



MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL

Procuradoria da República no Município de Bento Gonçalves

PORTARIA Nº 40, de 20 de abril de 2020.

O **MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL**, no exercício das atribuições constitucionais estatuídas no art. 129 da Constituição da República, pelos Procuradores da República firmatários (Portaria PGR nº 352/2020);

CONSIDERANDO as atribuições constitucionais e legais do Ministério Público Federal (artigo 129, incisos II, III e VI, da CF; artigos 5º, inciso V, 6º, inciso VII, 7º, inciso I, 8º, incisos I, II, IV, V, VII e VIII, e 11 a 16, da Lei Complementar nº 75/93; Resolução nº 87/06 do Conselho Superior do Ministério Público Federal e Resolução nº 23/07 do Conselho Nacional do Ministério Público);

CONSIDERANDO que também é função institucional do Ministério Público zelar pelo efetivo respeito dos Poderes Públicos e dos serviços de relevância pública aos direitos assegurados na Constituição, promovendo as medidas necessárias a sua garantia (artigo 129, inciso II, da CF; e artigo 5º, inciso V, alíneas “a” e “b”, da Lei Complementar nº 75/93);

CONSIDERANDO o status constitucional do direito social fundamental à saúde (artigo 6º, *caput*, CF);

CONSIDERANDO que a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas, as quais visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário aos serviços e ações para sua promoção, proteção e recuperação (artigo 6º c/c 196, ambos da CF);

CONSIDERANDO que a efetivação do direito fundamental à saúde é fator indutor da cidadania e da dignidade humana (artigo 1º, incisos II e III, CF);

CONSIDERANDO que são de relevância pública as ações e serviços de saúde (artigo 197, CF);

CONSIDERANDO a organização e o funcionamento dos serviços de saúde preconizados pelo Sistema Único de Saúde (Lei nº 8.080/90);

CONSIDERANDO que a gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) é integrado por todos os entes federativos do Brasil, ocorrendo transferências intergovernamentais de recursos

financeiros para sua boa gestão;

CONSIDERANDO a declaração de pandemia do COVID-19 pela Organização Mundial da Saúde, na data de 11 de março de 2020;

CONSIDERANDO as medidas de enfrentamento da pandemia do COVID-19 previstas para o Estado brasileiro e a sociedade (Lei nº 13.979/20 e legislação correlata);

CONSIDERANDO as atribuições da COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA-CONEP, diretamente ligada ao CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE-CNS, à qual compete a avaliação dos aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos no Brasil; que, como missão, a comissão elabora e atualiza as diretrizes e normas para a proteção dos sujeitos de pesquisa e coordena a rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) das instituições; e que, portanto, cabe à CONEP avaliar e acompanhar os protocolos de pesquisa em áreas temáticas especiais como genética e reprodução humana, novos equipamentos, dispositivos para a saúde, novos procedimentos, população indígena, projetos ligados à biossegurança, dentre outros;

CONSIDERANDO que o Laboratório de Vírus Respiratórios e do Sarampo do Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz) foi nomeado Laboratório de Referência da Organização Mundial da Saúde (OMS) para COVID-19 nas Américas, sendo, que, a partir da formalização do acordo entre a Organização Mundial da Saúde – OMS e a Fiocruz, a unidade passou a realizar testes confirmatórios da doença na região, além de integrar a rede de especialistas em laboratório da entidade para a COVID-19;

CONSIDERANDO que o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/Fiocruz) é uma unidade técnico-científica da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), que atua de forma multifacetada nas áreas de educação, pesquisa, inovação tecnológica e produção de medicamentos, sendo considerado o maior laboratório farmacêutico oficial vinculado ao Ministério da Saúde, sendo referido instituto mais do que uma fábrica de medicamentos, mas verdadeiro Instituto de Ciência e Tecnologia em Saúde, além de pesquisar, desenvolver e produzir medicamentos essenciais para a população brasileira, destacando-se, ademais, na luta pela redução de custos de medicamentos, permitindo a ampliação ao acesso de mais pessoas aos programas de saúde pública;

