



RESOLUÇÃO CFM nº 2.292/2021

(Publicada no D.O.U. de 13 de maio de 2021, Seção I, p.411)

Estabelece que a administração de hidroxicloroquina e cloroquina em apresentação inalatória é procedimento experimental, só podendo ser utilizada por meio de protocolos de pesquisa aprovados pelo sistema CEP/CONEP.

O CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, no uso das atribuições conferidas pela [Lei nº 3.268, de 30 de setembro de 1957](#), alterada pela Lei nº 11.000, de 15 de dezembro de 2004, regulamentada pelo [Decreto nº 44.045, de 19 de julho de 1958](#), alterado pelo Decreto nº 6.821, de 14 de abril de 2009, e pela Lei nº 12.842, de 10 de julho de 2013;

CONSIDERANDO que o alvo de toda atenção do médico é a saúde do ser humano, em benefício da qual deverá agir com o máximo de zelo e o melhor de sua capacidade profissional;

CONSIDERANDO que ao médico cabe zelar e trabalhar pelo perfeito desempenho ético da medicina e pelo prestígio e bom conceito da profissão;

CONSIDERANDO que é dever do médico guardar absoluto respeito pela saúde e vida do ser humano, sendo-lhe vedado realizar atos não consagrados nos meios acadêmicos ou ainda não aceitos pela comunidade científica;

CONSIDERANDO que é vedado ao médico usar experimentalmente qualquer tipo de terapêutica ainda não liberada para uso em nosso país sem a devida autorização dos órgãos competentes e sem o consentimento do paciente ou de seu responsável legal, devidamente informado da situação e das possíveis consequências;

CONSIDERANDO o art. 7º da [Lei nº 12.842/2013](#), segundo o qual “compreende-se entre as competências do Conselho Federal de Medicina editar normas para definir o caráter experimental de procedimentos em Medicina, autorizando ou vedando a sua prática pelos médicos”; e seu parágrafo único, que estabelece que a “competência fiscalizadora dos Conselhos Regionais de Medicina abrange a fiscalização e o controle dos procedimentos especificados no caput, bem como a aplicação de sanções pertinentes em caso de inobservância das normas determinadas pelo Conselho Federal”;

CONSIDERANDO a [Resolução CFM nº 1.982/2012](#), que dispõe sobre os critérios de protocolo e avaliação para o reconhecimento de novos procedimentos e terapias médicas pelo Conselho Federal de Medicina;

CONSIDERANDO, finalmente, o decidido na sessão plenária de 29 de abril de 2021,

RESOLVE:



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Art. 1º Considerar a administração de hidroxicloroquina e cloroquina em apresentação inalatória como procedimento experimental para a prática médica de acordo com as fundamentações contidas no anexo desta resolução, só podendo ser realizada por meio de protocolos de pesquisa aprovados pelo sistema CEP/CONEP, em instituições devidamente credenciadas.

Art. 2º Esta resolução entra em vigor na data de sua publicação, tendo o seu anexo publicado, na íntegra, no sítio eletrônico www.portalmedico.org.br.

Brasília, 29 de abril de 2021.

MAURO LUIZ DE BRITTO RIBEIRO
Presidente

DILZA TERESINHA AMBRÓS RIBEIRO
Secretária-geral



RESOLUÇÃO CFM N. 2.292/2021 – ANEXO

HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA EM APRESENTAÇÃO INALATÓRIA PARA O TRATAMENTO DA COVID-19

INTRODUÇÃO

O sulfato de hidroxicloroquina (HCQ) é o ingrediente farmacêutico ativo (IFA) usado em diversos medicamentos indicados para o tratamento da malária e de muitas doenças inflamatórias e autoimunes. São apresentados comercialmente na forma de comprimidos e comprimidos revestidos, todos para uso oral, não havendo registro de medicamento à base de cloroquina ou hidroxicloroquina na apresentação farmacêutica inalatória disponível em qualquer mercado do mundo para o tratamento de qualquer doença. (1)

A biodisponibilidade da HCQ é de 67% a 74% da dose ingerida. Uma dose oral de 200 mg de hidroxicloroquina tem meia-vida de 537 horas ou 22,4 dias no sangue, e 2.963 horas ou 123,5 dias no plasma. Uma dose intravenosa de 155 mg tem meia-vida de 40 dias. A via de eliminação é de 40-50% por via renal; 25% de uma dose é excretada na pele e 24-25% é eliminada pelas fezes.

