nenhum conflito de interesse quer de natureza interna entre seus membros diretores (Presidente e Diretores), quer de natureza externa com empresas que desenvolvem, produzem ou vendem medicamentos, vacinas, insumos e equipamentos destinados ao enfrentamento da pandemia causada pelo Coronavírus, sendo que seu interesse é genérico e impessoal sobre medicamentos que devem e que não devem ser consumidos de maneira precoce no tratamento de infecções ou sintomas de infecções referentes à COVID-19, não possuindo absolutamente nenhuma pretensão de se colocar contra essa ou aquela empresa ou laboratório ou qualquer órgão oficial, no que se refere a métodos de pesquisa ou medicamentos



consolidados ou ainda em experiência no País ou em outras Nações tomadas pela referida pandemia.

Os estudos clínicos no Brasil são regulamentados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Nesse sentido, atendendo a solicitação de V. Ex.<sup>a</sup>, a SBI declara, ainda, não só a participação de membros diretores, mas de vários associados como médicos pesquisadores nos estudos clínicos relacionados à COVID-19 no Brasil, os quais têm por objetivo avaliar a eficácia e segurança de medicamentos e vacinas, que possam mudar o curso dessa devastadora pandemia.

A participação dos diretores da SBI nesses estudos está ligada à sua atuação como médicos pesquisadores das instituições de pesquisa a que estão relacionados e não constitui ação ligada ou intermediada pela SBI.

Os três estudos a seguir citados foram avaliados, aprovados e autorizados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para sua realização no Brasil e tem a participação de médicos infectologistas diretores da SBI como pesquisadores clínicos, o que nos dá muito orgulho de contribuir cientificamente num momento tão importante da história da Medicina e da Humanidade. São eles:

- Fase 2 do ensaio clínico NITFQM3200R de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação de segurança e eficácia da nitazoxanida 600mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico. O estudo é patrocinado pela Farmoquímica;



- Fase 3 do estudo clínico VAC31518COV3001, chamado de ENSEMBLE, da candidata à vacina da empresa contra a COVID-19, JNJ-78436735, também conhecida como Ad26.COV2.S. O ENSEMBLE é um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo desenhado para avaliar a segurança e eficácia da vacina em dose única versus placebo. Ao todo, o estudo contará com a participação de aproximadamente 60 mil adultos com idades acima de 18 anos, incluindo uma parcela significativa de voluntários com mais de 60 anos. A pesquisa incluirá, além do Brasil, participantes na Argentina, Chile, Colômbia, México, Peru, África do Sul e Estados Unidos. O estudo é patrocinado pela Janssen. No Brasil, a princípio, até 7 mil voluntários podem participar dessa etapa do estudo nos estados de São Paulo, Bahia, Distrito Federal, Rio de Janeiro, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Norte, Rio Grande do Sul e Santa Catarina, distribuídos em 28 centros de pesquisa. Esse estudo encerrou a inclusão de participantes no Brasil em 9 de dezembro de 2020.
- Fase 3 do estudo clínico REMDACTA, conduzido pelo laboratório Roche em parceria com a Gilead Sciences. O objetivo desse ensaio multicêntrico é avaliar a segurança e a eficácia do tocilizumabe em associação com o antiviral experimental remdesivir *versus* placebo e remdesivir em pacientes hospitalizados com pneumonia grave por COVID-19. A meta é incluir aproximadamente 450 pacientes em todo o mundo, sendo 150 no Brasil. Esse estudo está em fase de recrutamento de participantes.



---

## **VI) Dos documentos**

Tendo em vista que o objetivo de V. Ex.a é conhecer os estudos clínicos que embasaram as recomendações divulgadas pela entidade, incluímos extensas e atualizadas listas de referências bibliográficas para que cada recomendação esteja amparada em publicações científicas. Entretanto, não temos como enviar cópias de todos os artigos, pois estaríamos cometendo o crime de violação de direito autoral, previsto no art. 184 do Código Penal, para aqueles artigos que tem direitos autorais acessados mediante pagamento à revista científica na qual foi publicado. A maioria deles, porém, é de domínio público e podem ser facilmente acessados eletronicamente, clicando na referência bibliográfica citada neste documento.

Caso não seja esse o entendimento de V. Ex.a, requer prazo de 10 (dez) dias úteis para a juntada de todos os documentos de domínio público cujos links de acesso foram ora disponibilizados nas citadas referências bibliográficas.

Sendo a COVID-19 uma doença viral e, portanto, da área da Infectologia, sente-se a SBI na obrigação de contribuir com recomendações quanto ao seu diagnóstico, tratamento e prevenção, como fizemos no documento “Atualizações e Recomendações sobre a COVID-19” publicado em 9 de dezembro de 2022, bem como neste documento em que tivemos a oportunidade de ampliar os esclarecimentos e as referências bibliográficas que as norteiam e lhes dão sustentação científica.