CONSIDERANDO que, segundo diversos estudos científicos paralelos em curso no Brasil e no mundo, o COVID-19 acarreta uma pneumonia infiltrativa com extensa fibrose de padrão vidro-fosco bilateral, observável por tomografia pulmonar; além disso, há severa lesão do sistema endotelial (capilares), redução de células da série branca e hematófagocitose (destruição de hemácias opsonizadas por virions e posteriormente atacadas por células do sistema de defesa), além de lesões da musculatura esquelética; que todos esses agravos exigem hospitalização, assistência respiratória por entubamento, podendo levar à morte indivíduos que apresentam comorbidades; e que, por sua vez, a Hidroxicloroquina (HCQ) tem sido usada em conjunto com outros fármacos (e.g.,

Azitromicina, antivirais, anti-inflamatórios, etc.);

CONSIDERANDO as iniciativas de pesquisa com o uso da substância cloroquina e a disponibilidade desse medicamento no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), e que foi publicada a NOTA INFORMATIVA No 6/2020-DAF/SCTIE/MS, de primeiro de abril de 2020, orientando sobre a possibilidade de uso do medicamento, em casos confirmados e a critério médico, como terapia adjuvante no tratamento de formas graves, em pacientes hospitalizados, sem que outras medidas de suporte sejam preteridas;

CONSIDERANDO a realização de estudo intitulado: “*Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study)*”^[1]

CONSIDERANDO o “abstract” da referida pesquisa: “*Background There is no specific antiviral therapy recommended for the disease caused by SARS-CoV-2 (COVID-19). Recent publications have drawn attention to the possible benefit of chloroquine (CQ). Our study aimed to comprehensively evaluate the safety and efficacy of two different CQ dosages in patients with established severe COVID-19. Methods We performed a parallel, double-blinded, randomized, phase IIb clinical trial, aiming to assess safety and efficacy of two different CQ dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with SARS in Manaus, Brazilian Amazon. Eligible participants were allocated to receive orally or via nasogastric tube high dose CQ (600mg CQ twice daily for 10 days or total dose 12g); or low dose CQ (450mg for 5 days, twice daily only on the first day, or total dose 2.7g). In addition, all patients received ceftriaxone and azithromycin. This study was registered with ClinicalTrials.gov, number NCT04323527. Findings Out of a pre-defined 440 patients sample size, 81 patients were enrolled. The high dose CQ arm presented more QTc>500ms (25%), and a trend toward higher lethality (17%) than the lower dosage. Fatality rate was 13.5% (95%CI=6.9-23.0%), overlapping with the CI of historical data from similar patients not using CQ (95%CI=14.5-19.2%). In 14 patients with paired samples, respiratory secretion at day 4 was negative in only one patient. Interpretation Preliminary findings suggest that the higher CQ dosage (10-day regimen) should not be recommended for COVID-19 treatment because of its potential safety hazards. Such results forced us to prematurely halt patient recruitment to this arm. Given the enormous global push for the use of CQ for COVID-19, results such as the ones found in this trial can provide robust evidence for updated COVID-19 patient management recommendations*”;

CONSIDERANDO que a referida pesquisa, segundo a sua apresentação, foi financiado pelo Governo do Estado do Amazonas, Farmanguinhos (Fundação Oswaldo Cruz), SUFRAMA, CAPES, FAPEAM e fundos federais concedidos por uma coalizão de senadores brasileiros;

CONSIDERANDO o teor da bula do fármaco, segundo a qual 1 comprimido contém 250 mg de difosfato de cloroquina, o que corresponde a 150 mg de cloroquina base, sendo que a

dose máxima total para adultos e crianças deve ser de 25 mg/Kg de peso, não devendo ultrapassar a dose total de 1.500 mg no decorrer de três dias de tratamento; e que, ademais, Marmor em 2004 no Clin Exp Reumatol definiu que a dose segura para a retina durante o tratamento de artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico deve ser inferior a 6.5 mg/Kg/dia (o que implica que a dose usada no estudo^[2] foi de quase 3 vezes a dose máxima segura);

CONSIDERANDO que eventuais fragilidades epistemológicas e procedimentais do estudo, cujos resultados podem influenciar medidas de enfrentamento farmacológico à propagação do COVID-19 na população brasileira como um todo e inclusive aos cidadãos residentes e usuários do sistema de saúde nos municípios que integram a PRM-Bento Gonçalves/RS;