Além do IFA, os medicamentos à base de HCQ e cloroquina (CQ) também incluem excipientes que podem variar conforme o fabricante, dentro de uma lista possível de ingredientes aceitos pelas agências reguladoras de medicamentos.

Conforme informações da bula do produto da Aspen, são os seguintes os excipientes contidos na fórmula do Reuquinol: croscarmelose sódica, dióxido de titânio, estearato de magnésio, lactose, polividona, amido, hidroxipropilmetylcelulose e polietilenoglicol. (2)

A composição da HCQ da EMS informada na bula do produto contém os seguintes excipientes: amido pré-gelatinizado, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, estearato de magnésio e hipromelose+macrogol+dióxido de titânio. (3)

Ainda conforme as informações da bula do difosfato de cloroquina da Farmanguinhos, o medicamento contém os seguintes excipientes: amido de milho, estearato de magnésio, talco 325 mesh, manitol oral em pó e água purificada. (4)

REQUISITOS PARA REGISTRO DE NOVA APRESENTAÇÃO DE HCQ OU CQ INALATÓRIA

Para que haja uma nova apresentação farmacêutica de HCQ ou CQ para uso inalatório, forçosamente há que se estabelecer nova posologia com base nos estudos de biodisponibilidade e farmacocinética (PK) da nova apresentação, em comparação com a apresentação oral, sempre em indivíduos sadios.

Para os testes, o fabricante, além de formular o produto-teste para inalação, ainda deverá desenvolver um protótipo de inalador que será usado nos ensaios clínicos e depois fará parte do novo produto a ser lançado no mercado.



Na formulação do produto-teste, além do IFA, no caso o sulfato de hidroxicloroquina, também são acrescentados os excipientes autorizados para soluções inalatórias, que visam a manutenção da eficácia e da conservação do produto, sem apresentar riscos às vias aéreas dos pacientes.

APRESENTAÇÃO INALATÓRIA PARA A HCQ/CQ

Com a pandemia da covid-19, ao mesmo tempo que os pesquisadores se mostraram entusiasmados com os relatos preliminares e promissores da HCQ no tratamento da doença, estavam também preocupados com os potenciais eventos adversos, em vista das altas doses necessárias para alcançar o efeito antiviral pretendido.

A hipótese inicial para o uso da hidroxicloroquina inalatória foi de que a administração da droga por essa via, em doses menores, possibilitaria concentrações maiores no tecido pulmonar (alvo inicial da infecção) do que aquela administrada por via oral.

ESTUDOS SOBRE HCQ INALATÓRIA

Em busca de estudos clínicos sobre a intervenção com a HCQ inalatória encontramos artigos de opinião e alguns raros estudos de farmacocinética. Selecionamos três desses artigos, que descrevemos em seguida, cujos links para os artigos completos estão na bibliografia consultada.

O artigo de Kavanagh *et al.* (5) discorre sobre a necessidade de ajustes de doses de HCQ oral para reduzir eventos adversos no tratamento contra a covid-19 em grupos especiais de pacientes. Refere que fez uma análise em mais de uma centena de estudos listados no Clinical Trials e que o ajuste de doses não foi feito na maioria desses estudos.

Aventou a possibilidade de uso de menores quantidades do fármaco se existisse uma apresentação inalatória, o que levaria a maior eficácia no tratamento da covid-19, com menor risco de eventos adversos.

Para isso tomou como base estudos de fase 1 e 2 em que uma solução de HCQ para inalação em inalador próprio foi estudada por Dayton, em 2006, em voluntários com asma. No entanto, não encontramos o artigo original referido, mas apenas a comunicação do autor sobre o seu estudo que consta numa citação no Google Scholar. (5)

No artigo de Albariqi *et al.* (6) os pesquisadores expõem a mesma questão e se referem a uma técnica magistral para obter de maneira prática, na farmácia terapêutica do próprio Hospital, uma apresentação inalatória a partir de sulfato de HCQ em pó estéril suspenso em soro fisiológico e preservado com cloreto de benzalcônio.