Porém, a prescrição de tratamento para todas as doenças no Brasil, inclusive a COVID-19, é direito e responsabilidade do médico prescritor, o qual pode ou não seguir nossas recomendações, assim como ocorre nas outras especialidades médicas.





O documento “Atualizações e Recomendações sobre a COVID-19” de 9 de dezembro de 2020 tem o apoio e a concordância de todos os ex-Presidentes vivos da SBI, a saber: Prof. Aduino Castelo Filho, Prof. Celso Ramos Filho, Prof. João Mendonça, Prof. Juvêncio Furtado, Prof. Marcelo Simão Ferreira, Prof. Érico Arruda, Prof. Sergio Cimerman, bem como de todos atuais médicos infectologistas Presidentes das Federadas (de cada estado) que compõem o Conselho Deliberativo da SBI, aqui elencados:

- ✓ Alagoas (AL): Dra. Vania Rogeria Simões Pires;
- ✓ Amazonas (AM): Dr. Guilherme Augusto Pivoto João;
- ✓ Bahia (BA): Dra. Miralba Freire;
- ✓ Ceará (CE): Dr. Guilherme Alves de Lima Henn;
- ✓ Distrito Federal (DF): Dra. Heloisa Costa Ravagnani;
- ✓ Espírito Santo (ES): Dr. Alexandre Rodrigues da Silva;
- ✓ Goiás (GO): Dra. Christiane Reis Kobal;
- ✓ Maranhão (MA): Dra. Graça Maria de Castro Viana;
- ✓ Mato Grosso do Sul (MS): Dra. Andrea de Siqueira Campos Lindemberg;
- ✓ Minas Gerais (MG): Dr. Estêvão Urbano Silva;
- ✓ Pará (PA): Dr. Alessandro de Jesus Beltrão Guimarães;
- ✓ Paraíba (PB): Dra. Maria Benalva de Medeiros;
- ✓ Paraná (PR): Dra. Carla Sakuma de Oliveira;
- ✓ Pernambuco (PE): Dr. Francisco Leone de Souza Valença Filho;
- ✓ Piauí (PI): Dr. Kelsen Dantas Eulalio;
- ✓ Rio de Janeiro (RJ): Dra. Tânia Regina Constant Vergara;
- ✓ Rio Grande do Norte (RN): Dr. Igor Thiago Queiroz;
- ✓ Rio Grande do Sul (RS): Dra. Alexandre Vargas Schwarzbald;
- ✓ Roraima (RR): Dr. Luis Enrique Bermejo Galán;



- 
- ✓ Santa Catarina (SC): Dr. Fábio Gaudenzi de Faria;
  - ✓ São Paulo (SP): Dr. Eduardo Alexandrino Servolo de Medeiros;
  - ✓ Sergipe (SE): Dra. Angela Maria da Silva;
  - ✓ Tocantins (TO): Dra. Olívia Maria Veloso Costa Coutinho.

A Sociedade Brasileira de Infectologia está certa de vossa compreensão e declara o absoluto interesse e disponibilidade para dialogar nos fóruns adequados e com o Ministério da Saúde acerca das questões tratadas no informativo, sempre com o objetivo de contribuir para o melhor enfrentamento desta pandemia devastadora que está sendo a COVID-19.

A Sociedade Brasileira de Infectologia reitera votos de elevada estima e consideração.

Atenciosamente,

➤ **Diretores da SBI:**

- Presidente: Clóvis Arns da Cunha (PR);
- Vice-Presidente: Alberto Chebabo (RJ);
- 1º Secretária: Lessandra Michelin (RS);
- 2ª Secretário: Antonio Carlos de Albuquerque Bandeira (BA);
- 1ª Tesoureira: Priscila Rosalba Domingos de Oliveira (SP);
- 2º Tesoureiro: Marcos Antonio Cyrillo (SP);
- Coordenador de Comunicação: Christiane Reis Kobal (GO);
- Coordenador de Informática: Estevão Urbano Silva (MG);
- Coordenador Científico: Sérgio Cimerman (SP).

➤ **Médicos consultores da SBI:**

- Alexandre Lima Rodrigues da Cunha (DF);
- Alexandre Naime Barbosa (SP);



## Sociedade Brasileira de Infectologia

- Alexandre Rodrigues da Silva (ES);
- Carlos Ernesto Ferreira Starling (MG);
- Décio Diament (SP);
- Eduardo Alexandrino Servolo de Medeiros (SP);
- Elizabeth S. Neves (RJ);
- Jaime Luís Lopes Rocha (PR);
- Karen Mirna Loro Morejón (SP);
- Leonardo Weissmann (SP);
- Marcelo Gomes dos Santos (RJ);
- Marcelo Simão Ferreira (MG);
- Raquel Silveira Bello Stucchi (SP);
- Rodrigo Schrage Lins (RJ);
- Roseane Pôrto Medeiros (SP);
- Tânia do Socorro Souza Chaves (PA);
- Tânia Regina Constant Vergara (RJ).