CONSIDERANDO que um dos pontos que merecem atenção e a própria escolha do escopo do estudo, qual seja, analisar duas possíveis dosagens de cloroquina, ambas em pacientes graves, bem como avaliar que espécie de ganho se pode esperar do uso de CQ em pacientes com COVID-19, se algum dia sua eficiência for comprovada, uma vez que em pacientes severos, com os pulmões já comprometidos, pode proporcionar uma sobrevida, possivelmente com sequelas e limitações graves; e que em fase mais precoce da infecção por COVID-19, pode-se encurtar o período de internação, reduzir a gravidade dos sintomas, diminuir a necessidade de respiradores, leitos, pessoal especializado de saúde, evitando o colapso do sistema;

CONSIDERANDO que o próprio estudo declara a necessidade de novos estudos, numa direção diferente da que foi adotada ("*É urgente que se façam mais estudos com introdução da CQ antes da fase severa da doença* (Evidências Anteriores)", sendo explícito que os autores da pesquisa admitem a falta de pesquisa na fase precoce do processo infeccioso, antes da fase inflamatória, na qual protocolos antivirais têm pouco efeito:

DETERMINA a instauração de inquérito civil, vinculado à 1ª Câmara de Coordenação e Revisão do Ministério Público Federal, para coletar informações preliminares sobre a eficácia terapêutica do fármaco cloroquina e do seu derivado hidroxicoloroquina no tratamento de pessoas infectadas pelo COVID-19, a partir do estudo intitulado "*Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study)*"^[3] realizado pelos pesquisadores Mayla Gabriela Silva Borba, Fernando Fonseca Almeida Val, Vanderson Souza Sampaio, Marcia Almeida Araújo Alexandre, Gisely Cardoso Melo, Marcelo Brito, Maria Paula Gomes Mourão, Jose Diego Brito-Sousa, Djane Baía-da-Silva, Marcus Vinitius Farias Guerra, Ludhmila Abrahão Hajjar, Rosemary Costa Pinto, Antonio Alcirley Silva Balieiro, Felipe Gomes Naveca, Mariana Simão Xavier, Alexandre Salomão, Andre Machado Siqueira, Alexandre Schwarzbolt, Júlio Henrique Rosa Croda, Mauricio Lacerda Nogueira,

Gustavo Adolfo Sierra Romero, Quique Bassat, Cor Jesus Fontes, Bernardino Cláudio Albuquerque, Cláudio Tadeu Daniel-Ribeiro, Wuelton Marcelo Monteiro, Marcus Vinícius Guimarães Lacerda.

PROVIDÊNCIAS INICIAIS:

a) à ASSPAD, para efetuar pesquisa de qualificação, titulação acadêmica, endereço para intimação, vínculos profissionais de todos os pesquisadores responsáveis pela pesquisa ora investigada;

b) concluído o levantamento acima, oficie-se aos pesquisadores nominados, requisitando-lhes que, no prazo de 10 dias, respondam aos seguintes questionamentos, cujas respostas devem ser instruídas com documentos comprobatórios:

QUESITO 1: Por que estudar o uso da cloroquina em pacientes graves, quando é razoável esperar maiores ganhos na fase precoce, oligossintomática da infecção

QUESITO 2: O que motivou a escolha da cloroquina como fármaco a ser aplicado em pacientes graves, quando, desde a década de 40, é reconhecido que a hidroxicloroquina (HCQ) tem menor toxicidade e maior tolerância?

QUESITO 3: Uma vez que a recomendação da bula indica o limite de 25mg/Kg de massa corporal/dia, por que não foi apresentada no trabalho uma tabela de ajuste de dose para a massa corporal de cada sujeito da pesquisa?

QUESITO 4: Uma vez que haja indicação de que foram utilizadas doses elevadas, superiores a duas vezes a dose-limite, o que norteou a escolha da dosimetria? Crucialmente, por que os sujeitos da pesquisa foram expostos a uma dose letal?

QUESITO 5: Ao final do protocolo o indivíduo terá 12g de CQ em seu sistema e levará mais de 30 dias exposto a uma dose letal (i.e., a 1/2 vida para o “wash-out” da droga). Uma vez que essa informação era do conhecimento dos pesquisadores, o que baseou essa escolha de posologia?

QUESITO 6: Como explicar a diferença de dose total, sendo o ‘grupo alta-dose’ aproximadamente 4,5 vezes maior que o do ‘grupo baixa-dose’?