Nesse último artigo a mesma temática é abordada de fato em uma carta ao editor do British Journal of Pharmacology, que em tradução automática diz o que se segue: (7)

“A distribuição pulmonar direcionada de hidroxicloroquina em aerossol foi descrita anteriormente para várias condições respiratórias, com ensaios clínicos de Fase 2a em pacientes asmáticos que não demonstraram eventos adversos (Aradigm, 2006).



Um estudo recente sobre hidroxicloroquina inalada em doses de até 4 mg/dia descobriu que a droga era bem tolerada, afora um sabor amargo transitório após inalação (Klimke, Hefner, Will, & Voss, 2020). Embora mais evidências sejam necessárias para determinar a eficácia da hidroxicloroquina em aerossol no tratamento de COVID-19, a administração pulmonar direcionada de baixa dose representa um método de administração seguro e potencialmente preferido, particularmente dados os supostos mecanismos pelos quais a hidroxicloroquina atua contra o SARS-CoV-2.

A solução para inalação de sulfato de hidroxicloroquina pode ser preparada rotineiramente em farmácias hospitalares, combinando sulfato de hidroxicloroquina em pó estéril com água estéril ou cloreto de sódio a 0,9% (0,5% peso/volume) como veículo, sempre em condições assépticas.

O cloreto de benzalcônio (0,01% ou 0,1 mg/mL), um componente de vários produtos aprovados pela FDA com segurança clinicamente demonstrada, pode ser adicionado à solução como conservante. A mistura resultante pode ser usada como solução estoque a partir da qual as doses podem ser administradas em volumes considerados apropriados pelos médicos que tratam os doentes. Geralmente, 3-5 mL podem ser administrados por nebulização ou inalação em ambiente fechado, com uma dose de carga de inalação duas vezes ao dia no primeiro dia de terapia. Posteriormente, a dosagem de 3-5 mL uma vez ao dia deve ser suficiente, pois o sulfato de hidroxicloroquina tem meia-vida e tempo de residência no tecido de pelo menos 40 dias (Browning, 2014).

À luz das consequências observadas com o uso disseminado de hidroxicloroquina em altas doses, administradas por via oral no tratamento de COVID-19, o teste clínico dos parâmetros farmacológicos da hidroxicloroquina inalada ou nebulizada deve ser de alta prioridade.

Deve-se observar que os autores não defendem o uso de hidroxicloroquina no tratamento de COVID-19, pois a evidência clínica existente é inconclusiva e limitada pelo desenho do estudo. No entanto, se a hidroxicloroquina for administrada em pacientes com COVID-19 gravemente enfermos, a terapia inalatória ou nebulizada de baixa dosagem pode conferir os benefícios de concentrações de drogas semelhantes ou maiores nos tecidos pulmonares, com menos efeitos adversos sistêmicos (incluindo cardiotoxicidade), diminuição da carga sobre o sistema de saúde e diminuição da pressão sobre o suprimento existente de hidroxicloroquina”.

MONITORAMENTO DE NOVOS ESTUDOS COM HCQ INALATÓRIA

Com o objetivo de monitorar o horizonte tecnológico no que concerne à HCQ inalada realizamos uma busca no site ClinicalTrials.gov, em 6 de abril de 2021. (8)

Encontramos 3 estudos de fase 1 em indivíduos saudáveis testando novos produtos-teste inaláveis de HCQ em estudos de farmacocinética (PK). Encontramos ainda um outro estudo pequeno, que será realizado com 28 pacientes com câncer e covid-19 que receberão a HCQ inalada. Porém, o estudo ainda não iniciou a fase de recrutamento.

Em resumo, não foram encontrados resultados de estudos que tivessem estudado a aplicação da HCQ inalada em pacientes com covid-19.

CONSIDERAÇÕES FINAIS



- O sulfato de hidroxicloroquina é o IFA (ingrediente farmacêutico ativo) de uma ampla gama de medicamentos produzidos e comercializados por diversos fabricantes no mundo todo;
- As indicações da bula são para o tratamento da malária e de diversas doenças inflamatórias crônicas e autoimunes. A administração é oral e o medicamento apresenta biodisponibilidade de cerca de 70% e meia-vida de mais de 22 dias;
- São drogas conhecidas e utilizadas há muito tempo, que podem desencadear alguns tipos de eventos adversos graves dose-dependentes, mas que podem ser importantes em certos grupos de pacientes;
- Aventou-se que a apresentação inalada de cloroquina ou hidroxicloroquina poderia ser uma alternativa para reduzir as doses sistêmicas com alta concentração no sistema respiratório, proporcionando menor risco de eventos adversos. Porém, não há até o momento nem registro nem comercialização de um produto de HCQ inalável em nenhuma parte do mundo;
- Não foram encontrados estudos que tenham utilizado produtos de HCQ para administração inalatória no tratamento da covid-19. Encontramos artigos de opinião e alguns poucos estudos de farmacocinética (PK) em pessoas sadias;
- A simples dissolução de um comprimido de HCQ para produzir uma solução para inalação não deve ser considerada, em vista dos excipientes presentes no produto, que podem ser agressivos às vias aéreas, e da dificuldade de estabelecer as dosagens compatíveis com os limites da administração inalada;
- As apresentações orais de HCQ e CQ de diferentes fabricantes podem ter excipientes diferentes de uma lista de excipientes para medicamentos orais recomendada pelas agências reguladoras de medicamentos;
- É obrigatório que os excipientes estejam listados em bula, pois são de interesse dos alérgicos e diabéticos, por exemplo;
- O uso *off label* de um medicamento registrado para outra indicação clínica ainda insuficientemente estudada traz grande dose de incerteza para o médico e para o doente, motivo pelo qual o CFM trata esse tema com cuidados de pesquisa, sempre centrada na relação médico-paciente, que deve ser individualizada, esclarecida e consentida;
- A decisão de usar uma nova apresentação (inalada) de HCQ ainda não registrada em nenhuma parte do mundo acrescenta ainda mais incerteza ao tratamento e maior responsabilidade ao médico, pois ele não tem garantida sua eficácia e segurança;
- A obtenção de nova apresentação medicamentosa para uso inalatório é um processo complexo, da competência de farmacêuticos especializados em técnica farmacêutica. Esse fato não pode ser ignorado pelo médico que pretende prescrever tal produto, pois se trata de procedimento experimental e está fora de sua competência responsabilizar-se pela qualidade, pureza e segurança de um produto experimental que foi processado por outro profissional de saúde;



- A farmacocinética de um medicamento em apresentação inalada é muito diferente da farmacocinética do mesmo produto na forma oral. São necessários estudos bem desenhados e bem conduzidos para que a correspondência entre as duas formas farmacêuticas seja estabelecida;
- Para finalizar, a lista de excipientes permitidos para apresentações inaladas é diferente daquela aprovada para as apresentações orais, e é de grande interesse para a terapêutica que estejam em conformidade com as especificações, seja para garantir a preservação da eficácia e da esterilidade do produto, seja para evitar a exposição dos doentes a agentes reconhecidamente irritantes ou alergênicos das vias aéreas.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Hydroxychloroquine. DrugBank [Internet]. created on August 29, 2007 20:00 / Updated on May 11, 2021 01:03. Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01611>
- 2- Sulfato de Hidroxicloroquina: comprimidos revestidos 400 mg. [Bula]. São Paulo: ASPEN; 2020. Disponível em: <https://pro.consultaremedios.com.br/bula/reuquinol>
- 3- Sulfato de Hidroxicloroquina: comprimidos revestidos 400 mg. [Bula]. Hortolândia: EMS; 2021. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351433030201713/>
- 4- Farmanguinhos Cloroquina: comprimidos 150 mg. [Bula]. Rio de Janeiro: Fiocruz, Instituto de Tecnologia de Fármacos; 2019. Disponível em:
<https://pro.consultaremedios.com.br/bula/farmanguinhos-cloroquina>
- 5- Kavanagh O, Healy AM, Dayton F, Robinson S, O'Reilly NJ, Mahoney B, et all. Inhaled hydroxychloroquine to improve efficacy and reduce harm in the treatment of COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020 Oct;143:110110. doi: [10.1016/j.mehy.2020.110110](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110110)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361049/>
- 6- Albariqi AH, Chang RYK, Tai W, Ke WR, Chow MYT, Tang P, et all. Inhalable hydroxychloroquine powders for potential treatment of COVID-19. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. 2021;34(1). //doi.org/10.1089/jamp.2020.1648
- 7- Fassihi SC, Nabar NR, Fassihi R. Novel approach for low-dose pulmonary delivery of hydroxychloroquine in COVID-19. *British Journal of Pharmacology*. 2020;177(21). //doi.org/10.1111/bph.15167
- 8- 17 Studies found for: hydroxychloroquine inhaled. ClinicalTrials [Internet]. U.S. National Library of Medicine; search abril 6 2021. Available:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=&term=hydroxychloroquine+inhaled&cntry=&state=&city=&dist=>