QUESITO 7: Uma vez que o estudo foi divulgado no Medrxiv, que prescinde de revisão por pares, houve preocupação dos pesquisadores em compatibilizar o protocolo com as normas da Resolução nº 466 do Sistema CEP/CONEP, que protege o direito dos sujeitos da pesquisa? Quais os procedimentos concretamente adotados para cumprir essas normas?

QUESITO 8) Por que se optou por utilizar cloroquina em diferentes dosagens, com protocolos de ALTA DOSAGEM e BAIXA DOSAGEM, sabendo existir medicação análoga (HIDROXICLOROQUINA) menos tóxica para o paciente?

QUESITO 9) Uma vez cientes da importância de estudar a administração da cloroquina em pacientes nos estágios mais precoces e com poucos sintomas da COVID 19, como

mencionado no estudo disponibilizado, por que não foi iniciado estudo nesse sentido?

QUESITO 10) Qual a dosagem de cloroquina considerada eficaz e segura nos protocolos clínicos para tratamentos de curta duração como os da malária?

QUESITO 11) Qual a dosagem de cloroquina considerada eficaz e segura nos protocolos clínicos para os tratamentos de longa duração como o do lúpus eritematoso sistêmico?

QUESITO 12) Qual protocolo clínico norteia as doses utilizadas no protocolo ALTA DOSAGEM do estudo?

QUESITO 13) As doses da cloroquina foram ajustadas ao peso dos pacientes? Onde se encontram as evidências no estudo em questão?

QUESITO 14) Qual a meia vida da cloroquina e tempo de metabolização de 100% da medicação no organismo humano?

QUESITO 15) Qual dosagem seria considerada tóxica e letal para a cloroquina no organismo humano, em adultos?

QUESITO 16) Considerando a administração da Cloroquina no PROTOCOLO DE ALTA DOSAGEM (12 gramas em 10 dias), os pacientes ficariam submetidos a doses potencialmente letais em algum momento do estudo? Se afirmativo, em qual momento?

QUESITO 17) Por que haja contraindicação o da taxa de letalidade entre os grupos de protocolo de ALTA DOSAGEM e do protocolo de BAIXA DOSAGEM, no que foi descrito na “tabela 3 do estudo” e no que foi descrito no item “Findings” do Sumário?

QUESITO 18) Houve aumento do risco de eventos cardiológicos nos pacientes do protocolo de ALTA DOSAGEM, quando a cloroquina foi associada à azitromicina?

QUESITO 19) Houve aumento do risco de eventos cardiológicos nos pacientes do protocolo de ALTA DOSAGEM, quando a cloroquina foi associada ao oseltamivir?

QUESITO 20) Houve aumento do risco de eventos cardiológicos nos pacientes do protocolo de ALTA DOSAGEM, quando a cloroquina foi associada à ceftriaxona?

QUESITO 21) O estudo foi conduzido integralmente norteado pela RESOLUÇÃO nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que normatiza e regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos?

QUESITO 22) Por que, no estudo disponibilizado na plataforma *medRxiv*, a referência ao número de aprovação junto ao CONEP (“CONEP approval 3.929.646/2020”) não remete a nenhum estudo aprovado e disponibilizado na Plataforma Brasil (<https://conselho.saude.gov.br/plataforma-brasil-conep?view=default>) ?

QUESITO 23) O estudo foi aprovado junto ao CONEP anteriormente ao início de sua aplicação clínica? Em caso afirmativo, qual a data de aprovação e sob qual registro foi anexado na Plataforma Brasil? (encaminhar cópia autenticada da decisão)

QUESITO 23) Todos os pacientes submetidos ao estudo tinham diagnóstico laboratorial confirmando serem positivos para COVID 19 antes de serem submetidos à administração de cloroquina e as associações?

QUESITO 24) Os pacientes foram informados em linguagem simples e acessível em Termo de Consentimento Livre e Esclarecido acerca da possível exposição e dos riscos da administração do protocolo de ALTA DOSAGEM de cloroquina com suas associações? (encaminhar cópia dos termos)

QUESITO 25) Os pacientes acima de 75 anos podem apresentar maiores riscos de eventos adversos cardiológicos quando submetidos à cloroquina e às associações medicamentosas realizadas no protocolo de ALTA DOSAGEM do estudo, se comparados a pacientes com menor idade?