EXPOSIÇÃO DE MOTIVOS DA RESOLUÇÃO CFM nº 2.292/2021

A covid-19 é uma doença que teve seus primeiros relatos na China no final de 2019 e rapidamente se disseminou pelo mundo, vindo a se caracterizar como a responsável pela maior crise sanitária da humanidade no último século, só tendo paralelo na história com a peste negra na Idade Média e a gripe espanhola em 1918-1919.

O vírus Sars-CoV-2 é altamente transmissível, causando a covid-19, doença com alta morbimortalidade em números absolutos, em razão do grande número de pessoas que infecta, e que exige para sua prevenção isolamento e distanciamento social, o que causa a falência de centenas de milhares de empresas e o desemprego de milhões de pessoas. Além disso, quando a pessoa está mais debilitada mental e fisicamente (assim que contrai a doença) ela precisa ficar isolada, sem a companhia da família, o que traz sequelas psicológicas graves.

A covid-19 desde que surgiu assola o mundo, que praticamente parou em virtude dessa doença avassaladora. As pesquisas nos centros mais avançados do mundo tentam encontrar tratamento que possa frear essa pandemia, tendo desenvolvido vacinas em tempo recorde, sem precedente na história, além de avanços importantes no tratamento dos doentes críticos, como a intubação (precoce x tardia), posição prona, uso de corticoides, anticoagulantes e bloqueadores neuromusculares.

O CFM tem a competência legal, de acordo com a Lei nº 12.842/2013, de determinar o que é ou não tratamento experimental no país, tendo elaborado o [Parecer CFM nº 4/2020](#), delegando ao médico, com sua autonomia, junto com o paciente, também com sua autonomia, decidirem juntos qual a melhor conduta a ser adotada: se essas drogas serão ou não prescritas, com o consentimento livre e esclarecido do paciente. Essa decisão do CFM está de acordo com a Declaração de Helsinque, da Associação Médica Mundial, que estabelece:

“No tratamento de um paciente, quando métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos comprovados não existirem ou forem eficazes o médico, com o consentimento informado do paciente, deverá ser livre para usar medidas profiláticas, diagnósticas e terapêuticas não comprovadas ou inovadoras, se, em seu julgamento, estas oferecerem a esperança de salvar a vida, restabelecer a saúde e aliviar o sofrimento. Quando possível, essas medidas devem ser objeto de pesquisa, programada para avaliar sua segurança ou eficácia. Em todos os casos, as novas informações devem ser registradas e, quando apropriado, publicadas”.

A autonomia do médico de prescrever o que julgar melhor para seu paciente é um dos pilares da medicina desde Hipócrates, só tendo limite na lei e na ética, objetivando sempre única e tão somente a beneficência e nunca a maleficência.

A HCQ para uso inalatório não é preconizada pelo fabricante, não havendo na literatura nenhuma informação sobre a eficácia e segurança da medicação aplicada por essa via, assim como dados sobre sua farmacocinética e farmacodinâmica nessa situação. Essa forma de administração não caracteriza uso *off label* da medicação, sendo necessárias pesquisas que comprovem a eficácia e segurança da HCQ, assim como a dose a ser aplicada.

Pelo exposto, é imprescindível que o Conselho Federal de Medicina normatize a matéria de acordo com o artigo 7º da Lei nº 12.842/2013, estabelecendo o caráter experimental ou não, autorizando ou vedando o uso da hidroxicloroquina e cloroquina em apresentação por via inalatória.

DOMINGOS SÁVIO MATOS DANTAS
Relator