QUESITO 26) Os pacientes com doenças cardíacas podem apresentar maiores riscos de eventos adversos cardiológicos quando submetidos à cloroquina e às associações medicamentosas realizadas no protocolo de ALTA DOSAGEM do estudo, se comparados a pacientes sem cardiopatias?

QUESITO 27) Os pacientes com critério de maior gravidade em ferramenta qSOFA utilizada na tabela 1 e, portanto, em pior estado clínico, podem apresentar maiores riscos de eventos adversos cardiológicos, quando submetidos à cloroquina e às associações medicamentosas realizadas no protocolo de ALTA DOSAGEM do estudo, se comparados a pacientes em estágios menos graves da doença?

QUESITO 28) Dentre os pacientes que receberam protocolo de ALTAS DOSAGENS das medicações, houve maior número de pacientes acima de 75 anos e/ou pacientes com doenças cardiológicas e/ou pacientes com critério de maior gravidade em ferramenta qSOFA, com relevância estatisticamente significativa nesse grupo, quando comparado ao grupo que recebeu o protocolo de BAIXA DOSAGEM?

QUESITO 29) Se sim para o quesito 28, por que permaneceram no estudo expostos ao protocolo de ALTA DOSAGEM, ainda que farmacêutico da pesquisa sendo “não cego”? A partir desses dados, houve intenção de demonstrar ser a cloroquina uma medicação com alto potencial desencadeador de evento adverso cardiológico?

QUESITO 30) Nesse estudo houve algum óbito por evento cardiológico decorrente da administração dos medicamentos contidos nos protocolos?

QUESITO 31) Por que o estudo envolvendo muitos nomes e instituições de pesquisa foi realizado em um único hospital? Os pesquisadores teriam dados mais fidedignos se o estudo fosse realizado com maior número de pacientes e em mais de um dos centros de pesquisa envolvidos no trabalho?

QUESITO 32) A partir desse estudo é possível concluir ser a Cloroquina uma medicação não segura e eficaz para o tratamento de pacientes em saúde pública?

c) oficie-se à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, ao Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/Fundação Oswaldo Cruz), requisitando-lhes, no prazo de 10 dias, relatório, devidamente lastreado em documentos, acerca de todos os atos praticados por essas entidades, relativamente ao estudo intitulado “*Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study)*”; e

d) oficie-se ao Ministério da Saúde, requisitando-lhe, no prazo de 10 dias, informações devidamente lastreadas em documentos, especialmente:

d.1) eventuais repercussões do estudo em questão nas medidas de enfrentamento à pandemia do COVID-19;

d.2) protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, atualmente em vigor, para uso do fármaco cloroquina e seu derivado hidroxicloroquina no tratamento de pessoas infectadas pelo COVID-19;

d.3) justificativas técnicas para a recomendação de tratamento de pessoas infectadas por COVID-19, com os fármacos cloroquina e seu derivado hidroxicloroquina, apenas nos casos graves (<https://www.saude.gov.br/fakenews/46706-cloroquina-e-hidroxicloroquina-passam-a-ser-usadas-no-brasil-para-combater-coronavirus-e-fake-news>); como também oseltamivir para pessoas em condições de risco (<https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/08/20200408-ProtocoloManejo-ver07.pdf>); e

d.4) justificativas técnicas para que não tenha sido emitida, ainda, dos fármacos cloroquina e seu derivado hidroxicloroquina, como também oseltamivir, para terapêutica em fases mais precoces de infecção pelo COVID-19.

Autuar a portaria e as peças de informação que originaram a instauração.

Designa-se o servidor Lauro José Sausen Júnior, matrícula nº 6454-8, para secretariar os trabalhos.

Comunique-se à 1ª Câmara de Coordenação e Revisão a instauração do presente inquérito civil (art. 6º da Res. nº 87/06-CSMPF), inclusive para fins de publicação da portaria.

Afixar cópia da portaria, em tamanho reduzido, no átrio da Procuradoria da República de Bento Gonçalves/RS.

Alexandre Schneider Procurador da República	Higor Rezende Pessoa Procurador da República	Wesley Miranda Alves Procurador da República
--	---	---

Notas

1. [^ https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v2](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v2)
2. [^ https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v2](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v2)
3. [^ https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v2](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v2)